表 2.7.2.3-14　曝露量と臨床効果に関する解析の推定オッズ比

	オッズ比[a] (95% CI)	P 値
CR vs ≤ VGPR	1.006 (0.999, 1.012)	0.0778
≥ VGPR vs ≤ PR	1.003 (0.998, 1.008)	0.2041
≥ PR vs ≤ SD	0.995 (0.989, 1.001)	0.0770

出典：5.3.5.3-1（Table 4.d）
CR：完全奏効、VGPR：最良部分奏効、PR：部分奏効、SD：安定
a 本剤の曝露量 1 ng•hr/mL/day の増加に相当する推定オッズ比

臨床効果の頻度とロジスティック回帰の最終モデルから予測された臨床効果の確率及びその 95% CI をプロットしたグラフは 5.3.5.3-1 に示した。

2.7.2.3.4.2 曝露量－安全性解析

本剤の曝露量と選出した一部の血液学的及び非血液学的有害事象との関係をロジスティック回帰を用いて検討した。検討した血液学的有害事象は、Grade 3 以上の貧血、好中球減少症及び血小板減少症であった。非血液学的有害事象としては、Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐について検討した。ある有害事象が 1 例の患者で複数回数発現した場合は、当該有害事象が最初に発現した時点までの期間を曝露量－安全性解析に用いた。

（1）曝露量と血液学的有害事象に関する解析

プラセボ群及び本剤群の 4 つの層における血液学的有害事象（Grade 3 以上の貧血、好中球減少症及び血小板減少症）の発現率を表 2.7.2.3-15 に要約した。

表 2.7.2.3-15　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における血液学的有害事象（Grade 3 以上）

	プラセボ群 N=360	本剤群の曝露量の四分位点に基づく層（ng•hr/mL/day）				
		第 1 層 N=87	第 2 層 N=87	第 3 層 N=87	第 4 層 N=86	合計 N=347
貧血; N (%)		7 (8)	5 (6)	7 (8)	12 (14)	31 (9)
AUC 中央値	45 (13)	72.1	105	134	186	120
(範囲)		(34.9-86.2)	(87.0-120)	(122-155)	(156-641)	(34.9-641)
好中球減少症; N (%)		16 (18)	18 (21)	19 (22)	16 (19)	69 (20)
AUC 中央値	71 (20)	72.1	109	138	186	123
(範囲)		(34.9-87.5)	(87.7-123)	(123-157)	(157-357)	(34.9-357)
血小板減少症; N (%)		7 (8)	10 (11)	14 (16)	28 (33)	59 (17)
AUC 中央値	26 (7)	70.7	107	139	195	123
(範囲)		(34.9-87.1)	(87.3-123)	(123-158)	(159-516)	(34.9-516)

出典：5.3.5.3-1（Table 4.e）
N：患者数

血液学的有害事象に関する曝露量－反応解析の結果、本剤の曝露量と Grade 3 以上の貧血及び Grade 3 以上の血小板減少症の発現率との間に統計学的に有意な関連性が認められた。本剤の曝露量は、Grade 3 以上の好中球減少症の発現率に関する有意な予測因子ではなかった。本剤の曝露量と血液学的有害事象に関するロジスティック回帰分析の結果を表 2.7.2.3-16 に

要約した。変数増加法／変数減少法による変数選択時において、追加の共変量（表 2.7.2.1-5）は同定されなかった。

表 2.7.2.3-16　Grade 3 以上の血液学的有害事象の曝露量－安全性解析における推定オッズ比

	オッズ比 [a] (95% CI)	P 値
貧血	1.007 (1.002, 1.013)	0.0117
好中球減少症	1.000 (0.995, 1.006)	0.8734
血小板減少症	1.013 (1.008, 1.018)	<0.0001

出典：5.3.5.3-1（Table 4.f）
a 本剤の曝露量 1 ng•hr/mL/day の増加に相当する推定オッズ比。

血液学的有害事象（Grade 3 以上の貧血、好中球減少症、血小板減少症）の発現率とロジスティック回帰の最終モデルから予測された確率及びその 95% CI をプロットしたグラフは 5.3.5.3-1 に示した。

（2）曝露量と非血液学的有害事象に関する解析

プラセボ群及び本剤群の 4 つの層における非血液学的有害事象（Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現率を表 2.7.2.3-17 に要約した。

表 2.7.2.3-17　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における非血液学的有害事象（Grade 2 以上）

	プラセボ群 N=360	本剤群の曝露量の四分位点に基づく層（ng•hr/mL/day） 第 1 層 N=87	第 2 層 N=87	第 3 層 N=87	第 4 層 N=86	合計 N=347
下痢; N (%)		9 (10)	15 (17)	12 (14)	34 (40)	70 (20)
AUC 中央値	53 (15)	72.5	107	139	195	123
(範囲)		(34.9-88.8)	(89.1-123)	(124-161)	(162-420)	(34.9-420)
疲労; N (%)		11 (13)	6 (7)	8 (9)	15 (17)	40 (12)
AUC 中央値	49 (14)	72.1	106	138	191	122
(範囲)		(36.6-87.1)	(87.3-122)	(122-157)	(157-430)	(36.6-430)
悪心; N (%)		2 (2)	4 (5)	5 (6)	10 (12)	21 (6)
AUC 中央値	24 (7)	72.1	105	137	185	122
(範囲)		(34.9-87.0)	(87.1-122)	(123-156)	(156-344)	(34.9-344)
末梢性ニューロパチー; N (%)		8 (9)	6 (7)	9 (10)	12 (14)	35 (10)
AUC 中央値	26 (7)	70.3	105	137	185	120
(範囲)		(34.9-87.1)	(87.1-120)	(120-155)	(155-444)	(34.9-444)
発疹; N (%)		2 (2)	9 (10)	5 (6)	33 (38)	49 (14)
AUC 中央値	25 (7)	72.5	107	145	214	124
(範囲)		(29.1-88.7)	(89.3-124)	(125-167)	(168-679)	(29.1-679)
嘔吐; N (%)		8 (9)	1 (1)	3 (3)	10 (12)	22 (6)
AUC 中央値	11 (3)	70.3	105	136	185	120
(範囲)		(34.6-86.2)	(86.2-120)	(120-156)	(156-493)	(34.6-493)

出典：5.3.5.3-1（Table 4.h）
N：患者数

非血液学的有害事象に関する曝露量－反応解析の結果、本剤の曝露量とGrade 2以上の発疹、末梢性ニューロパチー、下痢及び悪心の発現率との間に統計学的に有意な関連性が認められた。本剤の曝露量とそれらの非血液学的有害事象に関するロジスティック回帰分析の結果を表2.7.2.3-18に要約した。

表2.7.2.3-18　Grade 2以上の非血液学的有害事象の曝露量－安全性解析における推定オッズ比

	オッズ比[a] (95% CI)	P値
下痢	1.012 (1.007, 1.017)	<0.0001
悪心	1.012 (1.004, 1.019)	0.0019
末梢性ニューロパチー	1.006 (1.000, 1.012)	0.0495
発疹	1.020 (1.014, 1.026)	<0.0001

出典：5.3.5.3-1（Table 4.k）
a 本剤の曝露量1 ng•hr/mL/dayの増加に相当する推定オッズ比

本剤の曝露量は、Grade 2以上の疲労及びGrade 2以上の嘔吐の発現率に関する統計学的に有意な予測因子であった（表2.7.2.3-19）。共変量解析の結果、本剤の曝露量とGrade 2以上の疲労の発現率との関連性に対する統計学的に有意な共変量として年齢が同定された。第3相試験であるC16010試験では、Grade 2以上の疲労の発現率は本剤群（12%）とプラセボ群（14%）で同等であった。両投与群間でGrade 2以上の疲労の発現率が同程度であったことから、本解析で本剤の曝露量とGrade 2以上の疲労との間に統計学的に有意な曝露量－反応関係が認められたものの、その関係が臨床的に考慮すべき事象ではないと推察された。今回の共変量解析で認められた年齢の効果については、一般的に高齢者では、65歳未満の患者と比較して、併存疾患の増加、生理的予備能の低下、虚弱及び身体障害の影響により有害事象の発現率が高くなるという知見を反映している可能性が示唆された[15][16][17]。

表2.7.2.3-19　Grade 2以上の疲労及びGrade 2以上の嘔吐の曝露量－安全性解析における推定オッズ比

		オッズ比[a] (95% CI)	P値
疲労	本剤の曝露量	1.006 (1.000, 1.012)	0.0358
	年齢	1.055 (1.014, 1.098)	0.0088
嘔吐	本剤の曝露量	1.008 (1.001, 1.014)	0.0248
	性別（女性 vs 男性）	6.185 (2.030, 18.845)	0.0013

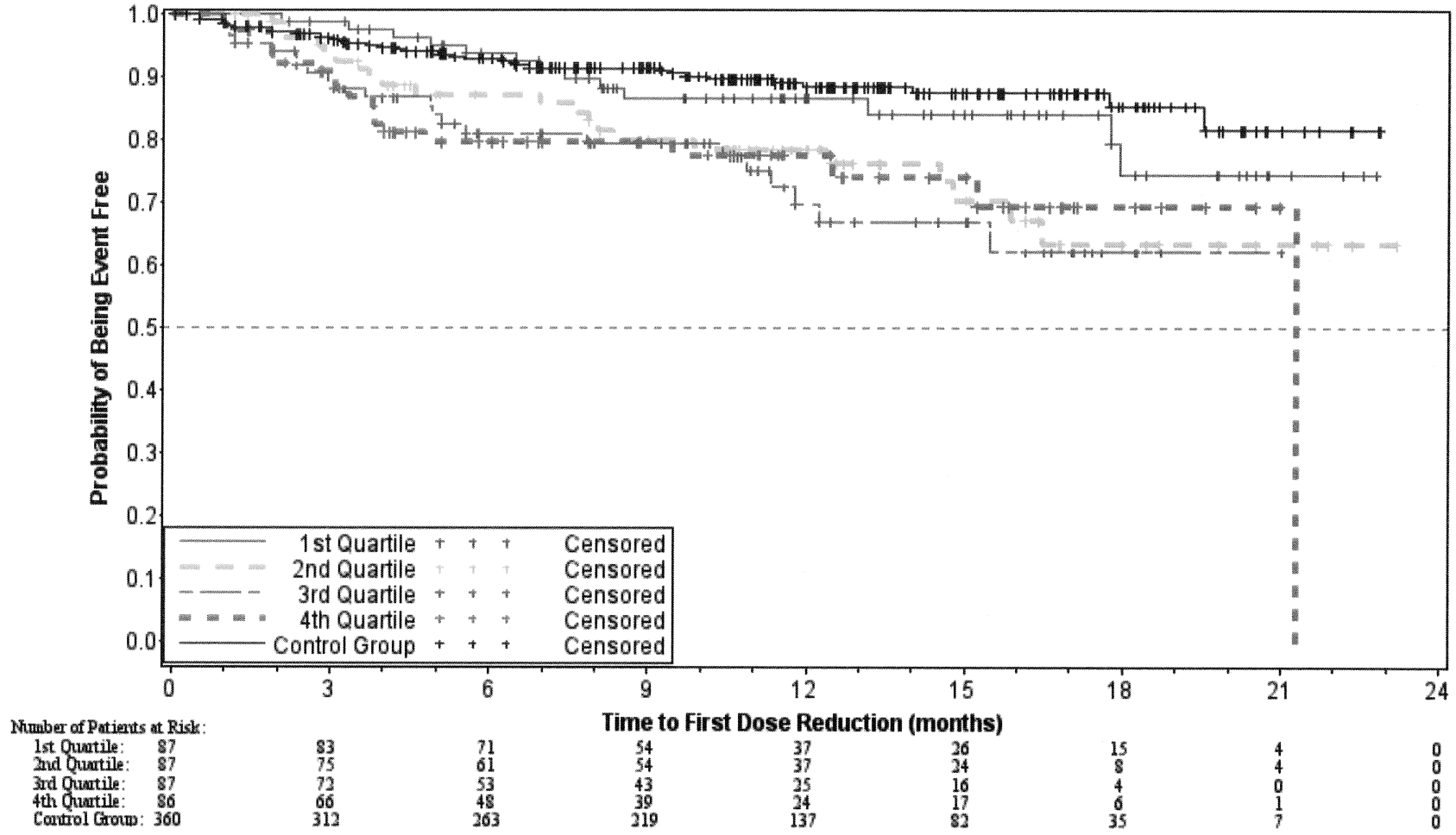
出典：5.3.5.3-1（Table 4.i及び4.j）
a 本剤の曝露量1 ng•hr/mL/dayの増加に相当する推定オッズ比

同様に、本剤の曝露量とGrade 2以上の嘔吐の発現率との関連性に対する統計学的に有意な共変量として性別が同定された（表2.7.2.3-19）。しかしながら、プラセボ群において、女性患者でのGrade 2以上の嘔吐の発現率（8/160、5%）が男性患者での発現率（3/200、1.5%）の約3倍であったことから、今回の共変量解析で認められた性別の効果については、男女間で嘔吐に対する本来の感受性に差があることや、あるいは嘔吐の発現報告時に男女間で生じたバイアスにより検出された可能性が示唆された。

非血液学的有害事象（Grade 2 以上の下痢、疲労、悪心、末梢性ニューロパチー、発疹及び嘔吐）の発現率とロジスティック回帰の最終モデルから予測された確率及びその 95% CI をプロットしたグラフは 5.3.5.3-1 に示した。

2.7.2.3.4.3 曝露量と本剤の初回減量までの期間に関する解析

本剤の曝露量と本剤の初回減量までの期間との関連性について Kaplan-Meier 解析により評価した（図 2.7.2.3-17）。比例ハザードモデルによる検討の結果、P 値は 0.0693、ハザード比（95% CI）は 1.004（1.000, 1.009）となり、本剤の曝露量は本剤の初回減量までの期間の予測因子ではないことが示された。C16010 試験では、試験実施期間の中央値は 12 サイクルに達しており、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（5.3.5.1-1）。



出典：5.3.5.3-1（Figure 4.n）
1st Quartile：本剤群第 1 層、2nd Quartile：本剤群第 2 層、3rd Quartile：本剤群第 3 層、4th Quartile：本剤群第 4 層、Control Group：プラセボ群
X 軸下部には各曝露群及び各時点での患者数を示した。

図 2.7.2.3-17　本剤群の曝露量の四分位点に基づく各層及びプラセボ群における初回減量までの期間の Kaplan-Meier 曲線

2.7.2.3.4.4 曝露量－反応解析の要約

ロジスティック回帰分析（CR と VGPR 以下、VGPR 以上と PR 以下、及び PR 以上と 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はなかった。これらのことにより、LenDex との併用で本剤 4 mg を週 1 回投与時の曝露量の範囲内では、一貫した治療効果が得られることが示唆された。C16010 試験では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時間平均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。

本剤群において、一部の血液学的及び非血液学的有害事象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少数（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が 12 サイクル（24%の患者が 18 サイクルより長い期間）まで達している状況での忍容性が示唆された。本知見に加えて、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 は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が良好であると考えられた。

C16010 試験では、本剤群及びプラセボ群における相対用量強度の中央値は共に高く、それぞれ 97.4%及び 98.2%と同程度であった。また、両群におけるレナリドミド及びデキサメタゾンの相対用量強度の中央値は共に高く、それぞれレナリドミドで 93.8%及び 95.6%、デキサメタゾンで 92.8%及び 95.0%と同程度であった。本剤群では 80%の患者で本剤の減量は実施されず、少なくとも 1 回減量した患者は 20%、2 回以上減量した患者は 3%であったことから、本剤 + LenDex の忍容性は良好であることが示唆された。したがって、本剤の申請レジメンに従う限りは、本剤を長期間投与する患者における有害事象は、用量調整及び支持療法により効果的に管理できると考えられた。

2.7.2.3.5 本剤の投与レジメンに関する設定根拠

2.7.2.3.5.1 本剤の週 1 回投与に関する設定根拠

本剤の経口製剤に関する初期の臨床開発では、RRMM 患者を対象として、単独で週 2 回投与（C16003 試験：21 日サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に本剤を投与）及び週 1 回投与（C16004 試験：28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目に本剤を投与）する用法について検討した。C16003 試験及び C16004 試験では、共に 2 つの患者パートを設定した。一方は MTD を確認するための用量漸増パートであり、もう一方の MTD 拡大パートでは、安全性及び有効性を検討するため、判定された MTD で本剤を投与した。

C16003 試験では、計 60 例が登録され、そのうち 40 例には MTD（2 mg/m^2：固定用量では 3.7 mg に相当）で本剤を投与した。55 例で効果判定が可能であり、そのうち 39 例が MTD 投与例であった。C16004 試験では、計 60 例が登録され、そのうち 31 例には MTD（2.97 mg/m^2：

固定用量では 5.5 mg に相当）で本剤を投与した。50 例で効果判定が可能であり、そのうち 30 例が MTD 投与例であった。これら 2 試験の要約について、有効性及び安全性に関する評価結果と共に表 2.7.2.3-20 に示した。

表 2.7.2.3-20　C16003 試験及び C16004 試験における有効性及び安全性データ

	C16003 試験 N=60		C16004 試験 N=60	
投与スケジュール	週 2 回 （21 日サイクルの 1、4、8 及び 11 日目）		週 1 回 （28 日サイクルの 1、8 及び 15 日目）	
MTD	2 mg/m^2 （固定用量では 3.7 mg）		2.97 mg/m^2 （固定用量では 5.5 mg）	
	合計	MTD 拡大パート	合計	MTD 拡大パート
効果判定が可能	N=55	N=39	N=50	N=30
全奏効率（CR + PR）：最良効果（確定又は未確定）	8 (15%)	6 (15%)	9 (18%)	8 (27%)[a]
Safety population	N=60	N=40	N=60	N=31
Grade 3 の有害事象	45 (75%)	31 (78%)	37 (62%)	24 (77%)
Grade 4 の有害事象	23 (38%)	19 (48%)	13 (22%)	11 (35%)
投与変更	36 (60%)	27 (68%)	27 (45%)	18 (58%)
中止に至った有害事象	8 (13%)	8 (20%)	7 (12%)	4 (13%)

出典：5.3.5.2-4（Table 14.3.1.1、14.4.1.5a、14.4.1.5b 及び 14.4.1.1 並びに Listing 16.2.6.1A）、5.3.5.2-3（Table 14.3.1.1、14.4.1.5a、14.4.1.5b 及び 14.4.1.1 並びに Listing 16.2.6.1A）
a 細胞遺伝学的異常である 17p 欠損を有する 1 例及び 4;14 転座を有する 2 例を含む。

有効性：MTD 拡大パートの全奏効率〔最良効果（確定又は未確定）が PR 以上であった患者の割合〕は、C16003 試験で 15%、C16004 試験で 27%であった。MTD 投与例における PR 以上の反応の持続期間の中央値は、C16004 試験で 5.6 ヵ月（範囲：0.9～7.5 ヵ月）、C16003 試験で 5.7 ヵ月（範囲：2.8～6.9 ヵ月）であった。

安全性：MTD は C16004 試験では 2.97 mg/m^2（固定用量では 5.5 mg に相当）、C16003 試験では 2 mg/m^2（固定用量では 3.7 mg に相当）と判定された。全評価対象集団における Grade 3 及び Grade 4 の有害事象の発現率は、双方共に C16004 試験の方が C16003 試験より低かった（Grade 3：62% vs 75%、Grade 4：22% vs 38%）。MTD 投与例のみでは、Grade 3 の有害事象の発現率は C16004 試験と C16003 試験で同程度であったが（77% vs 78%）、Grade 4 の有害事象の発現率は C16004 試験の方が C16003 試験より低かった（35% vs 48%）。全評価対象集団及び MTD 拡大パート集団における有害事象による投与変更の頻度は、両集団共に C16004 試験の方が C16003 試験より低かった（全評価対象集団：45% vs 60%、MTD 拡大パート集団：58% vs 68%）。全評価対象集団における有害事象による投与中止の頻度は C16004 試験と C16003 試験で同程度であったが、MTD 拡大パート集団においては、C16003 試験の方が C16004 試験より多くの患者で有害事象による投与中止が認められた（20% vs 13%）。

以上のように、これらの 2 つの第 1 相試験の MTD 拡大パートでは、本剤の週 1 回投与（C16004 試験）で週 2 回投与（C16003 試験）より高い奏効率と優れた忍容性（有害事象による投与変更及び投与中止の頻度に基づく）が認められた。臨床開発初期に得られたこれらの知見から、本剤の投与スケジュールとして週 2 回投与でなく週 1 回投与を選択した。また、28 日サイクルの週 1 回投与は、LenDex の 28 日間の投与サイクルと途切れなく組み合わせる

ことが可能であり、LenDexの用法・用量や用量強度を損なうことなく、対象患者にとって本剤を服用するうえでの利便性を高めることができると考えられた。

2.7.2.3.5.2 第3相試験でLenDexと併用する本剤の用量に関する設定根拠

本剤＋LenDexレジメンの安全性及び有効性プロファイルを予備的に確認して、第3相試験で検討する本剤の用量を決定するため、NDMM患者を対象として、28日サイクルで本剤の週1回投与とLenDexを併用する第1/2相試験（C16005試験）を実施した。本試験では、LenDexの用量は一定とし、本剤の用量を1.68、2.23、2.97及び3.95 mg/m^2（それぞれ固定用量では3、4、5.5及び7.2 mgに相当）まで漸増した。治験実施計画書に基づき用量漸増を進めたところ、2.97 mg/m^{2}まで用量制限毒性（DLT）は認められなかったため、3.95 mg/m^{2}の用量コホートに3例を登録して投与したが、3例全てでDLTが認められた。そこで、治験実施計画書に従い、追加登録した3例に対して3.95 mg/m^{2}の1段階下の用量である2.97 mg/m^{2}で投与を行ったところ、そのうち1例でDLTが認められた。したがって、28日サイクルのLenDexと併用して週1回投与する場合の本剤のMTDは2.97 mg/m^2（固定用量では5.5 mg相当）と判定された。用量漸増パート全体で認められたDLTは、悪心、嘔吐、失神、蕁麻疹、末梢性ニューロパチーなどであった。C16005試験の第1相パート（サイクル1だけでなく、それ以降のサイクルも対象とした）で得られたデータを本剤の忍容性、曝露量及び投与変更に関して検討した後にRP2Dを決定した。本剤2.97 mg/m^{2}の用量では概ね良好な忍容性が認められたが、この用量はレナリドミドの用量強度を損なう（減量に至る）可能性があると考えられた。レナリドミドの用量強度の中央値は、本剤の用量が2.97及び2.23 mg/m^{2}の場合で、それぞれ84.6及び96.0%であった。2.23 mg/m^{2}の投与を受けた3例では、CR（いずれも厳格な完全奏効）が2例、VGPRが1例であった。2.97 mg/m^{2}の投与を受けた6例では、CRが1例、PRが5例（VGPR 1例を含む）であった。

以上の知見について検討した結果、最終的にRP2Dとして2.23 mg/m^{2}を選択し、さらに、本剤のクリアランスとBSAの間に明確な関連性がないことが認められた母集団PK解析結果に基づき、固定用量として4 mgを選択した。標準用量のLenDexと併用下での本剤4 mgの週1回投与は、C16005試験の第2相パートにおいて長期反復投与で良好な忍容性を示し、全奏効率は90%であった。また、国内で実施した第1相試験（TB-MC010034試験）では、28日サイクルで日本人RRMM患者へLenDexと併用して本剤4 mgの週1回投与時に忍容性が確認された。このように、有効性及び忍容性並びにLenDexの投与を維持できる可能性に基づき、第3相のC16010試験でLenDexと併用時の本剤の用量は4 mg（28日サイクルで週1回投与）と決定した。

2.7.2.3.5.3 申請する本剤の投与レジメンに関する設定根拠

少なくとも1つの標準的な治療を受けた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及び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及び15日目）投与することとした。

第3相ピボタル試験であるC16010試験のデータから、28日サイクルの1、8及び15日目に本剤4 mgを投与することはPFSの延長及び治療効果の改善に有効であり、RRMM患者に

おいて長期的なベネフィットにつながることが示された。本剤 4 mg と LenDex の併用時において、LenDex による有害事象の著しい増加は認められなかった。この併用レジメンは良好な忍容性を示し、有害事象は臨床的に管理可能なものであった。以上のように、本剤と LenDex 併用時の有効性及び忍容性に加え、LenDex の投与が継続可能であることを考慮して、本剤の用量として 4 mg〔LenDex との併用試験で判定された MTD（5.5 mg）を下回る〕を選択した。

第 3 相試験（C16010 試験）のデータを用いた曝露量－反応解析では、本剤の曝露量は臨床効果（CR、VGPR 以上及び PR 以上）の有意な予測因子ではなく、また、PFS の有意な予測因子でもないことが認められた。これらのことより、LenDex との併用で本剤 4 mg を週 1 回投与時の曝露量範囲の全体にわたって、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。本剤を LenDex と併用した患者において、本剤の曝露量に関連した有害事象発現率の上昇が認められたが、本剤の減量を要した患者は少数（全患者の 20%）で、本剤の全身曝露量と減量の間には明確な関係は認められなかったことから、LenDex との併用で長期投与した場合の忍容性が示唆された。曝露量－有効性解析及び曝露量－安全性解析の結果に加えて、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が一様に良好であることが裏付けられた。

2.7.2.3.1.5 で考察したように、血液透析を要する末期腎不全患者を含む重度の腎機能障害を有する患者並びに中等度又は重度の肝機能障害を有する患者では、本剤の用量を 3 mg とすることが妥当であると考えられた。

2.7.2.3.6 臨床薬理：要約及び結論

個々の臨床試験、10 試験のデータを用いた母集団 PK 解析、並びに第 3 相試験（C16010 試験）の有効性及び安全性データを用いた曝露量－反応解析で得られた結果に基づき、内因性及び外因性要因が PK に与える影響やそれらの要因の推奨用法・用量との関連性を含めて、本剤の臨床薬理について包括的に検討した。主な結論を以下に示した。

- 本剤を静脈内及び経口投与時において、本剤の血漿中濃度は多相性の指数関数的な消失プロファイルを示した。経口投与時には、本剤は急速に吸収され、Tmax の中央値は 1 時間であった。
- 母集団 PK 解析により、本剤の AUC は 0.2～10.6 mg の用量範囲で用量に比例して増加することが示された。本剤の絶対的経口バイオアベイラビリティは 58%と算定された。
- 本剤を経口投与時の吸収及び消失プロファイルは日本人と欧米人で類似していることが示唆された。また、本剤 4 mg 投与時の日本人の AUC は欧米人より若干高い（36%）が、AUC の分布は日本人と欧米人で重複していることが示された。臨床試験より得られた安全性データも考慮すると、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。
- 高脂肪食の摂取により、本剤の AUC は 28%減少し、Cmax は 69%低下し、高脂肪食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。したがって、本剤は食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に投与することが妥当であると考えられた。なお、本投与条件は第 3 相試験（C16010 試験）での推奨投与条件である。
- 母集団 PK モデルに基づくと、本剤の定常状態での分布容積は 543 L と推定された。
- 本剤は血清アルブミン及び血漿蛋白に対して高い結合率を示した（約 99%）。本剤の濃度は全血中の方が血漿中よりも高く、AUC の血液／血漿比は約 10 であった。
- 本剤の全身クリアランスは 1.86 L/hr であった。母集団 PK 解析により、本剤の消失半減期の幾何平均は 9.5 日と推定された。
- 本剤の主要な消失経路は代謝であると考えられた。本剤の臨床使用時に認められる程度の濃度（0.1 及び 0.5 μmol/L）での in vitro 試験において CYP が介在しない本剤の代謝が認められ、それが本剤のクリアランスにおいて主要な役割を果たしていると考えられた。本剤の臨床使用時に認められる濃度を超えた濃度（10 μmol/L）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。
- 本剤は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 に対する時間依存的な阻害剤や可逆的な阻害剤ではないことが認められた。また本剤は、CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の活性及び蛋白量を誘導しなかった。したがって、本剤の投与によって CYP の阻害又は誘導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。
- 本剤は P-gp の基質であるが、BCRP 及び OATP の基質や P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害剤ではないことが認められた。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。

・ヒトADME試験では、投与された放射能の約62%が尿中で回収され、約22%が糞中で回収された。尿中で回収された未変化体は本剤の投与量の約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由来するものであると考えられた。
・強力なCYP3A阻害剤であるクラリスロマイシンは、本剤のPKに対して臨床的に考慮すべき変化を及ぼさなかった。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。
・リファンピシンとの併用時には、本剤のAUCは74%減少し、Cmaxは54%低下した。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。
・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。
・母集団PK解析により、本剤を単独投与時とLenDexと併用投与時の間で本剤のPKは同様であることが示された。また、本剤はレナリドミド及びデキサメタゾンのPKに影響を及ぼさないと考えられた。
・母集団PK解析により、体格、年齢、性別、人種などの内因性要因は本剤のPKに影響を及ぼさないことが示された。
・軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では、本剤の用量調整を行う必要はないと考えられた。血液透析を要する末期腎不全患者を含めて、重度の腎機能障害を有する患者では、非結合型のAUCに38%の増加が認められた。したがって、重度の腎機能障害／末期腎不全を有する患者には、本剤の用量を減量（3 mg）することが妥当であると考えられた。
・軽度の肝機能障害を有する患者では、本剤の用量調整を行う必要はないと考えられた。中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では、用量補正した非結合型のAUCに27%の増加が認められた。したがって、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者には、本剤の用量を減量（3 mg）することが妥当であると考えられた。
・本剤のPKに関して、RRMM、NDMM及びALアミロイドーシスの患者間で明確な差は認められなかった。
・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す可能性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は0.0710 msec（90% CI：-0.221, 0.363）であった。また、本剤の血漿中濃度と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ことが示唆された。さらに、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。これらの結果を総合すると、本剤の投与に関連する不整脈誘発のリスクは低いと考えられた。
・本剤の曝露量は、臨床効果（CR、VGPR以上及びPR以上）の有意な予測因子ではなく、また、PFSの有意な予測因子でもないことが示された。これらのことから、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、一貫した治療効果が得られることが示唆された。

・本剤の曝露量と一部の有害事象（発疹、末梢性ニューロパチー、下痢、悪心、嘔吐、疲労、血小板減少症及び貧血）との間に統計学的に有意な関連性（$p < 0.05$）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%のみであり、全身曝露量は本剤の初回減量までの期間に対する統計学的に有意な予測因子ではないことが示された。このように、本剤 + LenDex のレジメンで本剤の曝露量と幾つかの有害事象の発現率の上昇との関連性は認められたが、LenDex と併用下での長期反復投与時における本剤の忍容性が示唆された。

・曝露量－有効性解析及び曝露量－安全性解析の結果に加えて、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。

2.7.2.4 参考文献

[1] Gupta N, Zhao Y, Hui AM, Esseltine DL, Venkatakrishnan K. Switching from body surface area-based to fixed dosing for the investigational proteasome inhibitor ixazomib: a population pharmacokinetic analysis. Br J Clin Pharmacol 2015;79(5):789-800.

[2] Dalton WS. The proteasome. Semin Oncol 2004;31(6 Suppl 16):3-9; discussion 33.

[3] Reddy N, Czuczman MS. Enhancing activity and overcoming chemoresistance in hematologic malignancies with bortezomib: preclinical mechanistic studies. Ann Oncol 2010;21(9):1756-64.

[4] Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). May 2015.（添付なし）

[5] Appendix III to the guidelines on investigation of bioequivalence. European Medicines Agency: Series CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**. 20 January 2010.（添付なし）

[6] Lightcap ES, McCormack TA, Pien CS, Chau V, Adams J, Elliott PJ. Proteasome inhibition measurements: clinical application. Clin Chem 2000;46(5):673-83.

[7] Neelam S, Kakhniashvili DG, Wilkens S, Levene SD, Goodman SR. Functional 20S proteasomes in mature human red blood cells. Exp Biol & Med 2011;236(5):580-91.

[8] 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）

[9] Chen N, Wen L, Lau H, Surapaneni S, Kumar G. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of [$^{(14)}$C]-lenalidomide following oral administration in healthy male subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69(3):789-97.

[10] Kumar G, Lau H, Laskin O. Lenalidomide: in vitro evaluation of the metabolism and assessment of cytochrome P450 inhibition and induction. Cancer Chemother Pharmacol 2009;63(6):1171-5.

[11] Tong Z, Yerramilli U, Surapaneni S, Kumar G. The interactions of lenalidomide with human uptake and efflux transporters and UDP-glucuronosyltransferase 1A1: lack of potential for drug-drug interactions. Cancer Chemother Pharmacol 2014;73(4):869-74.

[12] Chen N, Weiss D, Reyes J, Liu L, Kasserra C, Wang X, et al. No clinically significant drug interactions between lenalidomide and P-glycoprotein substrates and inhibitors: results from controlled phase I studies in healthy volunteers. Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:1031-9.

[13] Varis T, Kivisto KT, Backman JT, Neuvonen PJ. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. Clin Pharmacol Ther 2000;68(5):487-94.

[14] Gentile DM, Tomlinson ES, Maggs JL, Park BK, Back DJ. Dexamethasone metabolism by human liver in vitro. Metabolite identification and inhibition of 6-hydroxylation. J Pharmacol Exp Ther 1996;277(1):105-12.

[15] 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.

[16] 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.

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

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 序文 6
2.7.3.1.2 有効性評価に使用した試験の概要 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 C16010 試験（国際共同第 3 相試験） 15
2.7.3.2.2 C16004 試験及び C16003 試験（海外第 1 相試験） 36
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.3.3.1 試験対象集団 41
2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較検討 50
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 58
2.7.3.3.4 C16010 試験における有効性の 2 回目の中間解析 76
2.7.3.3.5 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） 85
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 95
2.7.3.4.1 第 3 相試験で検討する用量の設定根拠 95
2.7.3.4.2 申請する本剤の用法・用量に関する設定根拠 97
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 98
2.7.3.6 結論 100
2.7.3.7 参考文献 102

表

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性に含めた再発又は難治性多発性骨髄腫を対象とする本剤の臨床試験 7
表 2.7.3.1-2 国際骨髄腫ワーキンググループが定める効果判定基準：完全奏効及びその他の奏効のカテゴリー 9
表 2.7.3.1-3 国際骨髄腫ワーキンググループが定める効果判定基準：進行及び再発 9
表 2.7.3.2-1 無増悪生存期間（C16010 試験：ITT population、IRC 判定） 18
表 2.7.3.2-2 抗腫瘍効果（C16010 試験：ITT population、IRC 判定） 31
表 2.7.3.3-1 試験デザインの相違（C16010 試験及び C16004 試験／C16003 試験） 41
表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population） 42
表 2.7.3.3-3 ベースライン時の疾患特性（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population） 44
表 2.7.3.3-4 前治療（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population） 47

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 （C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population） 49
表 2.7.3.3-6　患者の内訳（C16010 試験、C16004 試験、C16003 試験） 50
表 2.7.3.3-7　抗腫瘍効果 （C16010 試験：ITT population、C16004 試験、C16003 試験：response-evaluable population） 52
表 2.7.3.3-8　ベースライン時の予後因子及び最良効果（未確定を含む。MR 以上）（C16004 試験、C16003 試験：response-evaluable population） 54
表 2.7.3.3-9　M 蛋白で見た最良効果 （C16010 試験、C16004 試験、C16003 試験：response-evaluable population） 57
表 2.7.3.3-10　高リスク患者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） 59
表 2.7.3.3-11　高リスクの細胞遺伝学的異常である 17 番染色体欠失を有する患者におけるベースライン時の予後因子と抗腫瘍効果（C16004 試験、C16003 試験） 61
表 2.7.3.3-12　C16010 試験の 85 歳以上の患者における有効性パラメータ 71
表 2.7.3.3-13　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） 73
表 2.7.3.3-14　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） 75
表 2.7.3.3-15　全生存期間（C16010 試験：ITT Population）（2 回目の中間解析） 77
表 2.7.3.3-16　抗腫瘍効果（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）（2 回目の中間解析） 83
表 2.7.3.3-17　患者の内訳（C16010 試験：ITT population）（日本人部分集団） 85
表 2.7.3.3-18　人口統計学的特性（C16010 試験：ITT population）（日本人部分集団）（2 回目の中間解析） 86
表 2.7.3.3-19　前治療（C16010 試験：ITT population）（日本人部分集団） （2 回目の中間解析） 87
表 2.7.3.3-20　ベースライン時の疾患特性（C16010 試験：ITT population）（日本人部分集団）（2 回目の中間解析） 89
表 2.7.3.3-21　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） 90
表 2.7.3.3-22　抗腫瘍効果（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）（日本人部分集団） （2 回目の中間解析） 92
表 2.7.3.4-1　C16003 試験及び C16004 試験における有効性及び安全性データ 96

図

図 2.7.3.1-1　C16010 試験の概略図 10
図 2.7.3.1-2　C16010 試験における中間解析及び最終解析の計画 13
図 2.7.3.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定） 19

図 2.7.3.2-2　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） 21
図 2.7.3.2-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population） 26
図 2.7.3.2-4　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） 28
図 2.7.3.2-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定） 30
図 2.7.3.2-6　17 番染色体欠失を有する高リスク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） 32
図 2.7.3.2-7　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 Kapan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定） 33
図 2.7.3.2-8　17 番染色体欠失を有する患者及び 17 番染色体欠失を有さない患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population） 34
図 2.7.3.3-1　各部分集団における無増悪期間及び全奏効率のフォレストプロット（C16010 試験） 63
図 2.7.3.3-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population）（2 回目の中間解析） 78
図 2.7.3.3-3　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 回目の中間解析） 80
図 2.7.3.3-4　IRC の判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population）（2 回目の中間解析） 82
図 2.7.3.3-5　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）（日本人部分集団）（2 回目の中間解析） 90
図 2.7.3.3-6　高リスクの多発性骨髄腫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）（日本人部分集団）（2 回目の中間解析） 93
図 2.7.3.3-7　17 番染色体欠失を有する高リスクの多発性骨髄腫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）（日本人部分集団）　（2 回目の中間解析） 93
図 2.7.3.3-8　EORTC QLQ-30 スコアの経時変化（C16010 試験：ITT population）　（日本人部分集団） 94
図 2.7.3.5-1　抗腫瘍効果の推移（C16010 試験：ITT population） 99
図 2.7.3.5-2　本剤を 18 サイクル以上投与された患者における抗腫瘍効果の推移（C16010 試験：ITT population） 100

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）
APAC	Asia-Pacific	アジア太平洋
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form	－
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment	－
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplant	欧州血液骨髄移植学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire	－
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
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
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
MID	minimally important difference	－
MR	minimal response	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
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
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢の進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	Per-Protocol	－
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相推奨用量

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）
RRMM	relapsed and/or refractory multiple myeloma	再発又は難治性の多発性骨髄腫
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SPEP	serum protein electrophoresis	血清蛋白電気泳動
UPEP	urine protein electrophoresis	尿蛋白電気泳動
VGPR	very good partial response	最良部分奏効

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 序文

ファーストインクラスの低分子プロテアソーム阻害剤（PI）であるボルテゾミブにより、プロテアソームが治療の標的になることが実証されている。その後もプロテアソームを標的とする更なる薬剤を探索するなか、Millennium 社は低分子 20S PI であるイキサゾミブを開発した。これはイキサゾミブクエン酸エステルの生物学的活性体である。

本申請におけるデータカットオフ時点〔C16010 試験：2014 年 10 月 30 日（1 回目）、2015 年 7 月 12 日（2 回目）、その他の試験：2014 年 10 月 2 日〕までに、本剤の経口投与は 18 の企業主導臨床試験で検討され、572 例が再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者であり、これには第 3 相ピボタル試験である C16010 試験の 360 例が含まれる。多発性骨髄腫を対象とした臨床開発計画には多数の臨床試験が含まれているが、本モジュールではそのうちの 3 試験（C16010 試験、C16004 試験及び C16003 試験）について記述した。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 試験で得られたものであり、同試験では RRMM 患者の治療における本剤＋レナリドミドとデキサメタゾン（LenDex）の有効性がプラセボ＋LenDex との比較で示された。

C16010 試験の計画時点では、LenDex は RRMM の治療選択肢として既に米国、欧州及び日本で承認されており、妥当かつ有効な治療選択肢として多くの患者に広く受け入れられ、50 ヵ国以上で使用可能となっていたことから、比較対照として LenDex を選択した。非臨床及び臨床データからは、PI＋免疫調節剤（IMiD）＋ステロイドの併用による有意な相乗効果が実証され、多発性骨髄腫の患者集団における高い効果と良好な忍容性が示されている[1]-[7]。また、初発の多発性骨髄腫（NDMM）患者を対象として LenDex との併用で本剤を評価した第 1/2 相試験（C16005 試験）の結果から、この併用療法は有効かつ忍容可能な安全性プロファイルであることが示された[8]。これらの臨床及び非臨床データから、第 3 相試験において LenDex と併用時の本剤の臨床的有効性を検討することが支持された。

申請する効能・効果に関する本剤の有効性に関連するデータは、本剤を単独投与した第 1 相試験（C16004 試験及び C16003 試験）からも得られている。C16004 試験及び C16003 試験については、対象集団である RRMM 患者における本剤単独での効果が示され、第 3 相試験を補完するデータが得られたことから、本モジュールに記述することとした。また、これらの第 1 相試験には C16010 試験で除外した多くの前治療歴を有する患者も組み入れた。具体的には、4 ライン以上の前治療を受けた患者やレナリドミド又は PI に不応性となった患者も適格としたことから、C16004 試験及び C16003 試験の結果は第 3 相試験を補完するデータとなっている。C16010 試験、C16004 試験及び C16003 試験の試験デザイン、有効性評価項目、患者集団及び実施状況を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性に含めた再発又は難治性多発性骨髄腫を対象とする本剤の臨床試験

試験番号 施設数 実施国	実施状況	試験デザイン／対象疾患	有効性評価項目	用法・用量	被験者数 （予定、登録）	M2.7.6 添付資料番号 資料区分
C16010 147 施設 国際共同（日本、米国他、全 26 ヵ国）	実施中 OS 追跡調査中）	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照 RRMM	主要評価項目：PFS 重要な副次評価項目： · OS · del(17)を有する高リスク患者における OS 他の副次評価項目： · ORR (CR+PR)、CR+VGPR · TTR, DOR · TTP · 疼痛緩和 · 高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)、t(4;14)、t(14;16)〕を有する多発性骨髄腫患者における OS 及び PFS	イキサゾミブ 4.0 mg（又はプラセボ）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）経口投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に経口投与。（28 日サイクル）	予定：703 登録：722 （日本人：41）	2.7.6.5 5.3.5.1-1 評価
C16004 6 施設 米国	完了 [a]	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大 RRMM	ORR（CR＋PR）、CR＋PR＋MR 主要評価項目：安全性 副次評価項目：PK 及び血液中 20S プロテアソーム活性阻害	週 1 回（1、8、及び 15 日目）経口投与（28 日サイクル） 用量漸増：0.24～3.95 mg/m^2 MTD：2.97 mg/m^2（固定用量では 5.5 mg に相当）	予定：70 登録：60	2.7.6.3 5.3.5.2-4 評価
C16003 5 施設 米国	完了 [b]	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大 RRMM	ORR（CR＋PR）、CR＋PR＋MR 主要評価項目：安全性 副次評価項目：PK 及び血液中 20S プロテアソーム活性阻害	週 2 回（1、4、8、及び 11 日目）経口投与（21 日サイクル） 用量漸増：0.24～2.23 mg/m^2 MTD：2 mg/m^2（固定用量では 3.7 mg に相当）	予定：70 登録：60	2.7.6.2 5.3.5.2-3 評価

CR：完全奏効、DOR：奏効期間、MR：minimal response、MTD：最大耐量、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PK：薬物動態、PR：部分奏効、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫、TTP：無増悪期間、TTR：奏効までの期間、VGPR：最良部分奏効

a 総括報告書完成。2014 年 1 月 10 日時点で 1 例投与中。

b 総括報告書完成。2013 年 10 月 10 日時点で 4 例投与中。

2.7.3.1.2 有効性評価に使用した試験の概要

2.7.3.1.2.1 C16010 試験（国際共同第 3 相試験）の概要

（1）デザイン及び方法

C16010 試験は、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である。患者集団は、血清中 M 蛋白、尿中 M 蛋白又は遊離軽鎖（FLC）により測定可能な病変を有する RRMM と確定診断され、それに対して 1～3 ラインの前治療歴*を有し、標準治療として LenDex を投与される予定の成人男女である。

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（本剤群）又は LenDex＋プラセボ（プラセボ群）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も不応性であった患者、ランダム化前 2 年以内に RRMM 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。試験の参加又は試験治療の安全性及び毒性の適切な評価に著しい妨げになる全身疾患又は他のコントロールできない重度の合併症を有する患者は不適格とした。

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。腎機能障害を有する患者では、レナリドミドの開始用量を添付文書に従って調整した。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、盲検化された独立評価委員会（IRC）が評価した。重要な副次評価項目は、intent-to-treat（ITT）population における全生存期間（OS）及び 17 番染色体欠失〔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。

抗腫瘍効果は中央検査機関の結果に基づき国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の基準[9]に従って、病勢の進行（PD）まで 4 週間ごとに IRC 及び治験責任医師が評価した。IRC は、治療の割付について盲検化され、かつ治験責任医師による評価結果を知らされない状態で、PFS の主要解析のための PD に該当するかどうか判定し、各サイクルの終了後と、PD 以外の理由による試験治療中止後の 4 週間ごとに病勢を評価した。IRC では各患者につき 2 名の主要判定者が評価し、判定結果又は判定日に関して両者の見解が一致しない場合は 3 番目の判定者が裁定することとした。IRC による評価は治験責任医師には通知されなかった。IRC Charter を C16010 試験　総括報告書 Appendix 16.1.4.13 に添付した。

奏効及び再発のカテゴリーをそれぞれ表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示した。

---

* 1ラインの治療とは、1サイクル以上の投与を予定された計画的な治療と定義され、これは1サイクル以上の計画的な単独療法又は併用療法のほか、一連の計画的治療から成る（例えば、導入療法後に自家造血幹細胞移植を行い、続いて維持療法を行うという計画的な治療方法は1ラインの治療とみなす）。通常は、PDとなった時点で当該ラインは終了と判断する。

表 2.7.3.1-2　国際骨髄腫ワーキンググループが定める効果判定基準：完全奏効及びその他の奏効のカテゴリー

効果	基準[9][a]
CR	血清及び尿の免疫固定法が陰性かつ 軟部組織形質細胞腫瘤の消失かつ 骨髄中の形質細胞の割合が 5%未満[b]
sCR	CR の定義に加え FLC 比が正常かつ 免疫組織化学又は免疫蛍光法で骨髄中の単クローン性細胞が消失[b, c]
PR	血清 M 蛋白が 50%以上減少し、かつ 24 時間尿 M 蛋白が 90%以上減少又は 200 mg 未満まで減少 血清及び尿中 M 蛋白が測定可能病変でない場合[d]、dFLC（腫瘍由来 FLC と非腫瘍由来 FLC との差）が 50%以上減少 血清及び尿中 M 蛋白が測定可能病変でなく、かつ血清 FLC でも測定可能病変がない場合は、ベースラインの骨髄形質細胞割合が 30%以上であれば治療後に形質細胞が 50%以上減少 上記に加え、ベースラインに軟部組織形質細胞腫瘤があればサイズが 50%以上減少
VGPR	血清及び尿中の免疫固定法は陽性だが電気泳動は陰性あるいは 血清 M 蛋白が 90%以上減少し、かつ 24 時間尿中 M 蛋白が 100 mg 未満
SD	CR、VGPR、PR、PD のいずれの基準も満たさない場合（表 2.7.3.1-3）

CR：完全奏効、FLC：遊離軽鎖、PD：病勢の進行、PR：部分奏効、SD：安定、sCR：厳格な完全奏効、
VGPR：最良部分奏効

a 抗腫瘍効果のカテゴリー（CR、sCR、VGPR、PR、及び PD）は後治療前に連続する 2 回の評価が必要。放射線診断が実施された場合は、進行性又は新規の骨病変が認められないこと。放射線診断は、奏効の判定のために実施する必要はない。

b 確認のために骨髄評価を 2 回行う必要はない。

c 単クローン性細胞の有無は κ/λ 比に基づく。免疫組織化学又は免疫蛍光で κ/λ 比の異常を検出するのは形質細胞 100 個が必要である。κ/λ 比が> 4:1 又は< 1:2 の場合に異常と判定する。

d 抗腫瘍効果のカテゴリー（CR を除く）には以下の 3 つの測定値のうち 1 つ以上によって定義される測定可能病変を有することが必要である。血清中 M 蛋白 1 g/dL 以上（10 g/L 以上）、尿中 M 蛋白：24 時間蓄尿で 200 mg 以上、又は血清 FLC 測定：血清中 FLC 濃度比が異常な場合、FLC 濃度 10 mg/dL 以上（100 mg/L 以上）

表 2.7.3.1-3　国際骨髄腫ワーキンググループが定める効果判定基準：進行及び再発

再発サブカテゴリー	再発の基準[9]
PD[a] CR を含む全ての患者の無増悪期間及び無増悪生存期間の検討に用いる（投与中又は休薬期間中の病勢進行を含む）。	PD：下記の項目の 1 つ又はそれ以上を満たす場合 最良値に比して下記の 25%以上の増加： 血清 M 蛋白値（ただし絶対量で 0.5 g/dL 以上であること）[b] 尿中 M 蛋白値（ただし絶対量で 200 mg/24 時間以上） 血清及び尿中 M 蛋白値が測定可能でない場合：腫瘍由来（involved）と非腫瘍由来（uninvolved）の FLC の差（絶対量で 10 mg/dL を超える） 骨髄中形質細胞%（ただし絶対値で 10%以上であること） 明らかな新規の骨病変出現又は軟部形質細胞腫の出現、又は既存の骨病変や軟部形質細胞腫の明らかな増大。 高カルシウム血症の出現（補正血清 Ca 値が 11.5 mg/dL 又は 2.85 mmol/L を超える増加で、純粋に骨髄腫に起因すると判断される場合）

CR：完全奏効、PD：病勢の進行

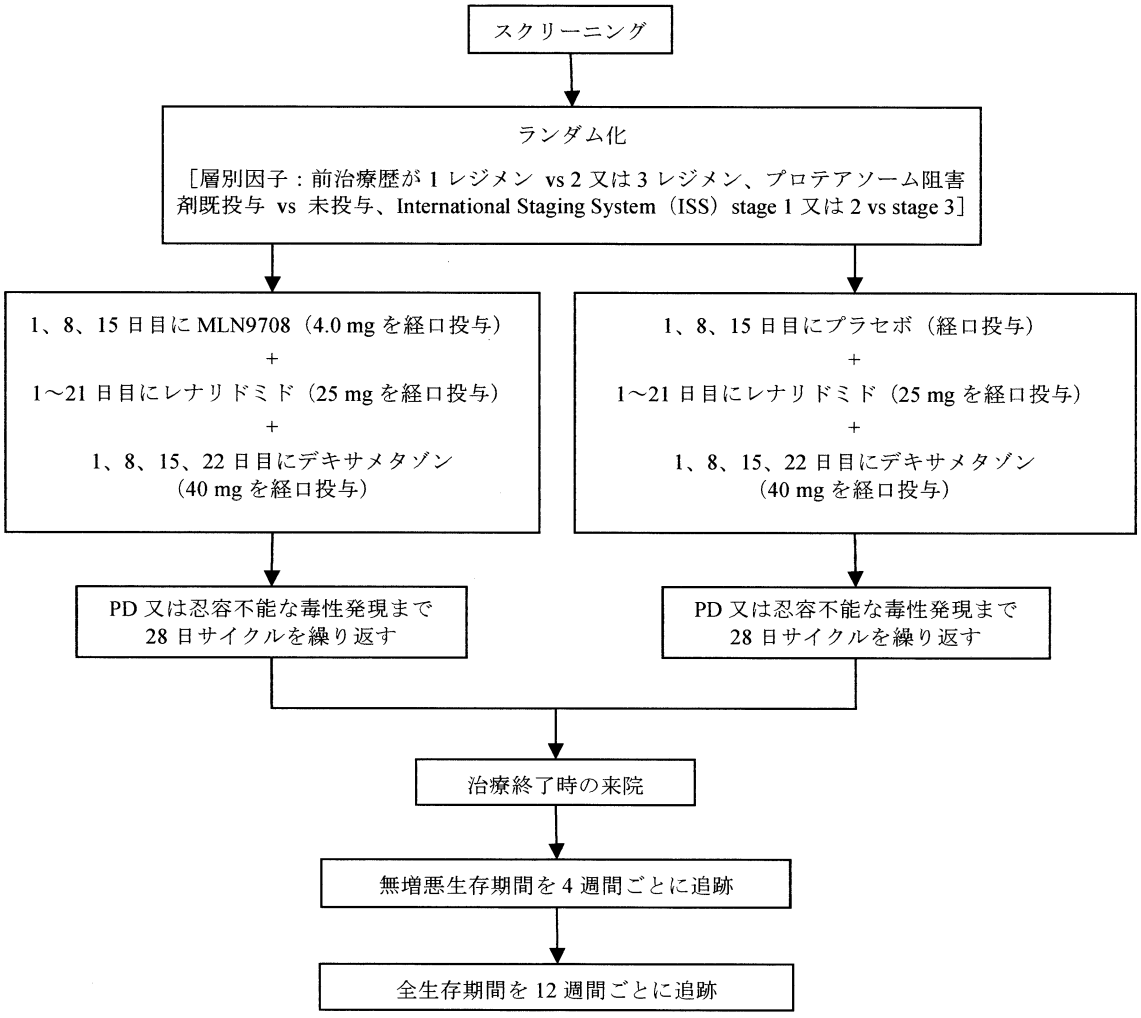
a：全ての再発の判定には、再発又は進行の分類を行う前、及び／又は新しい治療を開始する前（時期は問わない）に連続した 2 回の評価が必要である。

b：PD については、ベースライン時の血清 M 蛋白が 5 g/dL 以上あった場合、1 g/dL 以上の増加をもって再発と定義する。

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。血小板減少症や発疹などの本剤とレナリドミドで重複する毒性が発現した場合は、レナリドミド及び本剤を交互に投与変更することを推奨し、最初の投与変更はレナリドミドの休薬又は減量とした。クレアチニンクリアランス（CrCL）が 60 mL/min 以下（又はレナリドミドの添付文書／実施医療機関の基準に従い 50 mL/min 以下）の患者には、28 日サイクルの 1～21 日目に減

量後の用量 10 mg でレナリドミドを 1 日 1 回投与し、反応及び忍容性に基づいて増量してもよいこととした。

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 週間ごとに調査することとした。PD が確認された後は、死亡まで 12 週間ごとに生存状況を追跡し、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。試験の概略図を図 2.7.3.1-1 に示した。



MLN9708：イキサゾミブクエン酸エステルの開発コード、PD：病勢の進行

図 2.7.3.1-1　C16010 試験の概略図

非盲検下の独立データモニタリング委員会（IDMC）は、[redacted]名の骨髄腫専門医と[redacted]名の統計解析担当者で構成され、Independent Statistical Center の支援を受けつつ、安全性について定期的にレビューし、有効性データは IDMC Charter に規定される中間解析時にのみレビューした。試験期間中に 3 回の中間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。IDMC はまた、安全性及び有効性パラメータに基づき、試験継続に関する勧告を行った。IDMC Charter を C16010 試験　総括報告書　Appendix 16.1.4.6 に添付した。

C16010 試験の試験デザイン、有効性評価項目及び実施状況を表 2.7.3.1-1 に要約した。

（2）統計手法

解析対象集団

C16010 試験では、ITT population、safety population、response-evaluable population 及び per-protocol（PP）population の 4 つの解析対象集団を計画した。

ITT population は、ランダム化された全ての患者と定義した。実際に受けた治療内容にかかわらず、割り付けられた投与群に従って解析した。ITT population は、有効性の主要解析及び副次解析、並びに患者報告アウトカム（PRO）の解析に用いた。

Safety population は、いずれかの試験治療（本剤、プラセボ、レナリドミド又はデキサメタゾン）を受けた全ての患者と定義した。治療の割付とは関係なく、実際に受けた治療別に解析を行った。すなわち、治療の割付とは無関係に、本剤を投与された患者は本剤群に、本剤を投与されなかった患者はプラセボ群として扱った。Safety population は、有害事象や併用薬、臨床検査、バイタルサインなど、安全性に関連する全ての解析に用いた。

Response-evaluable population は、治験薬を投与され、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン以降に抗腫瘍効果を 1 回以上評価された患者とした。Response-evaluable population は、奏効率、奏効までの期間及び奏効期間の解析に用いた。この解析対象集団に含める患者は、以下の 3 つの測定値のうち 1 つ以上によって定義される測定可能病変を有していることとした。

- 血清中 M 蛋白 1 g/dL（10 g/L）以上
- 尿中 M 蛋白 24 時間蓄尿で 200 mg 以上
- 血清中 FLC 濃度比が異常かつ FLC 濃度 10 mg/dL（100 mg/L）以上

PP population は、ITT population の患者のうち、治験薬の割付について盲検化された治験依頼者の医師が、試験の結果に著しい影響を及ぼすような治験実施計画書違反はないと判断する全患者とした。PP population には以下のすべての条件を満たす患者とした。

- 主な選択／除外基準（選択基準 3 及び 4、除外基準 1 及び 8）（2.7.6.5）に関して違反がない。
- 服薬遵守不良（遵守率 70%以下）、過量投与（遵守率 120%以上）及び薬剤交付ミスがいずれもない。
- 併用禁止薬〔強力な CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン、エノキサシン、シプロフロキサシン）、強力な CYP3A 阻害剤（クラリスロマイシン、テリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ポサコナゾール）若しくは強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファペンチン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）の全身投与又はイチョウ葉若しくはセントジョーンズワートの使用〕を服用していない。

各患者を 1 回目の中間解析（PFS の主要解析）の PP population から除外するか否かは、盲検解除前に判断した。

有効性の主要評価項目である PFS に関する ITT population の感度分析として、PP population を用いた。PP population の解析は全て実際に受けた治療別に行った。

有効性評価項目

C16010 試験の主要評価項目は、盲検化された IRC が中央検査機関の結果に基づき IMWG 基準（表 2.7.3.1-3）に従って評価した PFS である。重要な副次評価項目は 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 である。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、高リスク集団における PFS 及び OS、生活の質、並びに疼痛緩和である。

対象被験者数

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。3 回の中間解析と最終解析を計画した。1 回目の中間解析では、約 262 件の PFS イベントが認められた時点で PFS を評価することとした。IRC が評価した実際のイベント数が計画したイベント数に対応しない場合は、Lan-DeMets の α 消費関数を用いて O'Brien-Fleming 型の棄却限界値を調整することとした。主要評価項目及び重要な副次評価項目には、閉手順による逐次検定を用いて、第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 で制御することとした。すなわち、1 回目又は 2 回目（最初に有意性を示した方）の解析で O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（Lan-DeMets 法）に基づき PFS が有意となった場合にのみ、その α 消費関数に基づいて OS の検定を行うこととした。

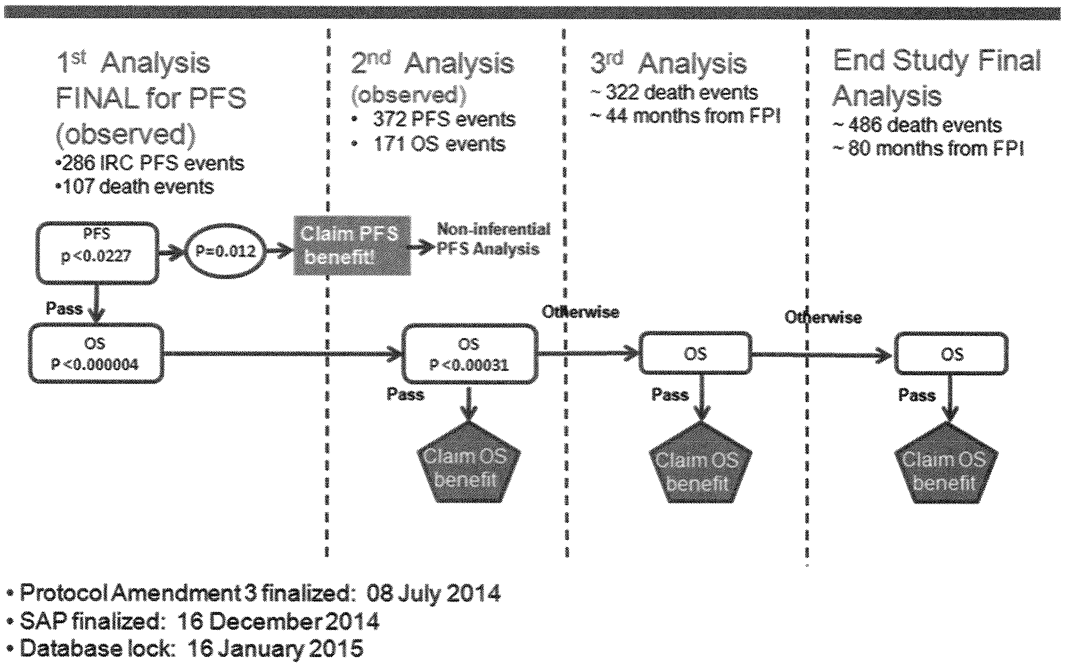
解析方法

層別ログランク検定を用いて、2 つの投与群の PFS 及び OS を比較した。さらに、調整しない層別 Cox モデルにより、層別因子を用いて治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。投与群ごとに Kaplan-Meier 生存曲線及び Kaplan-Meier 中央値（算出可能な場合）と両側 95%信頼区間も算出した。主要評価項目及び副次評価項目以外の解析では多重性の調整は行わなかった。

OS 解析のために十分な死亡イベント数と統計学的検出力を得るため、PFS 解析後も試験を中止せず、盲検下で試験を継続することとした。

有効性の主要評価項目及びその他の評価項目の解析に関する詳細は治験実施計画書及び統計解析計画書（C16010 試験　総括報告書 Appendix 16.1.9）に記載した。

C16010 試験における中間解析及び最終解析の計画を図 2.7.3.1-2 に図示した。



Abbreviations: FPI = first patient in, OS = overall survival, PFS = progression-free survival.

図 2.7.3.1-2　C16010 試験における中間解析及び最終解析の計画

C16010 試験で規定した 1 回目の中間解析前の時点では、治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関のスタッフ、その他治験依頼者の担当者を含む全ての治験担当者に対して、治療の割付を盲検化した。IDMC 及び Independent Statistical Center のみ、盲検化されていない個別の患者データ及び要約データにアクセス可能とした。1 回目の有効性解析データの IDMC によるレビュー後には、主要評価項目である PFS について事前に規定した有意性の判定基準が満たされたことが治験依頼者に通知された。1 回目の中間解析と承認申請決定後は、2 つのチームを結成して、一方は盲検化を維持した上で実施中の試験の管理を担当し、もう一方は盲検を解除した上で、申請準備チームとして治験総括報告書及び新薬承認申請資料の作成を担当することとした。

有効性は主にあらかじめ計画した 1 回目の中間解析（主要評価項目である PFS の主要解析）の結果に基づいて評価したが、有効性の最新情報を示すため、あらかじめ計画した 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た。

2.7.3.1.2.2 その他の有効性評価に使用した試験の概要

C16010 試験で認められた有効性に関する知見は 2 つの第 1 相試験（C16004 試験及び C16003 試験）の結果からも補完されている。これらの試験では、多くの前治療歴を有する患者を含む RRMM 患者における本剤単剤での抗腫瘍効果が示されている。これらの試験について以下に要約した。

（1）デザイン及び方法

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、最大耐量（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は、ボルテゾミブ、IMiD、ステロイドを含む 2 ライン以上の前治療（併用も可）後に再発した患者を対象とした。各試験で 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 拡大コホートに患者を追加登録した。

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 回投与を検討した。

・C16004 試験では、本剤を週 1 回（1、8、15 日目）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）。

・C16003 試験では、本剤を週 2 回（1、4、8、11 日目）経口投与した（21 日サイクル）。

毒性試験での知見に基づき、両試験とも開始用量は 0.24 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。漸増時の用量はフィボナッチの変法に従って設定した。MTD は、サイクル 1 で用量制限毒性（DLT）の発現が 6 例中 1 例以下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、体表面積（BSA）換算用量を採用した。

両試験とも漸増時の用量として 0.24、0.48、0.8、1.2、1.68 及び 2.23 mg/m^2 を検討した。C16004 試験では、2.97 及び 3.95 mg/m^2 の週 1 回投与まで増量を継続し、3.95 mg/m^2 で 2 例に DLT〔多形紅斑（Grade 3）、悪心（Grade 3）、嘔吐（Grade 3）及び下痢（Grade 3）〕が認められた。そのため MTD は 2.97 mg/m^2 と決定され、31 例が MTD である 2.97 mg/m^2 を投与された。C16003 試験では、1.68 mg/m^2 から 2.23 mg/m^2 への増量後に、DLT に該当する Grade 3 の斑状皮疹 1 件と保守的に DLT とみなした Grade 4 の血小板減少症 1 件が認められた。したがって、それ以降の検討には 1.68 mg/m^2 と 2.23 mg/m^2 の中間の 2 mg/m^2 を選択し、後にこの用量が MTD と判定され、40 例が MTD である 2 mg/m^2 を投与された。

C16004 試験及び C16003 試験の MTD 拡大コホートには、該当する場合は前治療（1 ライン以上）の内容を踏まえて病勢に基づき以下の 4 つのコホートのいずれかに患者を登録した。

・Relapsed and Refractory cohort：直近の前治療に不応性（投与中又は最終投与後 60 日以内に PD）となった患者

・PI-Naive cohort：再発又は不応性であるが PI の使用歴がない患者

・VELCADE-Relapsed cohort：ボルテゾミブに不応性ではないがボルテゾミブの使用後に再発した患者

・Carfilzomib cohort：カルフィルゾミブの使用歴がある再発又は不応性の患者

注：Relapsed and Refractory cohort の基準と VELCADE-Relapseed cohort の基準の両方を満たす患者は、コホートの定数に空きがあれば Relapsed and Refractory cohort に登録し、定数を満たしてからは VELCADE-Relapsed cohort に登録することとした。

一連の血液検体と 24 時間蓄尿検体を用いて、M 蛋白の定量〔それぞれ血清蛋白電気泳動（SPEP）、尿蛋白電気泳動（UPEP）〕、血清中 FLC 測定、血清及び尿の免疫固定法、並びに免疫グロブリンの定量を行った。投与開始前には骨髄生検及び骨髄穿刺を行い、形質細胞浸潤の程度と細胞遺伝学的異常を評価した。血清カルシウムなどの臨床検査は中央検査機関

で、細胞遺伝学的検査は各実施医療機関の検査室で実施した。全身骨X線検査やその他の画像検査（髄外病変など）など、評価に重要な他のパラメータは、各実施医療機関の検査室で測定した。

奏効は、治験責任医師が評価し、IMWG基準[10]に欧州血液骨髄移植学会（EBMT）基準[11]におけるminimal response（MR）及びnear CR（nCR）を追加した基準を用いた。評価はサイクル3の1日目から2サイクルごとに実施した。完全奏効（CR）はSPEP、UPEP、血液及び尿の免疫固定法、並びに血清FLCの追跡評価により確定した。PDは実施医療機関の検査室の結果に基づき標準的な診療方針に従って確定する場合もあった。有効性解析は全奏効率〔CR＋部分奏効（PR）〕及びCR＋PR＋MR率に基づいた。各奏効カテゴリーの患者数とその割合を算出した。

PD又は忍容不能な毒性が発現した患者では投与を中止した。患者が12サイクル（C16004試験）又は12ヵ月（C16003試験）を超えて本剤の投与を継続することでベネフィットが得られると判断される場合を除き、投与期間は最長で12サイクル（又は12ヵ月）とした。本剤の最終投与後30日間又は次の抗腫瘍療法の開始まで患者を追跡することにより、関連性が否定できない遅発性の有害事象を収集し、この時点で投与終了時の調査を完了とした。

C16004試験及びC16003試験の試験デザイン、有効性評価項目及び実施状況を表2.7.3.1-1に要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 C16010試験（国際共同第3相試験）

本項ではC16010試験の1回目の中間解析の結果について要約した。2回目の中間解析の結果は2.7.3.3.4項に、日本人部分集団の解析結果は2.7.3.3.5項に要約した。[redacted]

2.7.3.2.1.1 患者の内訳及び患者背景

（1）患者の内訳

2012年8月28日から2014年5月27日までの期間に、26ヵ国の147の実施医療機関で722例がランダム化され、360例が本剤群に、362例がプラセボ群に割り付けられた（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.1）。地域別では、483例（67%）が欧州の91施設から、143例（20%）がアジア太平洋（APAC）地域の35施設から、96例（13%）が北米の21施設から登録された（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.6）。投与群別の登録例数は、全ての地域で均衡を保っていた。

1回目の中間解析のデータカットオフ時点（2014年10月30日）で、387例〔本剤群：199例（55%）、プラセボ群：188例（52%）〕が試験治療を継続しており、335例〔本剤群：161例（45%）、プラセボ群：174例（48%）〕が試験治療を中止していた。本剤群及びプラセボ群において試験治療中止に至った主な理由は、PD〔本剤群：84例（23%）、プラセボ群：106例（29%）〕及び有害事象〔本剤群：46例（13%）、プラセボ群：39例（11%）〕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が確認された日までPFSの追跡調査を継続することとし、試験治療を中止した335例中66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、235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

C16010 試験の ITT population の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に要約した。人口統計学的特性は、2 群間で偏りはなかった。年齢の中央値は 66 歳（範囲：30～91 歳）で、65 歳以下が 48%、65～75 歳が 37%、75 歳超が 15%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）。

層別因子では、前治療歴の数は 1 ラインが 59%、2 又は 3 ラインが 41%で、PI の投与歴を有している患者が 70%、スクリーニング時の ISS stage が 1 又は 2 の患者が 88%であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.3B）。全体の 55%に IMiD の投与歴があった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.3E）。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 98%で、過半数にメルファラン（低用量又は高用量で 81%、そのうち 57%は造血幹細胞移植）又はボルテゾミブ（69%）が含まれていた。過去にサリドマイドを含む治療を受けていた患者は 327 例（45%）で（ITT population の 12%がサリドマイドに不応性であった）、レナリドミドを含む治療は 88 例（12%）、カルフィルゾミブは 5 例（1%未満）に投与されていた。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 14.0 ヵ月であった。411 例（57%）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 35.3 ヵ月であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.3A）。

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。再発のカテゴリーは、治療後に再発（所定の治療法の最終投与後 60 日以降に PD）を認めたが、いずれの前治療にも不応性とならなかった患者と定義し、ITT population の 77%が再発に分類された。難治性のカテゴリーは、前治療に不応性（所定の治療法の投与期間中又は最終投与後 60 日以内に PD）となったが、いずれの前治療でも再発は認められなかった患者と定義し、11%が難治性に分類され、このうち 6%は全ての前治療で最良効果が安定（SD）又は PD であり、抗腫瘍効果が認められなかった。再発かつ難治性のカテゴリーは、治療後に再発し、かつ前治療に難治性となった患者と定義し、11%が再発かつ難治性に分類された（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.3A）。

(3) ベースライン時の疾患特性

C16010 試験の ITT population におけるベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-3 に要約した。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（本剤群、プラセボ群ともに 55%）であった。また、IgA 型は本剤群 21%、プラセボ群 13%であった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status は、ほとんどの患者で 0（本剤群：50%、プラセボ群：47%）又は 1（本剤群：43%、プラセボ群：45%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.3C）。

ベースライン時の血清クレアチニン濃度の中央値は両群とも同じであった（0.9 mg/dL）。腎機能は、本剤群及びプラセボ群の患者の大半が正常又は軽度腎機能障害（CrCL が 60 mL/min 以上）（本剤群：78%、プラセボ群：72%）で、中等度腎機能障害（CrCL が 30 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満）は、本剤群で 21%、プラセボ群で 26%であった。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、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（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.8）。

本試験では、血清中M蛋白、尿中M蛋白又は血清中FLCにより定義される測定可能病変を有することが選択基準の1つとされた。血清中及び尿中M蛋白の中央値は両群で同程度であった。153例（本剤群：67例、プラセボ群：86例）でFLCの異常が認められ、本剤群の27例とプラセボ群の32例は、FLCでのみ測定可能な病変を有していた（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3J）。

ベースライン時のヘモグロビン濃度の中央値は両群で同程度（本剤群：116 g/L、プラセボ群：115 g/L）であり、中央検査機関の基準範囲内であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.8）。低アルブミン血症は多発性骨髄腫の予後不良因子と考えられており、ISS基準に採用されている。ITT populationでは、血清アルブミン値が3.5 g/dL未満であったのは15%（本剤群：16%、プラセボ群：14%）であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3C）。

CT又はMRIは190例（26%）（本剤群：90例、プラセボ群：100例）で実施され、本剤群の43例（48%）及びプラセボ群の51例（51%）に形質細胞腫が認められた（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3D）。CT又はMRIで発見された溶骨性の形質細胞腫が最も多く、合計サイズの中央値は本剤群で19.68 cm^2、プラセボ群で15.27 cm^2であった。

（4）ベースライン時の細胞遺伝学的検査

蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法を用いる高リスク染色体異常〔del(17)、t(4;14)、t(14;16)〕の解析のため、実施医療機関で骨髄穿刺液を採取し、Clinical Laboratory Improvement Amendment（CLIA）認定を受けた中央検査機関に送付した。解析には中央検査機関による細胞遺伝学的検査の結果を使用した。中央検査機関の結果が入手できなかった場合は、実施医療機関の検査室での細胞遺伝学的検査の結果が入手できれば、それを利用した。3つの高リスクマーカーの評価が不完全であり、細胞遺伝学的データが得られなかった患者は両群で同程度（本剤群：86例、プラセボ群：84例）であった。その理由は、使用できる細胞量の不足、FISH法の失敗、凝固又は溶血による検体評価不能、及び検体未採取であり、細胞遺伝学的データが得られなかった患者の15%では1つ又は2つのマーカーが欠測となり、残りの患者では3つのマーカー全てが欠測であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3F）。

高リスクの細胞遺伝学的異常が検体を採取した659例中137例（21%）〔本剤群：75例（23%）、プラセボ群：62例（19%）〕に認められた（表2.7.3.3-5）。これら高リスク患者の97%では、中央検査機関による細胞遺伝学的検査の結果が得られたが、3%では実施医療機関の検査室による細胞遺伝学的検査の結果を使用した。全体の約10%に相当する69例（本剤群：36例、プラセボ群：33例）がdel(17)を伴う多発性骨髄腫を有していた。

2.7.3.2.1.2 C16010試験における有効性の結果

1回目の中間解析で発現したPFSイベントに基づき、O'Brien-Fleming型の棄却限界値を用いたLan-DeMetsのα消費関数を用いてPFS解析での有意水準を決定した。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（データカットオフ日：2014年10月30日）。データカットオフ時点では試験は実施中であり、治験責任医師が判定したPDのみ追跡可能であったため（IRCも独立して抗腫瘍効果を評価していたが、PFSイベント数は不明で、IRC判定によるイベント数と治験責任医師判定によるイベント数が異なっている可能性があった）、この1回目の中間解析でIRCによるPFSイベント数が目

標値に達し得ることを保証するべく、保守的なアプローチを採用した。その結果、O'Brien-Fleming 型の棄却限界値（Lan-DeMets の α 消費関数で $p < 0.02268$）を用いた 1 回目の中間解析には、IRC が判定した PFS イベント 286 件が含まれることになった。

（1）有効性の主要評価項目：無増悪生存期間

PFS は、ランダム化された日から初めて PD が確認された日又は死亡（死因は問わない）が確認された日のうち早い方までの期間と定義した。PD が認められなかった患者は、最後に SD 以上の奏効が確認された日をもって打ち切りとした。

あらかじめ規定した 1 回目の中間解析のデータカットオフ時点（2014 年 10 月 30 日、追跡調査期間の中央値が本剤群 14.8 ヵ月及びプラセボ群 14.6 ヵ月）で、本剤群の 129 例（36%）とプラセボ群の 157 例（43%）において PD 又は死亡が認められた。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、統計学的有意差が認められた〔ハザード比 = 0.742、95%信頼区間（CI）：0.587, 0.939、$p = 0.012$〕。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 ヵ月）（表 2.7.3.2-1）。

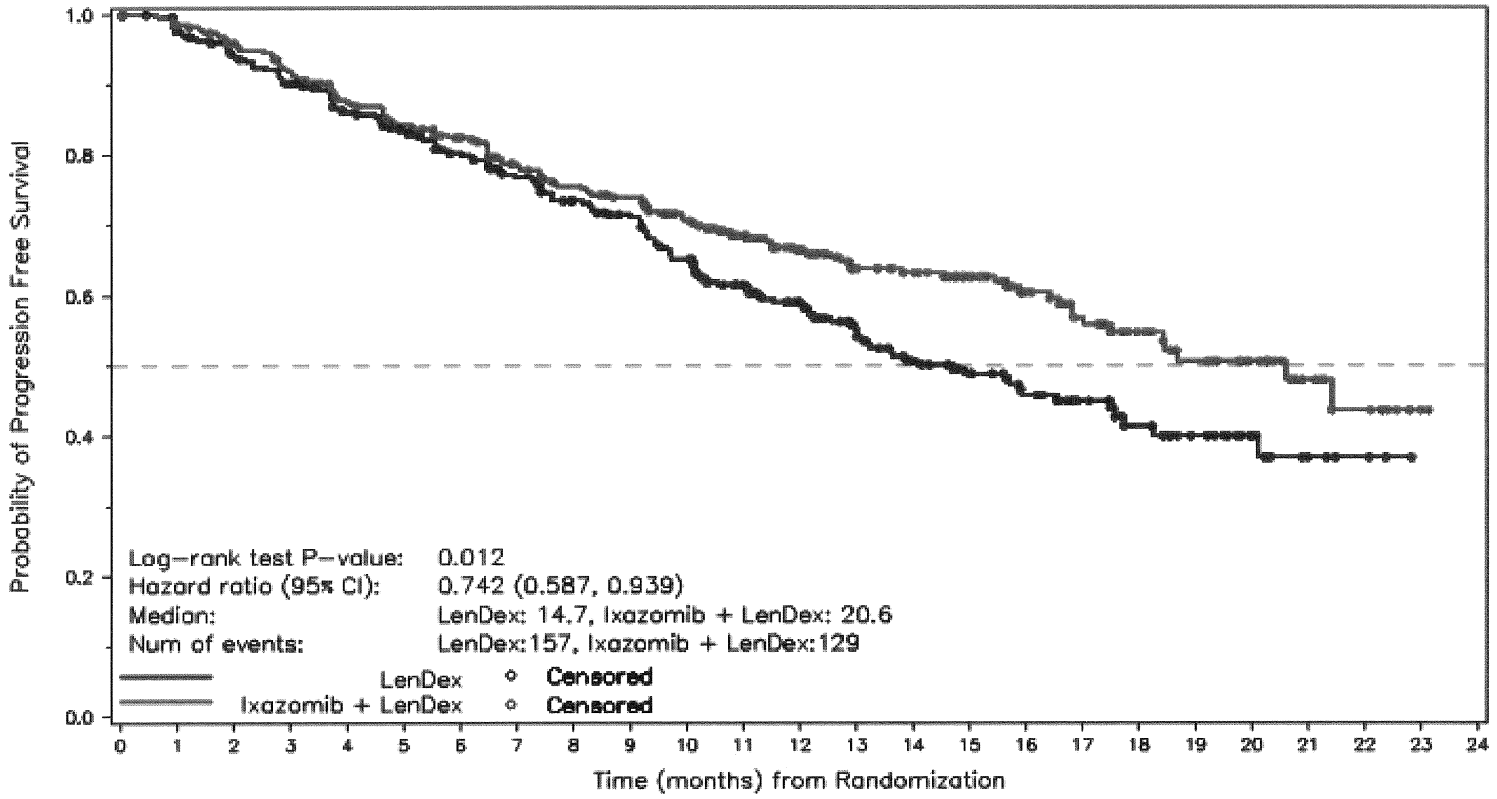
286 件のイベントに基づく PFS の主要解析において、あらかじめ規定した O'Brien-Fleming 型の棄却限界値を超える結果が得られ、本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意性が示されたことから、治験実施計画書に従って、これが統計学的検定を目的とする PFS の最終解析となった。

表 2.7.3.2-1　無増悪生存期間（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）

	Placebo+LenDex N=362	Ixazomib+LenDex N=360	Hazard Ratio (95% CI)[a] p-value[b]
Progression or Death (months)			0.742 (0.587, 0.939) 0.012
Number with Events, n (%)			
Progression	145 (40)	114 (32)	
Death	12 (3)	15 (4)	
Number Censored, n (%)	205 (57)	231 (64)	
Median (95% CI)	14.7 (12.91, 17.58)	20.6 (17.02, NE)	

Source: C16010 Table 14.3.1.1A.
Based on Kaplan-Meier product limit estimates [n = number of subjects at risk].
a Hazard ratio is based on a stratified Cox's proportional hazard regression model with stratification factors: prior therapies (1, 2 or 3), proteasome inhibitor (exposed, naïve), and ISS Stage at Screening (1 or 2, 3) with treatment as a factor in the model. A less than 1 hazard ratio for treatment indicates better prevention of progression or death in Ixazomib + Lenalidomide and Dexamethosone arm as compared to Lenalidomide and Dexamethosone alone.
b P-value tests the hypothesis of equal event times in both treatment arms obtained using the Log-rank test stratified by prior therapies (1, 2 or 3), proteasome inhibitor (exposed, naïve), and ISS Stage at Screening (1 or 2, 3).
Abbreviations: CI =confidence interval, NE= not estimable

IRC の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 に示した。このグラフによると、8 ヵ月時点から本剤群とプラセボ群の曲線が明らかに分離しており、経時的に改善が認められた。



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

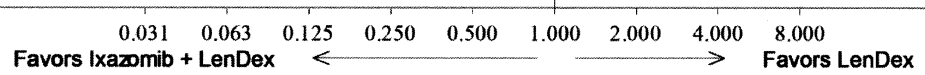
Source: C16010 Figure 14.3.2.1A

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

図 2.7.3.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）

20 項目の患者背景因子に関して IRC の判定による PFS を評価した。図 2.7.3.2-2 に示したとおり、年齢、性別、人種、地域、細胞遺伝学的リスク（標準又は高リスク）、スクリーニング時の ISS stage、ECOG performance status、前治療数、前治療の種類及び腎機能により定義されるあらかじめ計画した部分集団のほとんどにおいて、ハザード比の点推定値が一貫して 1 未満となり、これらの結果から、各部分集団において本剤群はプラセボ群に比べて PD 又は死亡のリスクが低かったことが示された。したがって、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。

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	157;362 / 14.7	129;360 / 20.6	0.742	(0.587, 0.939)
Age Category	<=65 (n=344)	78;176 / 14.1	60;168 / 20.6	0.683	(0.481, 0.971)
	>65-75 (n=270)	48;125 / 17.6	50;145 / 17.5	0.833	(0.554, 1.250)
	>75 (n=108)	31;61 / 13.1	19;47 / 18.5	0.868	(0.462, 1.632)
Sex	Male (n=409)	86;202 / 14.7	74;207 / 21.4	0.749	(0.547, 1.026)
	Female (n=313)	71;160 / 14.1	55;153 / 18.4	0.734	(0.510, 1.055)
Race	White (n=611)	137;301 / 14.1	117;310 / 20.6	0.751	(0.585, 0.963)
	Black-Afr Amr (n=13)	3;6 / 13.0	3;7 / NE	0.434	(0.039, 4.838)
	Asian (n=64)	10;34 / 15.6	6;30 / NE	0.830	(0.269, 2.561)
	Other (n=12)	2;6 / NE	2;6 / NE	NE	
Region	North America (n=96)	18;49 / 17.7	15;47 / NE	0.902	(0.444, 1.834)
	Europe (n=483)	113;236 / 13.2	95;247 / 20.6	0.698	(0.529, 0.921)
	APAC (n=143)	26;77 / NE	19;66 / NE	0.699	(0.370, 1.321)
Western Country	Yes (n=224)	50;118 / 15.9	32;106 / NE	0.590	(0.373, 0.933)
	No (n=498)	107;244 / 13.2	97;254 / 18.5	0.797	(0.604, 1.052)



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.

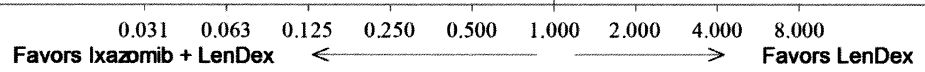
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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 2.7.3.2-2　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）

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	157;362 / 14.7	129;360 / 20.6	0.742	(0.587, 0.939)
Cytogenetic risk	High Risk (n=137)	35;62 / 9.7	26;75 / 21.4	0.543	(0.321, 0.918)
	Non-High Risk (n=585)	122;300 / 15.7	103;285 / 18.7	0.793	(0.608, 1.035)
ISS Stg at Screening [a]	I OR II (n=632)	134;318 / 15.7	106;314 / 21.4	0.746	(0.578, 0.963)
	III (n=90)	23;44 / 10.1	23;46 / 18.4	0.717	(0.393, 1.307)
ISS Stg at Study Entry [b]	I (n=459)	93;233 / 15.7	70;226 / 21.4	0.726	(0.532, 0.992)
	II (n=176)	41;87 / 17.5	36;89 / 17.0	0.785	(0.500, 1.232)
	III (n=87)	23;42 / 10.1	23;45 / 12.9	0.681	(0.372, 1.245)
Prior Therapies [c]	1 (n=425)	88;213 / 16.6	80;212 / 20.6	0.882	(0.650, 1.197)
	2 or 3 (n=297)	69;149 / 12.9	49;148 / NE	0.580	(0.401, 0.838)
Prior Therapies Derived [d]	1 (n=441)	91;217 / 15.9	83;224 / 20.6	0.832	(0.616, 1.123)
	2 (n=208)	47;111 / 14.1	36;97 / 17.5	0.749	(0.484, 1.161)
	3 (n=73)	19;34 / 10.2	10;39 / NE	0.366	(0.169, 0.791)



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.

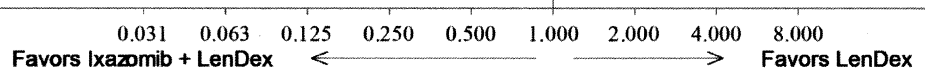
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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 2.7.3.2-2　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）（続き）

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	157;362 / 14.7	129;360 / 20.6	0.742	(0.587, 0.939)
Proteasome Inhibitor	Exposed (n=503)	114;253 / 13.6	93;250 / 18.4	0.739	(0.561, 0.974)
	Naive (n=219)	43;109 / 15.7	36;110 / NE	0.749	(0.479, 1.171)
Prior IMID Therapy	Exposed (n=397)	86;204 / 17.5	69;193 / NE	0.744	(0.537, 1.031)
	Naive (n=325)	71;158 / 13.6	60;167 / 20.6	0.700	(0.491, 0.998)
Thalidomide Refractory	Yes (n=89)	23;49 / 13.0	14;40 / 16.6	0.726	(0.366, 1.441)
	No (n=633)	134;313 / 15.6	115;320 / 20.6	0.754	(0.586, 0.970)
Refractory any line	Yes (n=165)	38;82 / 13.0	27;83 / NE	0.647	(0.391, 1.071)
	No (n=556)	119;280 / 15.6	102;276 / 18.7	0.769	(0.588, 1.005)
Refractory last line	Yes (n=114)	22;55 / NE	18;59 / NE	0.712	(0.378, 1.344)
	No (n=608)	135;307 / 14.1	111;301 / 20.6	0.742	(0.575, 0.958)
Relapsed or Refractory	Relapsed (n=556)	119;280 / 15.6	102;276 / 18.7	0.769	(0.588, 1.005)
	Refractory (n=82)	18;40 / 13.0	15;42 / NE	0.784	(0.389, 1.582)
	Ref & Rel (n=83)	20;42 / 13.1	12;41 / NE	0.506	(0.240, 1.068)



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).

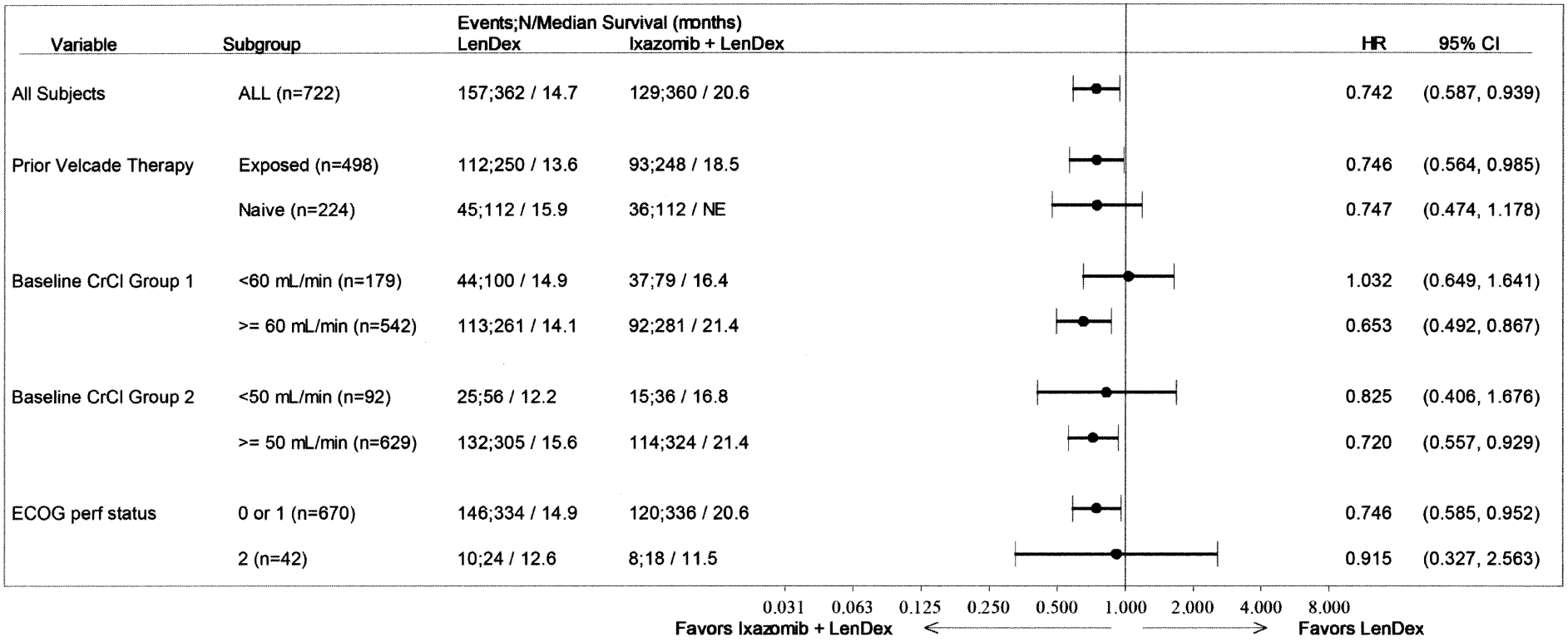
a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.

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 2.7.3.2-2　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）（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 2.7.3.2-2　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）（続き）

PFS の感度分析を行い、治療効果の頑健性を評価した。IRC 判定による PFS の感度分析の結果は、いずれも主要解析と一致し、ハザード比は 0.713～0.748 となり、本剤によりプラセボと比較して 34～40%の改善が得られたことが示された（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.1B、表 14.3.1.9、表 14.3.1.11～14.3.1.13）。IRC 判定による PFS の中央値の本剤群とプラセボ群との差は 5.1～6.5 ヵ月であり、主要評価項目の解析結果が頑健であることが示された。

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 ヵ月、プラセボ群で 16.2 ヵ月（ハザード比 = 0.827）となり、PD 又は死亡に関して本剤群にプラセボ群に対する 21%の改善が認められた（p = 0.113）（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.1C）。

PD に関する IRC と治験責任医師による判定の一致率（PD の両者の判定が一致した割合）は 91%（659/722）と高かった（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 の日付に差がみられた。IRC と治験責任医師の両方で PD と判定された 235 例のうち、160 例（68%）では IRC と治験責任医師で PD の日付が一致していたが、75 例では PD の日付が異なっていた（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.45C）。75 例中 57 例では、IRC が判定した PD の日付の方が治験責任医師が判定した PD の日付より早かった。

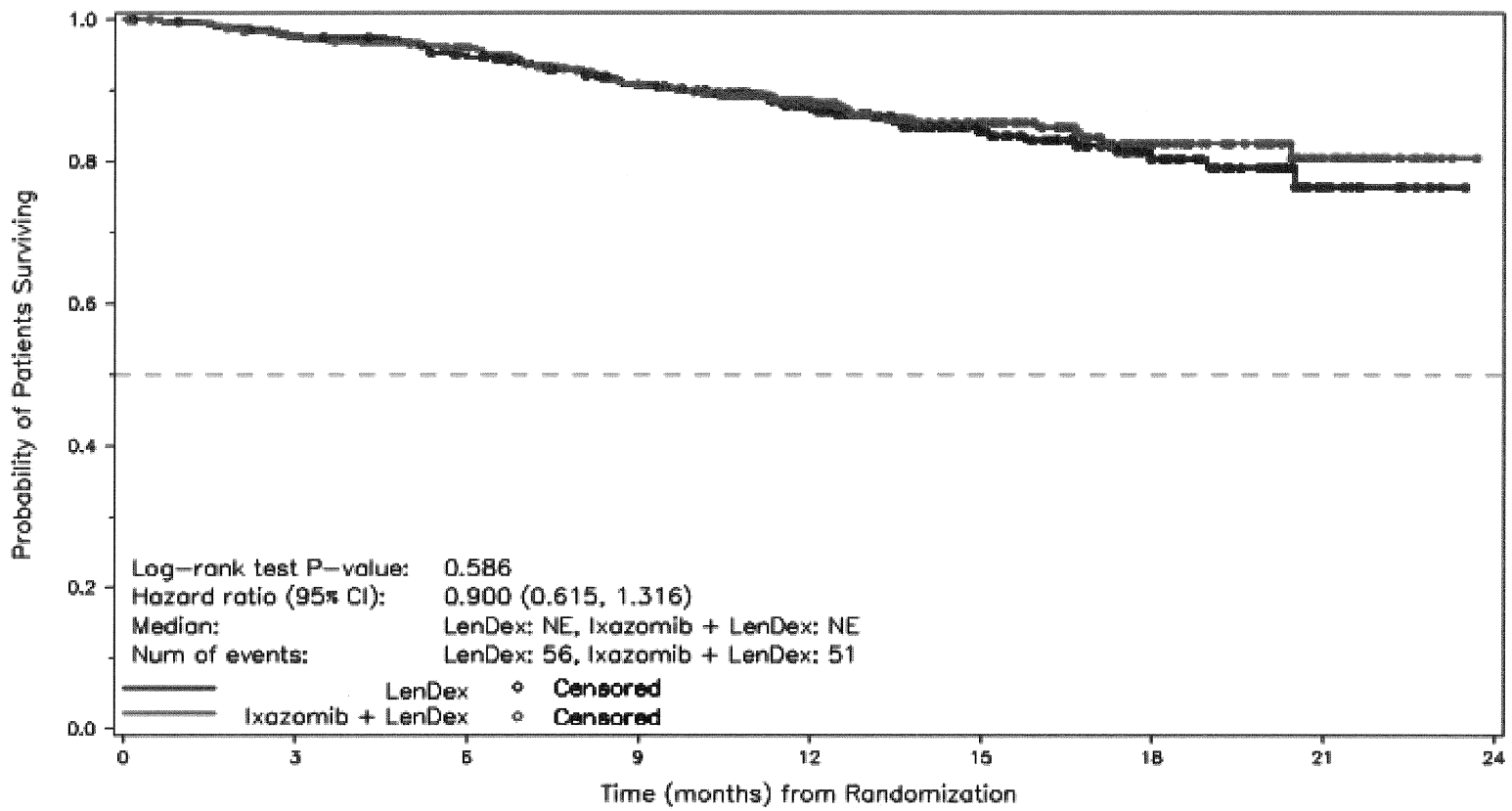
IRC の判定による PFS と治験責任医師の判定による PFS との相違について検討するため、PD の日付に 28 日以上の差がみられた 57 例について治験依頼者が検討した。治療の割付を盲検化した状態で、IRC 及び治験責任医師が確認した中央検査機関のデータ及び実施医療機関で読影された画像及び骨髄検査の結果を用いて、治験依頼者の 2 名の医師が別々に検討した。治験依頼者での検討により、IRC が治験実施計画書に従い IMWG 基準を厳密に遵守していたことが示され、主要評価項目とした IRC 判定による PFS の解析が頑健であったことが確認された。治験依頼者による検討の詳細については、C16010 試験　総括報告書　11.2.1.4 項に記載した。

（2）有効性の重要な副次評価項目

1）全生存期間

OS は、ランダム化された日から死亡日までの期間と定義した。解析時点で死亡の情報がない患者は、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとした。あらかじめ規定した 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、その早期データからは、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 = 0.900）。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 2.7.3.2-3 に示した。



Number of Patients at Risk

LenDex	362	351	333	303	230	145	79	18	0
Ixazomib + LenDex	360	347	333	304	230	152	81	28	0

Source: C16010 Figure 14.3.2.2A

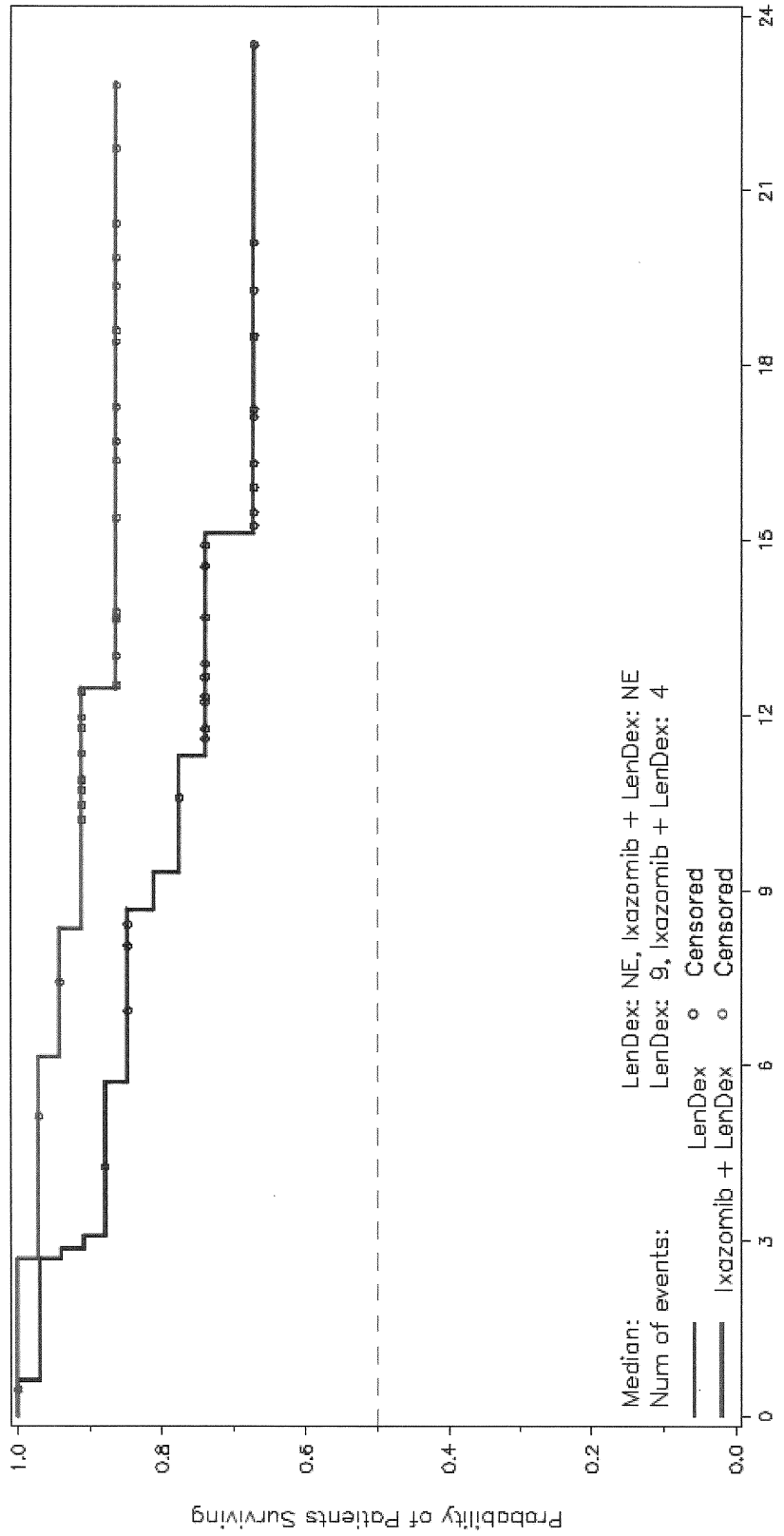
Abbreviations: CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable

図 2.7.3.2-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population）

2）17 番染色体欠失を有する高リスク患者の全生存期間

多発性骨髄腫の予後不良因子である骨髄腫細胞の del(17)[12][13][14][15]は 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）に認められた。2014 年 10 月 30 日時点で、これらの高リスク患者における追跡調査期間の中央値は本剤群で 12.5 ヵ月、プラセボ群で 14.6 ヵ月であり、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。del(17)を有する高リスク患者の残り 56 例は、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。より予後不良で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）。OS の中央値は両群とも推定できなかったが、18 ヵ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。

del(17)を有する高リスク患者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示した。投与開始 3 ヵ月後以降は本剤群とプラセボ群の曲線が明らかに分離した。



Source: C16010 Figure 14.3.2.2B.
Abbreviations: ITT=intent-to-treat, NE=not estimable

図 2.7.3.2-4　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）

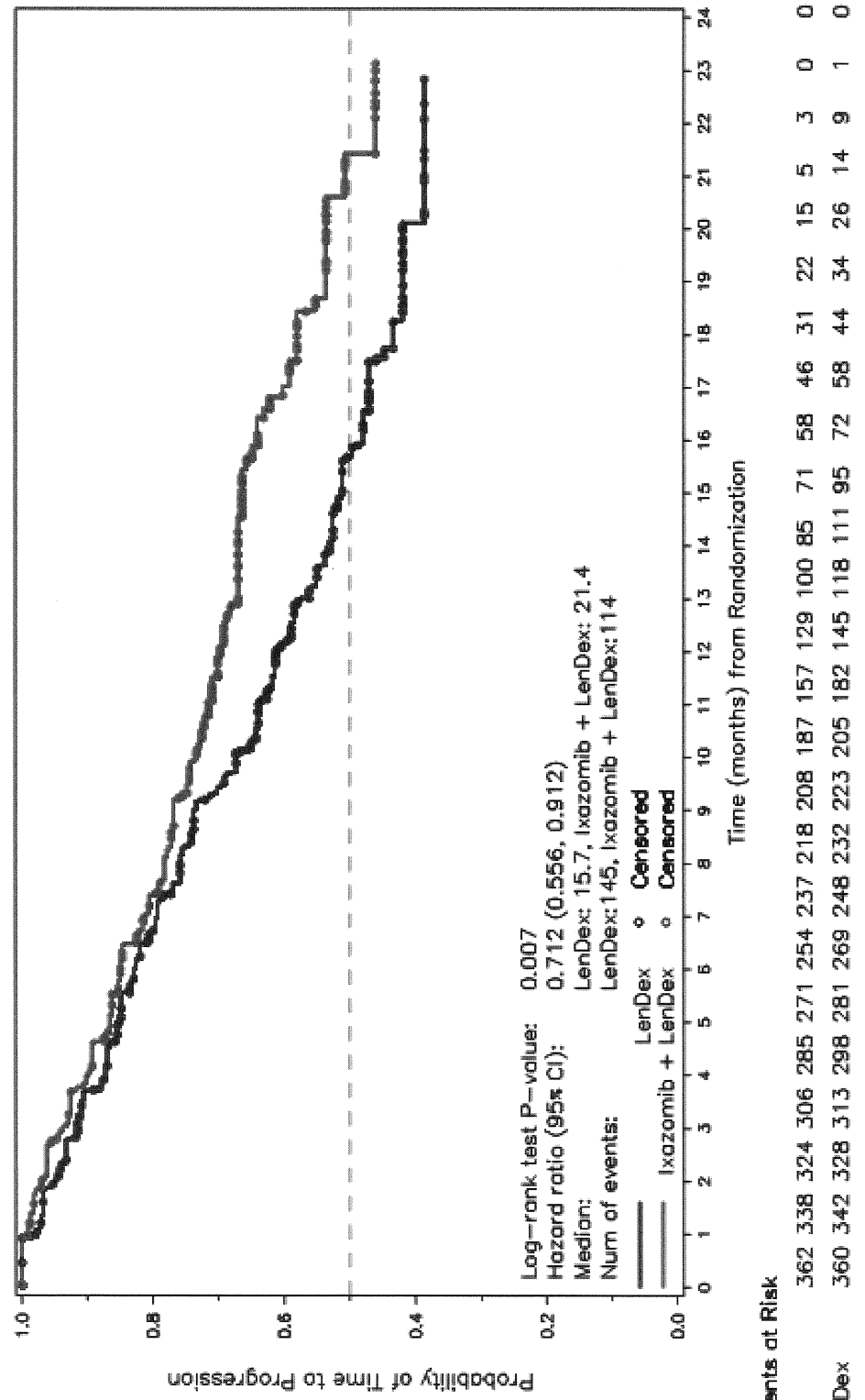
del(17)を有する高リスク患者においてOSの延長が得られたという結果は、IRC判定によるPFSを指標とする治療効果で同様の結果が得られたことからも裏付けられ、PFSの中央値は本剤群で21.4ヵ月、プラセボ群で9.7ヵ月であった（ハザード比 = 0.596、p = 0.162）（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.7A）。本剤を使用すれば、del(17)が予後に及ぼす負の影響を克服できると考えられる。

（3）その他の有効性の副次評価項目

その他の副次評価項目の検定では、多重性の調整は行わなかった。

1）無増悪期間

無増悪期間は、ランダム化された日から初めてPDが確認された日までの期間とした。PDが確認されなかった患者は、最後にSD以上の効果が確認された日をもって打ち切りとした。本剤群の114例（32%）及びプラセボ群の145例（40%）でPD（IRC判定）が認められた。この無増悪期間の中央値の改善により、主要評価項目であるPFSの解析結果が裏付けられた。本剤群では無増悪期間の中央値が約6ヵ月延長し（本剤群：21.4ヵ月、プラセボ群：15.7ヵ月）、統計学的に有意で臨床的にも意味のある改善であった（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。無増悪期間のKaplan-Meier曲線を図2.7.3.2-5に示した。



Source: C16010 Figure 14.3.2.3A.

Abbreviations: CI=confidence interval, IRC=independent review committee, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable

図 2.7.3.2-5　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）

2）抗腫瘍効果

本剤の抗腫瘍効果をIMWG基準（表2.7.3.1-2及び表2.7.3.1-3）に従い、IRCが判定した。

様々な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%であった（オッズ比＝1.44、p＝0.035）。最良部分奏効（VGPR）以上の奏効率は、本剤群で48.1%、プラセボ群で39.0%であった（オッズ比＝1.45、p＝0.014）。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）（表2.7.3.2-2）。

表2.7.3.2-2　抗腫瘍効果（C16010試験：ITT population、IRC判定）

Confirmed Best Response	Placebo+LenDex N=362, n (%)	Ixazomib+LenDex N=360, n (%)	OR	[95% CI]	p-value
Overall response rate: CR+PR (including sCR and VGPR)	259 (71.5)	282 (78.3)	1.44	[1.03, 2.03]	0.035
CR+VGPR (including sCR)	141 (39.0)	173 (48.1)	1.45	[1.08, 1.95]	0.014
CR	24 (6.6)	42 (11.7)	1.87	[1.10, 3.16]	0.019
sCR	3 (< 1)	9 (2.5)			
PR	235 (64.9)	240 (66.7)			
VGPR	117 (32.3)	131 (36.4)			
SD	59 (16.3)	40 (11.1)			
PD	20 (5.5)	17 (4.7)			

Source: C16010 Table 14.3.1.3A.

Abbreviations: CR = complete response; OR = odds ratio; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response

本剤群でCRが得られた42例のうち、9例（21%）は高リスクの細胞遺伝学的異常を有し、23例（55%）は2又は3ラインの前治療歴を有していた。プラセボ群でCRが得られた患者24例のうち、高リスクの細胞遺伝学的異常を有していたのは1例（4%）のみで、7例（29%）が2又は3ラインの前治療歴を有していた（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3H）。

1回目の中間解析のデータカットオフ時点で、追跡調査期間の中央値は本剤群では14.8ヵ月、プラセボ群では14.6ヵ月であった。全奏効率では最初の5サイクルにわたって、CR＋VGPR率ではサイクル2～15の各サイクルで、CR率ではサイクル5～14の各サイクルで有意差が認められ、これらの結果から、LenDexへの本剤の追加が奏効の質を向上させ、時間の経過とともに深い奏効が認められると考えられた。

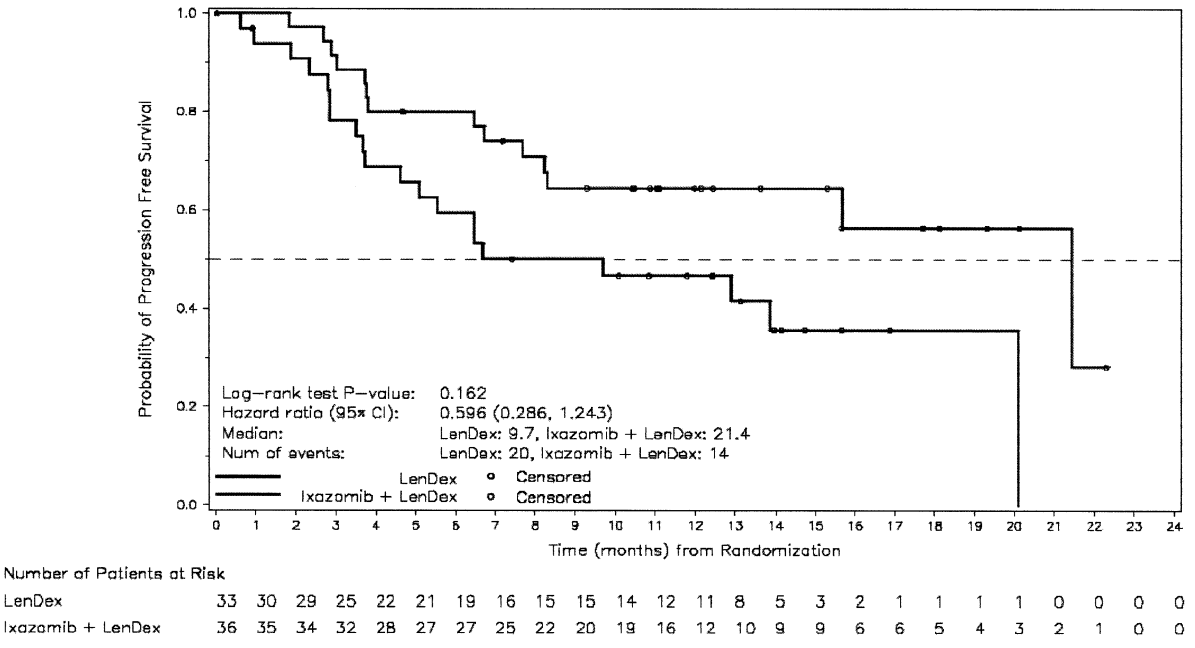
Response-evaluable populationで奏効が得られた患者（本剤群：279例、プラセボ群：255例）における奏効までの期間（ランダム化された日から初めてPR以上の奏効が確認された日までの期間）及び奏効期間（初めてPR以上の奏効が確認された日から初めてPDが確認された日までの期間）を算出した。奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で1.0ヵ月、プラセボ群で1.1ヵ月であった（ハザード比＝1.209）（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.5C）。PR以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で20.5ヵ月、プラセボ群で15.0ヵ月であり、本剤群の方が長かった（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。

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

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。

高リスクの多発性骨髄腫に関する最近の報告では、高リスク群における「転帰の改善」と高リスクの細胞遺伝学的異常の「克服」とが区別されている。「転帰の改善」とは、一般に新しい治療法は対照治療より大きな利益をもたらすが、高リスク群の転帰は依然として高リスク群以外より不良となっていることをいう。一方、高リスクの細胞遺伝学的異常の「克服」とは、現在では同じ治療で得られる臨床成績が高リスク群と高リスク群以外で等しくなっていることをいう[12]。

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ヵ月、プラセボ群で9.7ヵ月であり、本剤群で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）（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.7A及び図2.7.3.2-6）。

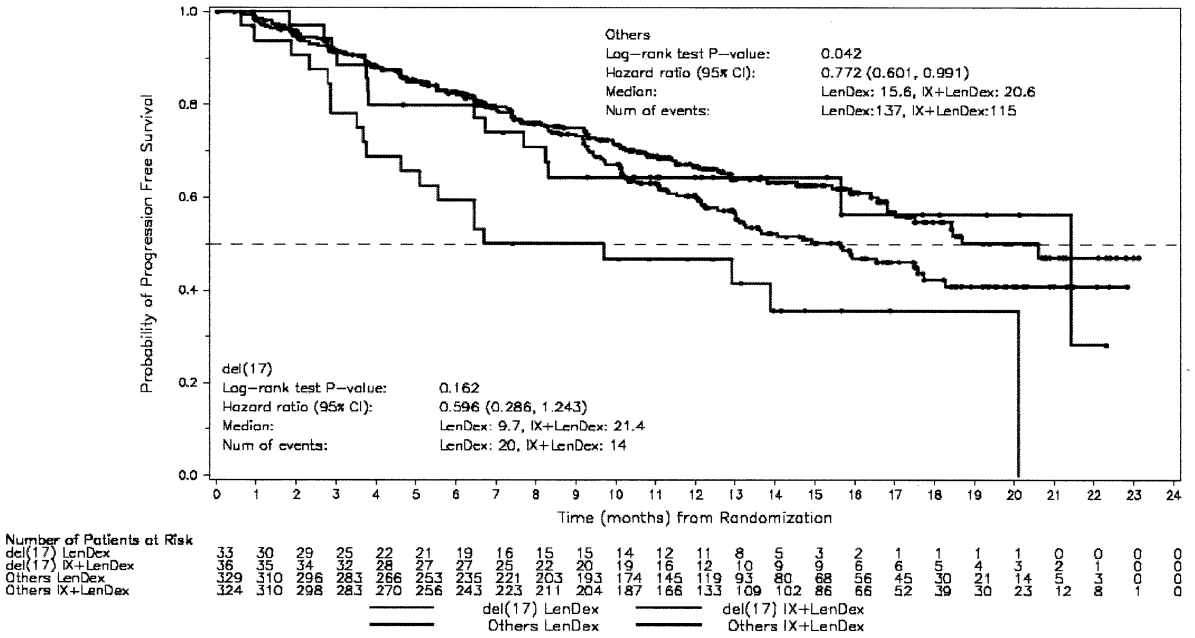


Source: C16010 Figure 14.3.2.1F.
Abbreviations: CI=confidence interval, IRC=independent review committee, ITT=intent-to-treat

図2.7.3.2-6　17番染色体欠失を有する高リスク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）

高リスクの部分集団で観察された臨床的改善の程度をより詳細に解明するため、del(17)を有する多発性骨髄腫患者69例におけるPFS及びOSをdel(17)を有さない患者653例におけるPFS及びOSと比較した。本剤群におけるPFSの中央値は、del(17)を有する患者と有さな

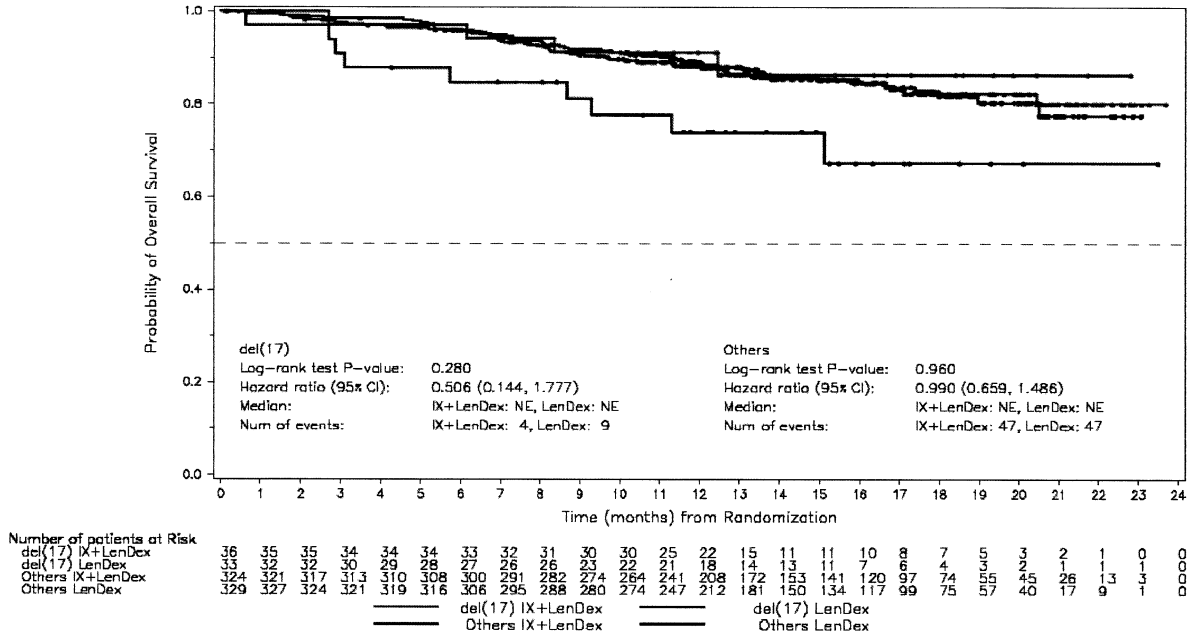
い患者で同程度であり（21.4 ヵ月及び 20.6 ヵ月）、プラセボ群のこれらの部分集団（9.7 ヵ月及び 15.6 ヵ月）での PFS の中央値と比較して延長していた（図 2.7.3.2-7）。



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 2.7.3.2-7　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 Kapan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population、IRC 判定）

OS の中央値は両群とも推定できなかったが、本剤群における 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（図 2.7.3.2-8）。



Source: C16010 Figure 14.3.2.2F.

Abbreviations: CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable

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

図 2.7.3.2-8　17 番染色体欠失を有する患者及び 17 番染色体欠失を有さない患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population）

del(17)を有する部分集団における全奏効率は、本剤群の方がプラセボ群より高く（本剤群：72.2%、プラセボ群：48.5%、オッズ比 = 2.93、p = 0.076）、CR＋VGPR 率も同様であった（38.9%及び 15.2%、オッズ比 = 4.43、p = 0.056）（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.3D）。CR 率は本剤群で 11.1%であったが、プラセボ群では CR が得られた患者がいなかった〔オッズ比 = 推定不能（NE）、p = 0.030〕。奏効期間の中央値は、本剤群の方がプラセボ群より長かった（20.5 ヵ月及び 12.0 ヵ月）（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.6A）。

del(17)、t(4;14)又は t(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た。PFS の中央値は本剤群で 21.4 ヵ月、プラセボ群で 9.7 ヵ月であり（ハザード比 = 0.543、p = 0.021）、また OS の改善傾向も認められた（ハザード比 = 0.580）（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.7D 及び表 14.3.1.8D）。本剤群における PFS の中央値は、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で同程度であった（21.4 ヵ月及び 18.7 ヵ月）。高リスクの部分集団における全奏効率は、本剤群の方がプラセボ群より高く（78.7%及び 59.7%、オッズ比 = 2.47、p = 0.030）、奏効期間の中央値も本剤群の方が長かった（20.5 ヵ月及び 11.3 ヵ月）（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.3G 及び表 14.3.1.6D）。

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。

（4）患者報告アウトカム

疼痛緩和は、Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）と鎮痛剤使用量の変化により評価した。生活の質は、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire（EORTC QLQ-C30）及びMY-20モジュールで測定する全般的健康状態、機能及び症状の変化により評価した。

1）疼痛緩和

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。経時的に鎮痛剤の使用量（経口モルヒネ当量）が増加又は減少した患者の割合は、全般的に両群で同程度であった（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.74）。鎮痛剤使用量の増加又は減少までの期間の中央値は、両群とも推定できなかった（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.75A及び表14.3.1.75B）。ベースラインから30%以上の低下を示すためには、ベースライン時の疼痛スコアが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99例（54%）とプラセボ群の86例（50%）にて、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ヵ月、プラセボ群で6.0ヵ月であった（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.40A）。

2）生活の質

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は、両群で同様の推移を示した（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.34A及び図14.3.2.9A）。身体機能、情緒機能及び疲労スコアは、本剤群の方がプラセボ群より良好となる傾向が認められた。

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、追跡調査期間の中央値まで一貫して、プラセボ群と本剤群で類似しており、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）。

多発性骨髄腫患者におけるEORTC QLQ-C30及びMY-20のminimally important difference（MID）値は、約10ポイントの改善と特定されている[16]。ベースラインから10ポイント以上の改善が得られた患者の割合は、両群とも最初の14サイクルにわたって増加し、投与期間を通じて維持された（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.36）。MIDを5ポイント以上の改善とした場合にも、全般的に同様の結果となった（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.36A）。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）。2剤併用療法に3番目の薬剤を追加すれば、抗腫瘍効果が向上する可能性もあるが、生活の質に悪影響を及ぼす毒性が新たに生じる可能性もある[17]。本試験では、LenDexへの本剤の追加によってPROへの悪影響は生じなかった。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[18]）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。

2.7.3.2.2 C16004 試験及び C16003 試験（海外第 1 相試験）

2.7.3.2.2.1 C16004 試験（RRMM 患者を対象とした海外第 1 相試験）（週 1 回単独投与）

（1）患者の内訳及び患者背景

計 60 例が登録されて本剤を投与され、そのうち 31 例が MTD 拡大コホート（MTD 2.97 mg/m^2）に登録された。

C16004 試験の対象集団の患者背景を表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に要約した。全体としては、男性が 33 例（55%）で、白人が 51 例（85%）であった。年齢の中央値は 64.0 歳であった。診断からの経過期間の中央値は 58.6 ヵ月であった。

IgG 型骨髄腫が 41 例（68%）、IgA 型骨髄腫が 10 例（17%）、残り 9 例（15%）が軽鎖骨髄腫であった。病期は ISS stage I が 30%、stage II が 48%、stage III が 20%であった。ベースライン時に測定可能病変を有していた患者は全体で 54 例（90%）、MTD 拡大コホートでは全 31 例（100%）であった（C16004 試験　総括報告書　表 14.1.1.4）。また、54 例中 36 例（67%）がベースライン時に溶骨性病変を有していた（C16004 試験　総括報告書　表 14.1.1.5）。ヘモグロビン濃度の中央値は、全体で 103.5 g/L、MTD 拡大コホートで 102.0 g/L であった。ベースライン時のアルブミン値が 3.5 g/dL 未満であった患者は全体で 30 例（50%）であった。CrCL の中央値は、全体では 76.55 mL/min であり、各 MTD 拡大コホートでも同様であった。試験に組み入れた患者の 23%が中等度（CrCL が 31～60 mL/min）又は重度（CrCL が 21～30 mL/min）の腎機能障害（中等度：22%及び重度：2%）を有していた。

細胞遺伝学的データは 55 例から得られ、そのうち 50 例（91%）に異常が認められた（表 2.7.3.3-5）。50 例中 12 例（24%）で高リスクの細胞遺伝学的異常が認められ、そのうち 6 例は del(17)、4 例は t(4;14)、2 例は t(14;16)を有する多発性骨髄腫であった。

全体での前治療数の中央値は 4 ライン（範囲：1～13 ライン）であった。Safety population の 60 例中 42 例（70%）が試験登録前に 3 ライン以上の前治療歴があり、17 例（28%）は 6 ライン以上であった。造血幹細胞移植を受けていた患者は 46 例（77%）であった（表 2.7.3.3-4）。

直近の前治療に不応性であった患者は 42 例で、このうちボルテゾミブに不応性が 11 例、レナリドミド又はサリドマイドに不応性が 23 例、カルフィルゾミブに不応性が 3 例であった（C16004 試験　総括報告書　表 14.1.1.3）。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 27 例であった。

（2）有効性の結果

本剤の抗腫瘍効果は、M 蛋白の減少と治験責任医師の評価による IMWG 効果判定基準に基づき評価した。評価対象は全体で 50 例、このうち MTD 拡大コホートでは 30 例であった。評価は、サイクル 3 から開始し 2 サイクルごとに 1 日目に実施した。

C16004 試験における M 蛋白の測定結果を表 2.7.3.3-9 に示した。投与後の M 蛋白データが得られた評価可能な 50 例中 15 例（30%）で 25%以上の M 蛋白の減少が認められた。M 蛋白の 50%以上の減少が 9 例（18%）、90%以上の減少が 3 例（6%）、100%の減少が 1 例（2%）に認められた。

25%以上の M 蛋白の減少は、1.2 mg/m^2 及び MTD 以上の用量を投与された患者で認められた。25%以上の M 蛋白の減少が認められた 15 例中 10 例で、M 蛋白の減少が臨床上の MR 以上の客観的奏効（未確定を含む）とみなされた。M 蛋白の減少は、PD が認められるまでの

投与期間を通じて、比較的安定していた。これら15例中5例は、いずれかの前治療ラインでボルテゾミブに不応性であった。

C16004試験で認められた抗腫瘍効果（未確定を含む）を表2.7.3.3-7に示した。治験責任医師の評価に基づくと、最良効果がPRであったのは9例（確定：6例、未確定：3例）であり、そのうち1例はVGPRであった。これらの9例全例がMTD以上を投与されていた。全奏効率（CR＋PR）（未確定を含む）は、全体で18%、MTDを投与された患者で27%であった。MRの1例を含めた場合の奏効率（CR＋PR＋MR）（未確定を含む）は、全体で20%、MTD拡大コホートで30%であった。MR以上の効果（未確定を含む）が得られた10例中7例（全例PR以上）で、ボルテゾミブに不応性であったか否かに関するデータが得られ、7例中2例はいずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であった。

いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であり、MTDを投与された14例中2例（14%）で本剤により奏効が得られた。いずれかの前治療でカルフィルゾミブに不応性であり、MTDを投与された4例中1例（25%）で本剤により奏効が得られた。いずれかの前治療でレナリドミドに不応性であり、MTDを投与された24例中5例（21%）で本剤により奏効が得られた。

また、いずれかの前治療でPI及びレナリドミドに不応性であり、MTDを投与された患者は12例であった（C16004試験　総括報告書 Listing 16.2.4.3）。この12例中1例（患者番号　04-F＊）でPRが得られ、その奏効期間は7.5ヵ月で、別の1例（患者番号　04-E＊）でMRが得られ、その奏効期間は2.9ヵ月であった。

レナリドミドとPIの両方に不応性となった患者においては、高いアンメットニーズがある。ボルテゾミブに不応性で、かつIMid（レナリドミド又はサリドマイド）に不適、又は投与後に再発又は不応性と判断された患者を対象とするレトロスペクティブ研究が報告されている[19]。この研究の患者集団は厳密にはボルテゾミブとレナリドミドの両方に対する不応性（dual refractory）ではなかったが、PFSの中央値は5ヵ月、OSの中央値は9ヵ月と臨床的な転帰は不良であった。これらの結果を考慮すると、強力な前治療歴があり、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤の両方に不応性であったC16004試験の患者において本剤の単独投与により臨床的ベネフィットが得られ、達成された奏効〔7.5ヵ月（10ラインの前治療後）及び2.9ヵ月（7ラインの前治療後）〕は持続的で臨床的に意味があると考えられた。

高リスクの細胞遺伝学的異常のうちdel(17)を有し評価可能であった4例では、各患者の最良効果がそれぞれVGPR、PR、SD、PDであった。t(4;14)を有する患者は4例で、そのうち2例でPRが得られた。t(14;16)を有する2例では、奏効は認められなかった。

以上のように、本剤の週1回単独投与により、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の患者、PIとレナリドミドの両方に不応性の患者、並びに高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)又はt(4;14)〕を有する患者を含む、多くの前治療歴を有するRRMM患者において、臨床的な抗腫瘍効果が認められた。

2.7.3.2.2.2 C16003試験（RRMM患者を対象とした海外第1相試験）（週2回単独投与）

（1）患者の内訳及び患者背景

計60例が登録されて本剤を投与され、そのうち40例がMTD拡大コホート（MTD 2 mg/m^2）に登録された。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

C16003 試験の対象集団の患者背景を表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に要約した。60 例中 32 例（53%）が男性で、54 例（90%）が白人であった。年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：50～86 歳）であった。診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 57.4 ヵ月であった。

IgG 骨髄腫を有する患者は 38 例（63%）、IgA 骨髄腫を有する患者は 11 例（18%）、軽鎖骨髄腫を有する患者は 11 例（18%）であった。病期は、ISS stage I が 33%、stage II が 33%、stage III が 32%であった（2%は病期不明）。ベースライン時に測定可能病変を有していた患者は 57 例（95%）であり、ベースライン時に溶骨性病変を有していた患者は 41 例（71%）であった（C16003 試験　総括報告書　表 14.1.1.4 及び表 14.1.1.5）。ヘモグロビン濃度の中央値は全体及び MTD 拡大コホートともに 105.0 g/L であった。ベースライン時のアルブミン値が 3.5 g/dL 未満であった患者は 33 例（55%）であった。CrCL の中央値は全体で 73.55 mL/min、MTD 拡大コホートで 67.66 mL/min であった。試験に登録された患者の 37%で CrCL が 60 mL/min 以下であった。

細胞遺伝学的データは 50 例から得られ、そのうち 29 例（58%）に異常が認められた（表 2.7.3.3-5）。29 例中 12 例（41%）で高リスクの細胞遺伝学的異常が認められ、その全例が del(17) を有する多発性骨髄腫で、うち 2 例では t(4;14)、1 例では t(14;16)も認められた。

全体での前治療数の中央値は 4 ライン（範囲：1～28 ライン）であった（表 2.7.3.3-4）。Safety population の患者の 60 例中 50 例（83%）が試験登録前に 3 ライン以上の前治療を受けており、16 例（27%）は 6 ライン以上であった。造血幹細胞移植を受けていた患者は 36 例（60%）であった（表 2.7.3.3-4）。

直近の前治療に不応性であったのは 34 例であり、ボルテゾミブに不応性が 15 例、レナリドミド又はサリドマイドに不応性が 18 例であった（C16003 試験　総括報告書　表 14.1.1.3）。また、いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であったのは 29 例であった。

（2）有効性の結果

本剤の抗腫瘍効果は、M 蛋白の減少と治験責任医師の評価による IMWG 効果判定基準に基づき評価した。評価は、サイクル 3 から開始し 2 サイクルごとに 1 日目に実施した。評価対象は全体で 60 例中 55 例（92%）、このうち MTD 拡大コホートでは 39 例であった。

投与後の M 蛋白データは、全体では 60 例中 50 例（83%）、MTD 拡大コホートでは 36 例で得られ、評価可能と判断された。

C16003 試験における M 蛋白の測定結果を表 2.7.3.3-9 に示した。投与後に M 蛋白データが得られた評価可能な 50 例において、25%以上の M 蛋白の減少が認められたのは 13 例（26%）で、このうち 9 例における減少が MR 以上の臨床上の客観的奏効（未確定を含む）とみなされた。M 蛋白の減少は、PD が認められるまでの投与期間を通じて、比較的安定していた。M 蛋白の 50%以上の減少が 7 例（14%）、90%以上の減少が 2 例（4%）、100%の減少が 1 例（2%）に認められた。

25%以上の M 蛋白の減少が認められた 13 例中 11 例は MTD 拡大コホートであった。この 11 例中 4 例は、いずれかの前治療ラインでボルテゾミブに不応性であった。

C16003 試験で評価可能であった 55 例の抗腫瘍効果（M 蛋白だけでなく、治験責任医師による評価）を表 2.7.3.3-7 に示した。MR 以上の奏効（未確定を含む）は 9 例で認められ、MR（1 例）、PR（6 例）、VGPR（1 例）又は CR（1 例）であった。9 例中 8 例が MTD 以上を

投与されていた。全奏効率（CR＋PR）（確定のみ）は、全体で9%、MTD拡大コホートで8%であった。MRを含めた場合の奏効率（CR＋PR＋MR）（確定のみ）は、全体で15%、MTD拡大コホートで15%であった。

MR以上の奏効（未確定を含む）が得られた9例中6例で、ボルテゾミブに不応性であったか否かに関するデータが得られた。そのうち3例（PR：2例、未確定PR及び確定MR：1例）はいずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であった。データが得られた他の3例は、いずれの前治療でもボルテゾミブに不応性ではなく、全例がVELCADE-Relapse cohortに組み入れられていた。

いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であり、MTDを投与された19例中2例（11%）で本剤により奏効が得られた。いずれかの前治療でカルフィルゾミブに不応性であり、MTDを投与された1例では本剤による奏効は得られなかった。いずれかの前治療でレナリドミドに不応性であり、MTDを投与された22例中4例（18%）で本剤により奏効が得られた。

いずれかの前治療でPI及びレナリドミドに不応性であり、MTDを投与された患者は14例であった（C16003試験　総括報告書Listing 16.2.4.3）。この14例中1例（患者番号　03-J* ）でPRが得られ、その奏効期間は6.9ヵ月であった。また、本剤2.23 mg/m^2（週2回）を投与された2例中1例（患者番号　03-L* ）でPRが得られ、その奏効期間は20.7ヵ月であった（治験総括報告書のデータベースロック時点で打ち切り）。

強力な前治療歴がありレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤の両方に不応性であったC16003試験の患者において本剤の単独投与により臨床的ベネフィットが得られ、達成された奏効〔6.9ヵ月（4ラインの前治療後）及び20.7ヵ月（打ち切り、3ラインの前治療後）〕は持続的で臨床的に意味があると考えられた。

del(17)を有する12例中8例でSDが得られ、そのうち2例ではt(4;14)も認められた。これらの患者でのSD期間の中央値は4.8ヵ月〔1.5～20.0ヵ月（打ち切り）〕で、そのうち2例のSD期間は9ヵ月以上であった。

以上のように、本剤の週2回単独投与により、ボルテゾミブ又はレナリドミドに不応性の患者、PIとレナリドミドの両方に不応性の患者、並びに高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者を含む、多くの前治療歴を有するRRMM患者において、抗腫瘍効果が認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本モジュールで示している3試験（C16010試験、C16004試験及びC16003試験）は、RRMM患者を対象として本剤を検討する企業主導臨床試験である。3試験のいずれでも、抗腫瘍効果、奏効期間及び奏効までの期間を評価した。3試験全体で計161例から得られた高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者（表2.7.3.3-5）の抗腫瘍効果データを記述したが、この解析は第3相試験において事前に規定したものである。3試験のいずれでも、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。C16010試験ではC16004試験及びC16003試験[10][11]より新しい版[9]のIMWG基準を使用した。C16010試験の主要な評価は盲検化されたIRCが実施したが、C16004試験及びC16003試験では治験責任医師による評価結果を用いた。高リスク患者の細胞遺伝学的検査は、C16010試験ではCLIA認定を受けた中央検査機関（高リスク患者の97%、残りの3%は各実施医療機関の検査室）で、C16004試験及びC16003試験では各実施医療機関の検査室で実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C16010 試験（第 3 相試験）と C16004 試験／C16003 試験（第 1 相試験）の試験デザインの比較を表 2.7.3.3-1 に示した。試験デザインの相違点があるため、RRMM 患者を対象としたこれら 3 試験から引き出せる結論には限界があるが、第 1 相試験では、本剤による治療効果と高齢患者及び高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者における効果に関して裏付けとなるデータが得られた。第 1 相試験で得られたデータは C16010 試験を補完しており、C16010 試験で除外されたレナリドミド／PI に不応性のより多くの前治療歴を有する集団での結果を示している。

表 2.7.3.3-1　試験デザインの相違（C16010 試験及び C16004 試験／C16003 試験）

	C16010 試験	C16004 試験／C16003 試験
対象疾患	RRMM	RRMM
投与期間	PD 又は忍容不能な毒性まで	最長 12 サイクル（又は 12 ヵ月）又は PD 若しくは忍容不能な毒性まで[a]
用法・用量及び投与スケジュール	イキサゾミブ 4.0 mg＋LenDex の併用を週 1 回	C16004 試験：イキサゾミブを週 1 回単独投与（用量漸増：0.24～3.95 mg/m^2） C16003 試験：イキサゾミブを週 2 回単独投与（用量漸増：0.24～2.23 mg/m^2）
実施国	国際共同	米国
前治療数	1～3 ライン	2 ライン以上[b]
プロテアソーム阻害剤又はレナリドミドに不応性の患者	除外	登録可
抗腫瘍効果の判定	IRC（中央判定）	治験責任医師
有効性評価項目	・PFS（主要評価項目） ・OS（重要な副次評価項目） ・del(17)を有する患者での OS（重要な副次評価項目） ・ORR（CR＋PR） ・CR＋VGPR 率 ・TTR ・DOR ・TTP ・疼痛緩和 ・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 OS 及び PFS	・ORR（CR＋PR） ・CR＋PR＋MR 率
細胞遺伝学的検査	中央検査機関	各実施医療機関の検査室

CR：完全奏効、DOR：奏効期間、IRC：独立評価委員会、MR：minimal response、ORR：全奏効率、OS：全生存期間、PD：病勢の進行、PFS：無増悪生存期間、PR：部分奏効、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫、TTP：無増悪期間、TTR：奏効までの期間、VGPR：最良部分奏効

a 治験責任医師と治験依頼者の協議で 12 サイクル（C16004 試験）又は 12 ヵ月（C16003 試験）を超える以上の投与継続が患者にとって有益になると判定された場合は継続可能とした。

b MTD 拡大コホートでは 1 ライン以上の前治療歴のある患者を登録可能とした。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者背景

第 3 相試験（C16010 試験）及び第 1 相試験（C16003 試験、C16004 試験）における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に要約した。男女比は全試験で同程度であり、いずれも男性がやや多かった（男性：53～57%、女性：43～47%）。年齢の中央値も全試験で同程度（64～66 歳）であった。ほとんどの患者が白人（85～90%）であり、非ヒスパニック／非ラテン系の患者が 92～98%であった。2 つの第 1 相試験の患者は米国でのみ登録されたが、C16010 試験の患者は全世界で登録されたため、C16010 試験では黒人の割合が低く（C16010 試験：2%、第 1 相試験：8～12%）、アジア系の割合が高かった（9%及び 0%）。しかし、C16010 試験において米国で登録された 51 例でみると、7 例（14%）が黒人であり、第 1 相試験において米国で登録された黒人の割合（8～12%）と同程度であった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population）

	C16010			C16004		C16003	
	Placebo+LenDex N=362	Ixazomib+LenDex N=360	Total N=722	MTD-Expansion Cohorts N=31	Total N=60	MTD-Expansion Cohorts N=40	Total N=60
Age (yr)[a]							
Median	66.0	66.0	66.0	65.0	64.0	65.0	65.0
Min, max	30, 89	38, 91	30, 91	40, 79	40, 79	50, 86	50, 86
Sex, n (%)							
Male	202 (56)	207 (58)	409 (57)	18 (58)	33 (55)	19 (48)	32 (53)
Female	160 (44)	153 (43)	313 (43)	13 (42)	27 (45)	21 (53)	28 (47)
Race, n (%)							
White	301 (83)	310 (86)	611 (85)	29 (94)	51 (85)	38 (95)	54 (90)
Black	6 (2)	7 (2)	13 (2)	0	7 (12)	1 (3)	5 (8)
Asian	34 (9)	30 (8)	64 (9)	0	0	0	0
Other/Not reported	21 (6)	13 (4)	34 (5)	2 (6)	2 (3)	1 (3)	1 (2)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	12 (3)	9 (3)	21 (3)	0	1 (2)	3 (8)	4 (7)
Not Hispanic or Latino	333 (93)	339 (95)	672 (94)	29 (94)	56 (93)	37 (93)	55 (92)
Missing/Not reported	17 (5)	12 (3)	29 (4)	2 (6)	3 (5)	0	1 (2)

Source: C16010 Table 14.1.1.2, C16004 Table 14.1.1.2, and C16003 Table 14.1.1.2.

Percentages may not sum to 100% owing to rounding.

a Age at date of informed consent.

2.7.3.3.1.2 疾患特性

3 試験の対象集団における疾患特性を表 2.7.3.3-3 に要約した。ISS stage III とアルブミン値及びヘモグロビン値を除き、ほとんどの疾患特性の分布は 3 試験で類似していた。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。IgA 型は患者集団全体の 17～18%で報告された（C16010 試験では本剤群：21%、プラセボ群：13%）。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。

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、ISS 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。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。

血清クレアチニン濃度の中央値は 3 試験で同程度であった（0.9～1.0 mg/dL）。CrCL の中央値は、全体では C16010 試験（78.4 mL/min）、C16004 試験（76.6 mL/min）及び C16003 試験（73.6 mL/min）で同程度であったが、MTD 拡大コホートでは C16003 試験（67.7 mL/min）が C16004 試験（78.8 mL/min）より低かった。

第 3 相試験と第 1 相試験では CrCL に基づく分類のカットオフ値がわずかに異なっていた。3 試験のいずれでも、大半の患者が腎機能正常又は軽度腎機能障害（C16010 試験の本剤群：78%、C16010 試験のプラセボ群：72%、C16004 試験：77%、C16003 試験：63%）であった。中等度の腎機能障害を有する患者の割合は、C16010 試験の本剤群で 21%、プラセボ群で 26%、C16004 試験で 22%、C16003 試験で 32%であった。重度の腎機能障害を有する患者は、C16010 試験の両群で各 5 例（1%）、C16004 試験で 1 例（2%）、C16003 試験で 3 例（5%）であった。

C16010 試験と第 1 相試験では血清 β_2-ミクログロブリン値に基づく分類も異なり、C16010 試験では ISS stage I、II 及び III のカットオフ値を用いたが、第 1 相試験では 2.5 mg/L 未満を低値、2.5～5.5 mg/L を中間カテゴリーとした。重度（5.5 mg/L 以上）の分類基準は全試験で共通しており、第 1 相試験では血清 β_2-ミクログロブリン値に基づく重症例の割合が高かった。

表 2.7.3.3-3　ベースライン時の疾患特性（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population）

	C16010		C16004		C16003	
			MTD-Expansion		MTD-Expansion	
	Placebo+LenDex (N=362)	Ixazomib+LenDex (N=360)	Cohorts (N=31)	Total (N=60)	Cohorts (N=40)	Total (N=60)
Myeloma type at study entry, n (%)						
IgG	199 (55)	198 (55)	24 (77)	41 (68)	27 (68)	38 (63)
Kappa	135 (37)	131 (36)	19 (61)	29 (48)	17 (43)	24 (40)
Lambda	62 (17)	66 (18)	5 (16)	11 (18)	10 (25)	14 (23)
Biclonal	0	0	0	1 (2)	0	0
IgA	48 (13)	76 (21)	3 (10)	10 (17)	8 (20)	11 (18)
Kappa	34 (9)	49 (14)	1 (3)	5 (8)	5 (13)	7 (12)
Lambda	14 (4)	27 (8)	2 (6)	5 (8)	3 (8)	4 (7)
Lambda free light chains	41 (11)	35 (10)	3 (10)	4 (7)	2 (5)	6 (10)
Kappa free light chains	53 (15)	37 (10)	1 (3)	5 (8)	3 (8)	5 (8)
ISS stage at study entry, n (%)						
I	233 (64)	226 (63)	5 (16)	18 (30)	13 (33)	20 (33)
II	87 (24)	89 (25)	18 (58)	29 (48)	13 (33)	20 (33)
III	42 (12)	45 (13)	7 (23)	12 (20)	13 (33)	19 (32)
Unknown	0	0	1 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (2)
ECOG performance status, n (%)	(n=358)	(n=354)			(n=39)	(n=59)
0 or 1	334 (93)	336 (95)	28 (90)	52 (87)	36 (92)	54 (92)
2	24 (7)	18 (5)	3 (10)	8 (13)	3 (8)	5 (8)
Corrected calcium[a]	(n=361)	(n=360)				
Median	2.324 mmol/L	2.328 mmol/L	9.90 mg/dL	9.95 mg/dL	9.75 mg/dL	9.70 mg/dL
Minimum, maximum	1.95 mmol/L, 3.45 mmol/L	1.87 mmol/L, 4.43 mmol/L	8.7 mg/dL, 15.8 mg/dL	8.7 mg/dL, 15.8 mg/dL	8.4 mg/dL, 11.2 mg/dL	8.4 mg/dL, 11.7 mg/dL
Serum creatinine (mg/dL)[a]	(n=361)	(n=360)				
Median	0.9	0.9	1.01	1.03	1.00	1.00
Minimum, maximum	0, 2	0, 3	0.6, 2.9	0.4, 2.9	0.6, 3.8	0.6, 3.8
Creatinine clearance (mL/min)[ab]	(n=361)	(n=360)				
Median	78.4	78.4	78.75	76.55	67.66	73.55
Minimum, maximum	27, 233	20, 233	26.0, 214.5	26.0, 214.5	25.7, 128.3	23.5, 163.0
< 30 mL/min / 21–30 mL/min	5 (1)	5 (1)	1 (3)	1 (2)	2 (5)	3 (5)
30–< 60 mL/min / 31–60 mL/min	95 (26)	74 (21)	7 (23)	13 (22)	15 (38)	19 (32)
≥ 60 mL/min / > 60 mL/min	261 (72)	281 (78)	23 (74)	46 (77)	23 (58)	38 (63)

表 2.7.3.3-3　ベースライン時の疾患特性（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population）（続き）

	C16010		C16004		C16003	
	Placebo+LenDex (N=362)	Ixazomib+LenDex (N=360)	MTD-Expansion Cohorts (N=31)	Total (N=60)	MTD-Expansion Cohorts (N=40)	Total (N=60)
Baseline hemoglobin (g/L)[a]						
Median	115.0	116.0	102.0	103.5	105.0	105.0
Minimum, maximum	71, 167	68, 170	74, 142	74, 142	73, 152	73, 152
Lytic bone lesions present, n (%)	(n=329)	(n=330)	(n=29)	(n=54)	(n=38)	(n=58)
Yes (skeletal survey)	221 (67)	231 (70)	17 (59)	36 (67)	30 (79)	41 (71)
Time since initial diagnosis to first dose of ixazomib, months						
Median	42.2	44.2	58.5	58.6	58.3	57.4
Minimum, maximum	4, 306	3, 281	20, 147	18, 226	12, 151	12, 291
Serum M-protein, g/L						
Mean	18.5	20.3	22.8	21.9	20.2	20.3
Median	16.0	17.0	23.0	16.0	15.0	14.0
Minimum, maximum	0, 102	0, 81	0, 53	0, 111	0, 73	0, 92
Urine M-protein	(n=358) g/24 hr	(n=359) g/24 hr	mg/24 hr	mg/24 hr	mg/24 hr	mg/24 hr
Mean	0.7336	0.6588	423.40	331.45	287.17	308.10
Median	0.0530	0.0570	62.40	41.70	14.60	21.60
Minimum, maximum	0.000, 11.101	0.000, 25.860	0.0, 2873.9	0.0, 2873.9	0.0, 1914.1	0.0, 2388.7
Serum β_2-microglobulin, mg/L						
< 3.5 mg/L, n (%)	253 (70)	254 (71)	--	--	--	--
3.5–5.5 mg/L, n (%)	75 (21)	70 (19)	--	--	--	--
≥ 5.5 mg/L, n (%)	29 (8)	35 (10)	7 (23)	11 (18)	12 (30)	18 (30)
< 2.5 mg/L, n (%)	--	--	5 (16)	12 (20)	9 (23)	14 (23)
2.5–5.5 mg/L, n (%)	--	--	16 (52)	34 (57)	18 (45)	27 (45)
Serum albumin, n (%)[a]						
< 3.5 g/dL	51 (14)	56 (16)	18 (58)	30 (50)	23 (58)	33 (55)
≥ 3.5 g/dL	310 (86)	304 (84)	13 (42)	30 (50)	17 (43)	27 (45)

Source: C16010 Table 10.f and Table 10.g; C16004 Table 10-3, Table 10-4 and Table 14.1.1.3; C16003 Table 10-3, Table 10-4, Table 14.1.1.3 and Table 14.1.1.4.

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ISS = International Staging System, MTD = maximum tolerated dose, std = standard deviation.

a The normal reference ranges for C16010 /C16004/C16003 are as follows: corrected calcium, 2.125–2.65 mmol/L (8.5-10.6 mg/dL) / 8.4–9.5 mg/dL; creatinine, 0.76-1.27 mg/dL / 0.5–1.4 mg/dL; hemoglobin, females: 115-150 g/L and males: 125-170 g/L / 120–160 g/L; and creatinine clearance all 3 studies, 100-130 mL/min/1.73 m^2.

b The cutoff for the creatinine clearance categories differed slightly between the phase 3 and phase 1 studies. In C16010, the categories were < 30, 30- < 60, 60- < 90, and ≥ 90 mL/min; in C16004 and C16003, the categories were ≤ 20, 21-30, 31-60, and > 60 mL/min.

前治療

臨床的有効性に記述した3試験における患者の前治療数とその種類を表2.7.3.3-4に要約した。2つの第1相試験の対象集団では多くの前治療歴を有し（前治療数の中央値は4ラインで、範囲はC16004試験で1～13ライン、C16003試験で1～28ライン）、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。C16010試験（前治療数の範囲：1～3ライン）における前治療数は、大半(61%)の患者が1ラインで、3ラインの患者は10%であった(C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3A）。3試験のいずれも、前治療のほとんどのレジメンにステロイド剤（98～100%）又はボルテゾミブ（69～88%）が含まれていた。C16010試験では、前治療でレナリドミドを使用していた患者は12%であったが、第1相試験では前治療でレナリドミドを使用していた患者が多かった（88～97%）。全試験を通じて、前治療での最良効果はPR（57～65%）が多かった。ボルテゾミブの使用が判明している患者のうち、いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であったのは、C16004試験では46例中27例(59%)、C16003試験では44例中29例（66%）であった。直近の前治療でレナリドミド又はサリドマイドに不応性であったのは、C16004試験の23例（38%）とC16003試験の18例（30%）であった。C16010試験では、PI又はレナリドミドに不応性であった患者は除外され、サリドマイドに不応性であったのは89例（12%）であった。C16010試験で、全ての前治療で最良効果がSD又はPDであり、抗腫瘍効果が認められなかったのは46例〔本剤群：24例（7%）、プラセボ群：22例（6%）〕であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3A）。

表 2.7.3.3-4　前治療（C16010 試験：ITT population、C16004 試験及び C16003 試験：safety population）

Parameter	C16010 Placebo+LenDex N=362	C16010 Ixazomib+LenDex N=360	C16004 MTD-Expansion Cohorts N=31	C16004 Total N=60	C16003 MTD-Expansion Cohorts N=40	C16003 Total N=60
Line of prior therapy,[a] n (%)						
1	217 (60)	224 (62)	3 (10)	4 (7)	2 (5)	2 (3)
2	111 (31)	97 (27)	7 (23)	14 (23)	6 (15)	8 (13)
3	34 (9)	39 (11)	6 (19)	10 (17)	11 (28)	17 (28)
4	--	--	2 (6)	6 (10)	6 (15)	10 (17)
5	--	--	6 (19)	9 (15)	5 (13)	7 (12)
≥ 6	--	--	7 (23)	17 (28)	10 (25)	16 (27)
Median number of lines of prior therapy	--	--	3.0	4.0	4.0	4.0
Min, max	1, 3	1, 3	1, 12	1, 13	1, 12	1, 28
Type of prior regimens, n (%)						
Bortezomib (VELCADE) contained	250 (69)	248 (69)	23 (74)	51 (85)	33 (83)	53 (88)
Lenalidomide contained	44 (12)	44 (12)	31 (100)	58 (97)	35 (88)	53 (88)
Thalidomide contained	170 (47)	157 (44)	15 (48)	32 (53)	26 (65)	37 (62)
Carfilzomib contained	4 (1)	1 (< 1)	5 (16)	9 (15)	2 (5)	3 (5)
Corticosteroid contained	355 (98)	356 (99)	31 (100)	60 (100)	39 (98)	59 (98)
Patients with stem cell transplant, n (%)	199 (55)	212 (59)	25 (81)	46 (77)	23 (58)	36 (60)
Best response to prior therapy, n (%)	(n=362)	(n=359)				
Complete response	117 (32)	123 (34)	7 (23)	16 (27)	8 (20)	13 (22)
Partial response	210 (58)	198 (55)	21 (68)	39 (65)	28 (70)	38 (63)
Stable disease	15 (4)	19 (5)	2 (6)	3 (5)	4 (10)	7 (12)
Progressive disease	11 (3)	8 (2)	0	0	0	0
Unable to assess	0	4 (1)	0	1 (2)	0	0
Unknown	9 (2)	7 (2)	1 (3)	1 (2)	0	2 (3)
Patient refractory to last prior therapy, n (%)	55 (15)	59 (16)	27 (87)	42 (72)	25 (64)	34 (60)
Refractory to bortezomib	--	--	5 (16)	11 (18)	11 (28)[b]	15 (25)[b]
Refractory to thalidomide	27 (7)	29 (8)	--	--	--	--
Refractory to lenalidomide or thalidomide	--	--	13 (42)	23 (38)	13 (33)	18 (30)
Refractory to any prior PI therapy	17 (7)	22 (9)	--	--	--	--
Refractory to any line bortezomib[d]	--	--	13 (62)	27 (59)	16 (57)	29 (66)
Time since disease progression on prior therapy to first ixazomib dose (months)	(n=362)	(n=359)				
Median	2.2	2.3	1.0	1.0	1.0	1.0
Minimum, maximum	1, 63	0, 85	0, 34	0, 54[c]	0, 71	0, 71

Source: C16010 Table 14.1.1.3A, C16004 Table 14.1.1.3, and C16003 Table 14.1.1.3.

a For C16010, lines of prior therapy (1-3) were sponsor-derived and may not exactly match the stratification factor (lines of prior therapy: 1 versus 2 or 3).

b One patient in the MTD-expansion cohorts in C16003 was considered to be VELCADE-refractory in the last line, according to the date of last therapy (which was lenalidomide), but is not counted as such here because the end date of VELCADE in particular was earlier, more than 6 months before the onset of progressive disease.

c Time since disease progression to first ixazomib dose is not reported here for 1 patient in the 3.95-mg cohort in C16004, for whom the data were mis-entered.

d Data are given for patients with known VELCADE status.

骨髄の細胞遺伝学的検査

臨床的有効性に記述した3試験で認められたベースライン時の染色体異常を表2.7.3.3-5に要約した。C16010試験では、del(17)、t(4;14)、t(14;16)を同定する細胞遺伝学的解析をCLIA認定を受けた中央検査機関で実施した。C16004試験及びC16003試験における全ての細胞遺伝学的解析は、各実施医療機関の検査室で実施した。

何らかの染色体異常が同定されたのは、C16010試験では63%（本剤群：64%、プラセボ群：61%）、C16004試験では91%、C16003試験では58%であった。del(17)、t(4;14)又はt(14;16)と定義した高リスクの染色体異常が認められた患者の割合は、3試験とも実際の頻度をよく反映しており[20]、C16010試験で21%（本剤群：23%、プラセボ群：19%）、C16004試験で22%、C16003試験で24%であった。高リスクの異常であるdel(17)は、C16010試験（10%）とC16004試験（11%）では同程度の頻度で認められたが、C16003試験（24%）では約2倍多く認められた（表2.7.3.3-5及びC16010試験　総括報告書　表14.1.1.3D）。

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
（C16010試験：ITT population、C16004試験及びC16003試験：safety population）

	C16010, n (%)		C16004, n (%)	C16003, n (%)
	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Total	Total
Parameter	N=334	N=325	N=55	N=50
Patients with abnormality	203 (61)	209 (64)	50 (91)	29 (58)
High risk[a]	62 (19)	75 (23)	12 (22)	12 (24)
del(17) or -17p	33 (10)	36 (11)	6 (11)	12 (24)
t(4;14)	30 (9)	43 (13)	4 (7)	--
t(14;16)	9 (3)	4 (1)	2 (4)	--

Source: C16010 Table 14.1.1.3D, C16004 Table 10-5, and C16003 Table 10-5.
Percentages are based on the number of patients with a sample collected for cytogenetics that had an interpretable result. Patients with more than 1 type of abnormality were counted for only 1 type, with priority given to del(17) first.
a Cytogenetic results were from the central laboratory in 97% of the high-risk patients in C16010; all were from local laboratories in C16003 and C16004.

2.7.3.3.1.3 曝露期間

治験薬への曝露期間は第3相試験の方が第1相試験より長かった。

C16010試験の総括報告書のデータカットオフ時点（2014年10月30日）で、投与期間の中央値は本剤群〔340.5日（範囲：1～715日）〕とプラセボ群〔（334.0日（範囲：1～696日）〕で同程度であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.4A）。投与サイクル数の中央値も本剤群〔13.0サイクル（範囲：1～26サイクル）〕とプラセボ群〔12.0サイクル（範囲：1～25サイクル）〕で同程度であり、それぞれ24%及び21%の患者が18サイクル以上の試験治療を受けていた（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.4D）。追跡調査期間の中央値は本剤群で14.8ヵ月、プラセボ群で14.6ヵ月であった。C16010試験のデータカットオフ時点では、本剤群で199例（55%）、プラセボ群で188例（52%）が試験治療を継続していた。

Safety populationの投与期間の中央値は、C16004試験で53.5日（範囲：1～324日）、C16003試験で70.5日（範囲：1～911日）であった（C16004試験　総括報告書　表14.1.1.6及びC16003試験　総括報告書　表14.1.1.6）。投与サイクル数の中央値は、C16004試験で2サイクル（範囲：1～12サイクル）、C16003試験で4サイクル（範囲：1～39サイクル）であった。

2.7.3.3.1.4 患者の内訳

臨床的有効性に記述した3試験における患者の内訳を表2.7.3.3-6に要約した。各試験の総括報告書のデータカットオフ時点（C16010試験：2014年10月30日、C16004試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、C16003試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、C16010試験では約半数の患者が投与を継続していたが、C16004試験及びC16003試験では90～95%が〔主にPD（62～70%）のため〕投与を中止していた。C16004試験及びC16003試験では、治験実施計画書に従い、4サイクルの本剤投与を完了するか、又はサイクル1の28日間（C16004試験）又は21日間（C16003試験）の終了後にPDが認められた場合、その患者は試験治療を完了したとみなした。この定義に基づくと、C16004試験では41例（68%）、C16003試験では43例（72%）が治験実施計画書に従って試験治療を完了した(C16004試験　総括報告書　表14.1.1.1、C16003試験　総括報告書　表14.1.1.1）。有害事象により投与を中止した患者の割合は、3試験で同程度（約12%）であった。

表2.7.3.3-6　患者の内訳（C16010試験、C16004試験、C16003試験）

	C16010, n (%)		C16004, n (%)	C16003, n (%)
Parameter	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Ixazomib	Ixazomib
Intent-to-treat (ITT) population[a]	362 (100)	360 (100)	Not applicable	Not applicable
Safety population[b]	360 (99)[d]	360 (100)[d]	60 (100)	60 (100)
Response-Evaluable population[c]	345 (95)	345 (96)	50 (83)	55 (92)
Discontinued study treatment	174 (48)	161 (45)	57 (95)	54 (90)
Primary reason off study treatment				
Adverse event	39 (11)	46 (13)	7 (12)	7 (12)
Withdrawal by patient	11 (3)	9 (3)	6 (10)	9 (15)
Protocol violation	1 (< 1)	0	0	0
Lost to follow-up	0	2 (< 1)	0	0
Progressive disease	106 (29)	84 (23)	42 (70)	37 (62)
Other	17 (5)	20 (6)	2 (3)[e]	1 (2)[f]
Ongoing on treatment	188 (52)	199 (55)	3 (5)	6 (10)

Source: C16010 Table 14.1.1.1, C16004 Table 14.1.1.1, and C16003 Table 14.1.1.1.

a The ITT population was defined as all randomized patients.

b The Safety population was defined as all patients who received at least 1 dose of any study drug.

c The Response-Evaluable population was defined as patients who received at least 1 dose of any study drug, had measurable disease at baseline, and had at least 1 postbaseline response assessment.

d Two placebo regimen patients who erroneously received ixazomib regimen kits at 1 or 2 cycles during treatment were excluded from the Safety population of the placebo regimen and included in Safety population of the ixazomib regimen. Two patients in the ixazomib regimen were never dosed with any study drug and were excluded from the ixazomib regimen Safety population.

e Two patients discontinued due to unsatisfactory therapeutic response.

f Death due to disease progression unrelated to study drug.

2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較検討

全3試験における抗腫瘍効果及びM蛋白の変化を試験別に比較した。第1相試験では、RRMM患者及び高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者における単独投与による抗腫瘍効果が示された。また第1相試験では、4ライン以上の多くの前治療歴を有する患者、レナリドミドに不応性の患者、並びにボルテゾミブ又はカルフィルゾミブに不応性の患者における単独投与による抗腫瘍効果が示され、これにより第3相試験を補完する情報が得られた。

2.7.3.3.2.1 抗腫瘍効果

臨床的有効性に記述した3試験における抗腫瘍効果を表2.7.3.3-7に要約した。

C16010試験では、本剤群におけるPFSの延長は奏効率の有意な改善により裏付けられた。全奏効率(CR＋PR)(確定のみ)は本剤群で78%、プラセボ群で72%(オッズ比＝1.44、p＝0.035)であり、VGPR以上の割合（CR＋VGPR）（確定のみ）は本剤群で48%、プラセボ群で39%（オッズ比＝1.45、p＝0.014）であった。本剤群のCR率（確定のみ）はプラセボ群のほぼ2倍であった（本剤群：12%、プラセボ群：7%、オッズ比＝1.87、p＝0.019）（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.3A)。奏効期間は本剤群の方がプラセボ群より長かった(20.5ヵ月 vs 15.0ヵ月）。これらのデータは、LenDexへの本剤の追加は奏効率を改善するだけでなく、奏効の質も向上させ（より深く持続的な奏効）、長期的な転帰の改善につながることを示唆している（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.6）。さらに、本剤群の40例（11%）とプラセボ群の59例（16%）でSDが認められた。

C16004試験（本剤を週1回投与）では、全奏効率（確定のみ）は全体で12%（評価が可能であった患者50例中6例）、CR＋PR＋MR率は16%（50例中8例）であった。未確定を含む場合、全奏効率は全体で18%（50例中9例）、CR＋PR＋MR率は20%（50例中10例）であった（C16004試験　総括報告書　表14.3.1.1）。MR以上の奏効が得られた患者における持続期間の中央値は7.3ヵ月（範囲：0.9～7.6ヵ月）であった。多くの前治療歴を有する患者を含むこの患者集団では、15例（30%）でSDが得られた。MTDでは、SD以上の持続期間の中央値は4.6ヵ月〔範囲：0.6～9.8ヵ月（打ち切り）〕であった（C16004試験　総括報告書　表14.3.1.3）。また、MTDを投与され、評価可能な30例中8例でPR以上の奏効（未確定を含む）が得られ、全奏効率は27%であった。PRが認められた患者の奏効期間の中央値は5.8ヵ月（範囲：0.9～7.6ヵ月）であった。

いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であり、MTDを投与された14例中2例(14%)で本剤により奏効（未確定を含む）が得られた。いずれかの前治療でカルフィルゾミブに不応性であり、MTDを投与された4例中1例（25%）で本剤により奏効が得られた。いずれかの前治療でレナリドミドに不応性MTDを投与された24例中5例（21%）で本剤により奏効（未確定を含む）が得られた。

del(17)が認められ、評価が可能であったC16004試験の患者4例における最良効果は、1例がVGPR、1例がPR、1例がSDであった（全奏効率は4例中2例で50%）（C16004試験　総括報告書　表11-11）。

C16003試験（本剤を週2回投与）では、全奏効率（CR＋PR）（確定のみ）は全体で9%（評価が可能であった患者55例中5例）、未確定を含む全奏効率は全体で15%（55例中8例）であった。評価が可能であった患者全体でのCR＋PR＋MR率（確定のみ）は15%であった（C16003試験　総括報告書　表14.3.1.1）。未確定のCRが1例で得られたが、確定前に試験を中止したため（C16003試験　総括報告書　表14.3.1.1B）、この患者の最良効果はVGPRとしている。多くの前治療歴を有する患者を含むこの患者集団では、SDは33例(60%)で得られた。全体では14例（25%）でPDが認められた。MTDを投与され、評価可能な39例中6例でPR以上の奏効（未確定を含む）が得られ、全奏効率は15%であった。PR以上が認められた患者の奏効期間の中央値は6.5ヵ月（範囲：4.2～6.9ヵ月）であった。なお、用量

漸増パートで 1.2 mg/m^2 を投与された 1 例（患者番号　03-I* ）では奏効期間が 25.3 ヵ月（データカットオフ時点）であった（表 2.7.3.3-8）。

いずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であり、MTD を投与された 19 例中 2 例（11%）で本剤により奏効（未確定を含む）が得られた。いずれかの前治療でカルフィルゾミブに不応性であり、MTD を投与された 1 例では本剤による奏効は得られなかった。いずれかの前治療でレナリドミドに不応性であり、MTD を投与された 22 例中 4 例（18%）で本剤により奏効が得られた。

C16003 試験では、高リスクの異常である del(17)が認められた患者 12 例において、最良効果として 8 例で SD が得られ、その SD 期間の中央値は 4.8 ヵ月であり、この中には t(4;14)も有する多発性骨髄腫患者 2 例が含まれている（C16003 試験　総括報告書　表 11-10）。

表 2.7.3.3-7　抗腫瘍効果

（C16010 試験 : ITT population、C16004 試験、C16003 試験 : response-evaluable population）

	C16010, n (%)		C16004, n (%)		C16003, n (%)	
			MTD-Expansion		MTD-Expansion	
	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Cohorts	Total	Cohorts	Total
Best Response[a]	N=362	N=360	N=30	N=50	N=39	N=55
ORR: CR+PR	259 (72)	282 (78)[b]	8 (27)	9 (18)	6 (15)	8 (15)
CR+VGPR	141 (39)	173 (48)[c]	0	1 (2)	2 (5)	2 (4)
CR	24 (7)	42 (12)[d]	0	0	1 (3)	1 (2)
sCR	3 (< 1)	9 (3)	0	0	0	0
PR	235 (65)	240 (67)	8 (27)	9 (18)	5 (13)	7 (13)
VGPR	117 (32)	131 (36)	0	1 (2)	1 (3)	1 (2)
MR	--	--	1 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (2)
SD	59 (16)	40 (11)	9 (30)	15 (30)	21 (54)	33 (60)
PD	20 (6)	17 (5)	12 (40)	25 (50)	11 (28)	13 (24)

Source: C16010 Table 14.3.1.3A, C16004 Table 14.3.1.1, and C16003 Table 14.3.1.1.

Abbreviations: CR = complete response; MR = minimal response; OR = odds ratio; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response

NOTE: Response was assessed by the IRC in C16010 and by the investigator in C16003 and C16004.

a Confirmed best response in C16010; confirmed + unconfirmed best response in C16004 and C16003.

b OR = 1.44; p = 0.035

c OR = 1.45; p = 0.014

d OR = 1.87; p = 0.019

第 1 相試験には、多くの前治療歴を有し、かつ前治療に対する反応及び疾患特性が多様な予後不良の患者を組み入れた。これらの患者は、治療選択肢がほとんど残っていない RRMM 患者集団を代表している。本剤はこれらの患者において抗腫瘍効果を示した。第 1 相試験の多様な患者群 105 例中 19 例（未確定を含む）で本剤により MR 以上の奏効が得られ、そのうち 17 例では PR 以上が得られた。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（未確定）〕。本剤により MR 以上の奏効が得られた患者 19 例では、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。

C16004 試験及び C16003 試験のデータカットオフ時点で、本剤単独投与による MR 以上の奏効期間は 0.9～25.3 ヵ月であり、奏効期間が得られている 16 例中 8 例では 6 ヵ月以上にわ

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

たり奏効が持続した。C16004 試験及び C16003 試験の MR 以上の奏効例（19 例）におけるベースライン時の予後因子及び最良効果の要約を表 2.7.3.3-8 に示した。

表 2.7.3.3-8　ベースライン時の予後因子及び最良効果（未確定を含む。MR 以上）（C16004 試験、C16003 試験 : response-evaluable population）

	Prior Therapy/Disease Status at Enrollment						Prognostic Factors			Indicators of Response	
Patient	No. of Lines of Prior Therapy	Refrac-tory to Len and PI?	Best Response to Last Therapy	Study Cohort (reflects disease status)	Bortezomib Exposed?	Lenalidomide Exposed?	High-Risk Cyto-genetics?[a]	Age (yr)	ISS Stage at Baseline	Best Response[b]	Duration of Response (months)[c]
Study C16004 (n=10)											
04-K*	3	Yes (Len only)	CR	Dose Escalation, 2.97 mg/m^2	Yes	Yes	No	6[redacted]	unk	PR	5.8
04-C*	4	Yes (Len only)	unk	Dose Escalation, 3.95 mg/m^2	Yes	Yes	Yes: del(17)	5[redacted]	I	VGPR	7.4
04-E*	7	Yes	PD	RR	Yes	Yes	No	6[redacted]	II	MR	2.9
04-F* [d]	10	Yes	SD	RR	Yes	Yes	No	6[redacted]	III	PR	7.5
04-G* [d]	12	Yes (PI only)	unknown	RR	Yes	Yes	NR	6[redacted]	III	PR	NR
04-L*	6	Yes (Len only)	SD	Bortezomib Relapsed	Yes	Yes	Yes: t(4;14)	6[redacted]	I	PR	1.8
04-M*	2	No	CR	Bortezomib Relapsed	Yes	Yes	No	5[redacted]	II	PR	7.3
[redacted]	2	Yes (Len only)	unknown	PIN	Yes	Yes	Yes: t(4;14)	5[redacted]	II	PR	7.6
04-H*	2	Yes (PI only)	CR	Carfilzomib Exposed	No	Yes	Yes: del(17)	7[redacted]	I	PR	0.9
04-I* [d]	5	Yes (Len only)	PR	Carfilzomib Exposed	No	Yes	No	7[redacted]	II	PR	NR
Study C16003 (n=9)											
03-G*	3	No	unk	PIN	No	No	No	7[redacted]	III	CR	4.2
[redacted]	7	Yes (PI only)	SD	RR	Yes	Yes	No	6[redacted]	II	PR	5.7
03-H* [e]	2	Yes (Len only)	PR	Bortezomib relapsed	Yes	Yes	NR	5[redacted]	I	VGPR	7.9
03-I*	5	No	unk	Dose Escalation, 1.2 mg/m^2	Yes	Yes	Ind	6[redacted]	I	PR	25.3
03-J*	4	Yes	SD	RR	Yes	Yes	No	8[redacted]	II	PR	8.3
03-K* [e]	3	Yes (Len only)	CR	Bortezomib relapsed	Yes	Yes	No	7[redacted]	III	PR	NR

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.3.3-8　ベースライン時の予後因子及び最良効果（未確定を含む。MR 以上）（C16004 試験、C16003 試験 : response-evaluable population）
（続き）

	Prior Therapy/Disease Status at Enrollment						Prognostic Factors			Indicators of Response	
Patient	No. of Lines of Prior Therapy	Refrac-tory to Len and PI?	Best Response to Last Therapy	Study Cohort (reflects disease status)	Bortezomib Exposed?	Lenalidomide Exposed?	High-Risk Cyto-genetics?[a]	Age (yr)	ISS Stage at Baseline	Best Response[b]	Duration of Response (months)[c]
03-L*	3	Yes	SD	Dose Escalation, 2.23 mg/m^2	Yes	Yes	No	5[redacted]	I	PR	20.7
[redacted]	2	Yes (Len only)	PD	PIN	No	Yes	NR	7[redacted]	I	PR	2.8
03-M* [e]	2	No	CR	Bortezomib relapsed	Yes	No	No	6[redacted]	I	MR	2.8

Source: C16003 Listing 16.2.6.1A, Listing 16.2.4.3, and Listing 16.2.6.2; C16004 Listing 16.2.6.1A, Listing 16.2.4.3, and Listing 16.2.6.2.

Abbreviations: CR = complete response, Ind = indeterminate; ISS = International Staging System, LDH = lactate dehydrogenase, MM = multiple myeloma, MR = minor response, NR = not reported, PD = progressive disease, PI = proteasome inhibitor, PIN = PI-Naïve, PR = partial response, RR = relapsed and refractory, SD = stable disease, unk = unknown.

a High risk defined as del(17) (including del p53), t(4;14), or t(14;16). All high-risk patients in C16003 had del(17) alone (without either of the translocations).

b Best response was per investigator assessment and either confirmed or unconfirmed.

c Duration is for the confirmed best response of MR or better only; "NR" means the best confirmed response was less than an MR.

d Three patients in C16004 had poor creatinine clearance: 04-F* , 46 mL/min; 04-G* , 26 mL/min; and 04-I* , 44 mL/min (Listing 16.2.4.8).

e Three patients in C16003 had poor creatinine clearance: 03-H* , 57 mL/min; 03-K* , 46 mL/min; 03-M* , 47 mL/min (Listing 16.2.4.8).

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

M 蛋白の評価

C16010 試験、C16004 試験及び C16003 試験のベースラインからの M 蛋白の減少率を表 2.7.3.3-9 に要約した。

C16010 試験では、本剤群の 127 例（37%）とプラセボ群の 107 例（32%）で M 蛋白の 100%減少が認められ、それぞれ 26%及び 21%が免疫固定法で陰性となった（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.4）。M 蛋白が 90%以上減少した患者の割合も本剤群の方がプラセボ群より高かったが（54% vs 46%）、50%以上減少した患者の割合は同程度であった（88% vs 86%）。投与群間で観察された M 蛋白の最大減少量の差は、LenDex への本剤の追加が奏効の質を向上させるという観察所見をさらに裏付けるものである。

M 蛋白のデータは、C16004 試験及び C16003 試験に登録された患者のうち、それぞれ 60 例中 50 例から得られた（C16004 試験　総括報告書　表 14.3.1.2 及び C16003 試験　総括報告書　表 14.3.1.2）。M 蛋白値のデータが得られた患者（各試験 50 例）において、臨床的に意味のある 25%以上の M 蛋白の減少[21]が C16004 試験では 15 例（30%）、C16003 試験では 13 例（26%）で認められた。両試験とも 1 例で 100%の M 蛋白の減少が認められた。C16004 試験の MTD 拡大コホートで 25%以上の M 蛋白の減少が得られた 13 例では、5 例（38%）がいずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であった（C16004 試験　総括報告書　Listing 16.2.6.1D）。C16003 試験の MTD 拡大コホートで 25%以上の M 蛋白の減少が得られた 11 例では、4 例（36%）がいずれかの前治療でボルテゾミブに不応性であった（C16003 試験　総括報告書　Listing 16.2.6.1D）。

C16004 試験の MTD 拡大コホートでは、ベースライン後の M 蛋白のデータが得られた 30 例中 13 例（43%）で M 蛋白が 25%以上減少した。6 例（20%）ではベースライン値から 25%以上 50%未満の M 蛋白の減少が認められ、7 例（23%）で 50%以上、2 例（7%）で 90%以上の減少が得られ、100%の減少を示した患者はいなかった。全ての MTD 拡大コホートで臨床的に意味のある 50%以上の減少が認められた。

C16003 試験の MTD 拡大コホートでは、ベースライン後の M 蛋白のデータが得られた 36 例中 11 例（31%）で M 蛋白が 25%以上減少した。6 例（17%）ではベースライン値から 25%以上 50%未満の M 蛋白の減少が認められ、5 例（13%）で 50%以上、2 例（5%）で 90%以上、1 例（3%）で 100%の減少が得られた。Carfilzomib cohort を除く全ての MTD 拡大コホートで臨床的に意味のある 50%以上の減少が認められた。

表 2.7.3.3-9　M 蛋白で見た最良効果

（C16010 試験、C16004 試験、C16003 試験：response-evaluable population）

	C16010, n (%)		C16004, n (%)		C16003, n(%)	
			MTD-Expansion		MTD-Expansion	
Best M-Protein Response Category	Placebo+LenDex N=338	Ixazomib+LenDex N=341	Cohorts N=30	Total N=50	Cohorts N=39	Total N=55
100% reduction	107 (32)	127 (37)	0	1 (2)	1 (3)	1 (2)
Immunofixation negative	72 (21)	90 (26)	0	1 (2)	1 (3)	1 (2)
≥ 90% reduction	155 (46)	185 (54)	2 (7)	3 (6)	2 (5)	2 (4)
≥ 50% reduction	291 (86)	301 (88)	7 (23)	9 (18)	5 (13)	7 (13)
90%- < 100% reduction	48 (14)	58 (17)	2 (7)	2 (4)	1 (3)	1 (2)
75%- < 90% reduction	74 (22)	72 (21)	3 (10)	4 (8)	0	1 (2)
50%- < 75% reduction	62 (18)	44 (13)	2 (7)	2 (4)	3 (8)	4 (7)
25%- < 50% reduction	17 (5)	18 (5)	6 (20)	6 (12)	6 (15)	6 (11)
< 25% reduction to < 25% increase	21 (6)	9 (3)	7 (23)	13 (26)	17 (44)	24 (44)
≥ 25% increase	3 (< 1)	4 (1)	10 (33)	22 (44)	8 (21)	13 (24)
No postbaseline M-protein assessment	6 (2)	9 (3)	0	0	3 (8)	5 (9)

Source: C16010 Table 14.3.1.4, C16004 Table 14.3.1.2, and C16003 Table 14.3.1.2.

2.7.3.3.2.2 無増悪期間

C16010 試験では、本剤群の 114 例（32%）とプラセボ群の 145 例（40%）で PD（IRC 判定）が認められた。IRC の判定による無増悪期間の中央値は、本剤群でプラセボ群より有意に延長した（21.4 ヵ月 vs 15.7 ヵ月、ハザード比 = 0.712、p = 0.007）（C16010 試験　総括報告書 表 14.3.1.5A 及び表 14.3.1.5B）。本剤群では無増悪期間の中央値が約 6 ヵ月延長し、これは臨床的に意味のある改善であった。

第 1 相試験で本剤の単独投与を受けた患者でも、無増悪期間が延長した（C16004 試験　総括報告書　表 14.3.1.3B 及び C16003 試験　総括報告書　表 14.3.1.3B）。多くの前治療歴を有する患者を含む C16004 試験及び C16003 試験の患者では、MTD 拡大コホートの無増悪期間の中央値が 4 ヵ月を超え、C16004 試験では 4.61 ヵ月〔範囲：0.6～9.8 ヵ月（打ち切り）〕、C16003 試験では 4.14 ヵ月〔範囲：0.2～23.7 ヵ月（打ち切り）〕であった。C16004 試験の 9 例と C16003 試験の 6 例では SD 以上の効果が得られ、6 ヵ月以上持続した。C16004 試験の 9 例中 5 例は 3 ライン以上の前治療を受けており、8 例はボルテゾミブによる治療歴があった。C16003 試験の 6 例中 5 例は 3 ライン以上の前治療を受けており、5 例はボルテゾミブによる治療歴があった。

3 試験のデータから、本剤は LenDex との併用投与により RRMM 患者の病勢の進行を遅らせられることが示された。第 1 相試験では、多くの前治療歴を有する患者及びレナリドミド又は PI に不応性であった患者において、治療上のベネフィットが認められた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

（1）17 番染色体欠失を有する患者における有効性

del(17)を有する多発性骨髄腫患者は、高リスク群の中でも特にリスクが高いと考えられている。本モジュールで評価した RRMM 患者 842 例のうち、87 例が del(17)を有する多発性骨髄腫患者であった（表 2.7.3.3-5）。

C16010 試験では、69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）が del(17)を有する多発性骨髄腫であり、その内訳は del(17)のみを有する患者が 51 例で、del(17)及び t(4;14)若しくは t(14;16)を有する患者が 18 例であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.3F、表 14.3.1.3D、表 14.3.1.3E 及び表 14.3.1.3F）。C16010 試験の本剤群で観察された治療上のベネフィットは、高リスクの異常である 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)を有する部分集団の PFS の中央値は、本剤群で 21.4 ヵ月、プラセボ群で 9.7 ヵ月であり、本剤群で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）（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 ヵ月及び 20.6 ヵ月）（図 2.7.3.2-7）。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）。本剤群における奏効率並びに PFS 及び無増悪期間の中央値は、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で同程度であった。C16010 試験の対象集団全体、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、高リスクの細胞遺伝学的異常のない患者、del(17)を有する患者、及び t(4;14)を有する患者における抗腫瘍効果、PFS 及び無増悪期間の要約を表 2.7.3.3-10 に示した。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する C16010 試験の患者で認められた有効性に関する考察を 2.7.3.2.1.2（3）3）項に示した。

表 2.7.3.3-10　高リスク患者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 (%)		VGPR or better (%)		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 (N=722)	71.5	78.3[a]	39.0	48.1[a]	6.6	11.7[a]	14.7	20.6	0.742[a]	15.7	21.4	0.712[a]
Non-high-risk patients (N=585)	74.0	78.2	42.7	48.8	7.7	11.6	15.7	18.7	0.793	17.5	NE	0.747
High-risk patients (N=137)	59.7	78.7[a]	21.0	45.3[a]	1.6	12.0[a]	9.7	21.4	0.543[a]	12.0	21.4	0.534
Patients with del(17) (N=69)	48.5	72.2	15.2	38.9	0	11.1[a]	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	--	--	--

Source: C16010 Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.3A, Table 14.3.1.3D, Table 14.3.1.3E, Table 14.3.1.5A, Table 14.3.1.7A, Table 14.3.1.7B, Table 14.3.1.48, Figure 14.3.2.6A, and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: CR = complete response; I+Ld = ixazomib+LenDex; HR = hazard ratio; 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

del(17)、t(4;14)又はt(14;16)を有する多発性骨髄腫患者と定義したC16010試験の高リスク患者全体では、LenDexへの本剤の追加により、プラセボ＋LenDexを上回る治療上のベネフィットが認められた。ベースのレジメンであるLenDexへの本剤の追加により、高リスク患者全体でのPFSの中央値は、本剤群で21.4ヵ月、プラセボ群で9.7ヵ月であり、ハザード比は0.543となり、プラセボ群と比較して本剤群に84%の改善が認められた（p = 0.021）（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.7D）。本剤群におけるPFSの中央値は、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で同程度であった（21.4ヵ月 vs 18.7ヵ月）。生存に関する好ましい傾向（ハザード比 = 0.580）、高い奏効率（78.7% vs 59.7%、オッズ比 = 2.47、p = 0.030）及び長い奏効期間（中央値）（本剤群：20.5ヵ月、プラセボ群：11.3ヵ月）により、PFSで観察されたベネフィットが裏付けられた。

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裏付けられた。高リスクの細胞遺伝学的異常であるdel(17)を有するC16004試験の4例及びC16003試験の12例〔うち2例はt(4;14)、1例はt(14;16)も有する〕を、その他の予後不良因子及び最良効果に関する患者別のデータとともに表2.7.3.3-11に示した。第1相試験でdel(17)を有する多発性骨髄腫患者16例中7例が65歳以上であり、3例がISS stage IIIであった。投与期間の範囲は8～620日で、最良効果はVGPRとPRが各1例、SDが9例であった。

C16004試験では、4例中2例で治験薬の投与期間が長期となり、それらの患者の最良効果はVGPR（奏効期間：7.4ヵ月）及びSD〔SD期間：9.7ヵ月（打ち切り）〕であったが、PRが得られた1例の投与期間はかなり短かった〔（奏効期間：0.9ヵ月（打ち切り）〔（C16004試験　総括報告書 Listing 16.2.6.1A、Listing 16.2.6.2及びListing 16.2.6.3）。C16003試験では、12例中8例で最良効果がSDであり、より深い奏効が得られた患者はなかった。8例の高リスク患者のうち5例で長期のSDが認められた（中央値：5.19ヵ月、範囲：4.27～20.37ヵ月）（C16003試験　総括報告書　Listing 16.2.6.1A）。C16003試験の試験全体におけるSD以上の持続期間の中央値が3.78ヵ月であったことを考慮すると、このSD期間の延長は興味深い（C16003試験　総括報告書　表14.3.1.3）。高リスクの細胞遺伝学的異常を有するC16004試験及びC16003試験の患者16例では、細胞遺伝学的な高リスクと重要な予後不良因子との間に明らかなパターンは認められなかった。

表2.7.3.3-11　高リスクの細胞遺伝学的異常である17番染色体欠失を有する患者におけるベースライン時の予後因子と抗腫瘍効果（C16004試験、C16003試験）

	Prognostic Factors[a]			Indicators of Response[b]	
Patient	Age (yr)	ISS Stage at Baseline	LDH (U/L) at Screening/C1D1[c]	Days on Treatment	Best Response[d]
Patients in C16004					
[redacted]	[redacted]	I	220/247	15	PD
04-H*	[redacted]	I	201/211	66	PR
04-C*	[redacted]	I	289/168	274	VGPR
04-J*	[redacted]	II	154 (C1D1)	309[e]	SD
Patients in C16003					
[redacted]	[redacted]	II	209/200	74	SD
[redacted]	[redacted]	II	154/145	620	SD
[redacted]	[redacted]	I	161/143	164	SD
03-N*	[redacted]	III	Hemolysis/239	8	Missing[f]
03-O*	[redacted]	III	171/162	33	PD
[redacted]	[redacted]	I	150/153	158	SD
[redacted]	[redacted]	I	157/126	43	SD
[redacted]	[redacted]	III	189/176	23	PD
[redacted]	[redacted]	II	112/107	130	SD
03-C* [h]	[redacted]	II	184/199	89	PD
03-F* [g]	[redacted]	II	222/198	74	SD
[redacted]	[redacted]	I	190/173	303	SD

Source: C16004 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.8, Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.6, and Listing 16.2.8.2; C16003 Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.8, Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.6, and Listing 16.2.8.2.

Abbreviations: C1D1 = Cycle 1 Day 1, ISS = International Staging System, LDH = lactate dehydrogenase, PD = progressive disease, SD = stable disease, VGPR = very good partial response.

a In addition to high-risk cytogenetics, known risk factors for poor prognosis include increased age, increased ISS stage, and increased LDH level (reference range, 94–250 U/L).

b Prognosis can be measured by days on treatment (fewer indicating a poorer prognosis) and best response (PD indicating a poorer prognosis).

c LDH level provided for Screening visit or Cycle 1 Day 1 or both, if available.

d Best response was per investigator assessment and was confirmed.

e Patient 04-J* was still receiving study drug at the time of database lock on [redacted] As of [redacted] the patient was receiving Cycle 17, the last cycle.

f Response "missing" because the patient was not response evaluable (withdrew consent after 3 doses).

g Patient had del(17) and t(4;14).

h Patient had del(17) and t(14;16).

以上のように、本剤で認められた治療上のベネフィットは、高リスクの異常であるdel(17)を有する多発性骨髄腫患者で特に顕著であった。C16010試験の本剤群におけるPFSの中央値及び奏効率は、del(17)を認める患者と認めない患者で同程度であった。本剤の投与により、del(17)が予後に及ぼす負の影響を克服できると考えられた。del(17)を有する患者での最良効果は、C16004試験では1例がVGPR、1例がPR、1例がSDであり、C16003試験では12例中8例がSDで、SD期間の中央値は4.8ヵ月であった。多くの前治療歴があり高リスクの細胞遺伝学的異常を有するこれら患者で観察された持続的なSDを含む治療効果は、臨床的に意味のある改善であると考えられた。

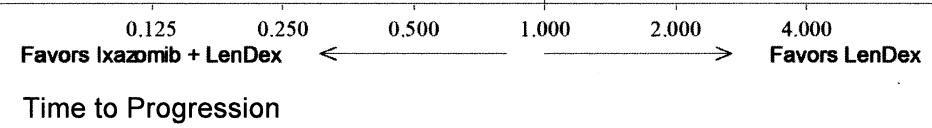
（2）C16010試験における部分集団別の有効性解析

C16010試験では、PFS、無増悪期間及び全奏効率について、ベースライン時の層別因子、人口統計学的特性、疾患特性、前治療数及び前治療の種類と関連させた評価を行った。それ

らの部分集団解析の結果をPFS（図2.7.3.2-2）、無増悪期間（図2.7.3.3-1）及び全奏効率（図2.7.3.3-1）のフォレストプロットで示した。あらかじめ計画したほとんど全ての部分集団で、PFS及び無増悪期間のハザード比は一貫して1未満となり、全奏効率のオッズ比は一貫して1を超えたことから、本剤群における改善が示された。本剤はITT population全体で有効であったが、抗腫瘍効果、PFS及び無増悪期間の延長は、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、前治療に不応性であった患者、75歳超の患者、並びに一般に予後不良とされている進行期の患者においても認められた。LenDexへの本剤の追加により認められた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り得られたものであり、一部の患者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。

あらかじめ規定した部分集団のうち3つ（アジア人及び北米地域における全奏効率、ECOG performance statusが2の患者における無増悪期間）を除く全てにおいて、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。プラセボ群の方が本剤群より全奏効率が良好であった2つの部分集団でも、無増悪期間（及びPFS）は本剤群の方が良好であった。ECOG performance statusが2の患者では、無増悪期間はプラセボ群の方が本剤群より良好であったが、全奏効率、CR＋VGPR率及びCR率は本剤群の方が良好であった。さらに、本剤群の一般的に予後に差があるとされている部分集団間で同程度であった。例えば、高リスクの細胞遺伝学的異常の有無、スクリーニング時の病期がISS stage I又はIIかISS stage IIIか、様々な抗悪性腫瘍剤の投与歴の有無、年齢65歳以下か75歳超かで比較したとき、本剤群における全奏効率はいずれも同程度であった。プラセボ群における全奏効率は、高リスクの細胞遺伝学的異常を有さない患者より有する患者の方が、スクリーニング時の病期がISS stage I又はIIの患者よりISS stage IIIの患者の方が、IMiDによる治療歴がない患者より治療歴がある患者の方が低かったが、PIの使用歴（あり vs なし）と年齢（65歳以下 vs 75歳超）に基づく比較では同程度であった（図2.7.3.3-1）。

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	145;362 / 15.7	114;360 / 21.4	0.712	(0.556, 0.912)
Age Category	<=65 (n=344)	76;176 / 14.1	54;168 / 20.6	0.624	(0.433, 0.899)
	>65-75 (n=270)	45;125 / 20.1	47;145 / 21.4	0.842	(0.553, 1.281)
	>75 (n=108)	24;61 / 15.7	13;47 / NE	0.796	(0.379, 1.670)
Sex	Male (n=409)	76;202 / 16.6	64;207 / 21.4	0.733	(0.523, 1.027)
	Female (n=313)	69;160 / 15.6	50;153 / 18.5	0.699	(0.481, 1.016)
Race	White (n=611)	126;301 / 15.7	104;310 / 21.4	0.729	(0.560, 0.947)
	Black-Afr Amr (n=13)	3;6 / 13.0	2;7 / NE	NE	
	Asian (n=64)	10;34 / 15.6	6;30 / NE	0.830	(0.269, 2.561)
	Other (n=12)	2;6 / NE	1;6 / NE	NE	
Region	North America (n=96)	17;49 / 20.1	10;47 / NE	0.664	(0.300, 1.471)
	Europe (n=483)	107;236 / 13.6	87;247 / 20.6	0.674	(0.506, 0.898)
	APAC (n=143)	21;77 / NE	17;66 / NE	0.793	(0.396, 1.589)
Western Country	Yes (n=224)	47;118 / 17.5	27;106 / NE	0.538	(0.331, 0.874)
	No (n=498)	98;244 / 13.9	87;254 / 18.7	0.781	(0.583, 1.045)



Source: C16010 Figure 14.3.2.6C and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: APAC = Asia-Pacific, 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).

* indicates that upper confidence limit is truncated at 15 to fit on the graph.

a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.

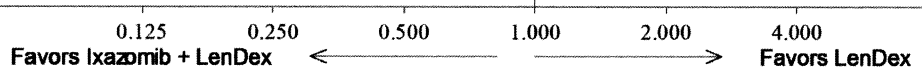
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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 2.7.3.3-1　各部分集団における無増悪期間及び全奏効率のフォレストプロット（C16010 試験）

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	145;362 / 15.7	114;360 / 21.4	0.712	(0.556, 0.912)
Cytogenetic risk	High Risk (n=137)	33;62 / 12.0	25;75 / 21.4	0.534	(0.313, 0.913)
	Non-High Risk (n=585)	112;300 / 17.5	89;285 / NE	0.747	(0.564, 0.991)
ISS Stg at Screening [a]	I OR II (n=632)	123;318 / 17.5	93;314 / 21.4	0.714	(0.545, 0.936)
	III (n=90)	22;44 / 10.2	21;46 / 18.4	0.697	(0.375, 1.297)
ISS Stg at Study Entry [b]	I (n=459)	89;233 / 15.9	63;226 / NE	0.687	(0.496, 0.950)
	II (n=176)	34;87 / 17.6	31;89 / 17.5	0.800	(0.490, 1.306)
	III (n=87)	22;42 / 10.1	20;45 / 18.4	0.618	(0.328, 1.164)
Prior Therapies [c]	1 (n=425)	84;213 / 16.6	73;212 / 20.6	0.842	(0.614, 1.156)
	2 or 3 (n=297)	61;149 / 13.0	41;148 / NE	0.550	(0.370, 0.819)
Prior Therapies Derived [d]	1 (n=441)	86;217 / 16.6	74;224 / 20.6	0.785	(0.573, 1.074)
	2 (n=208)	43;111 / 14.9	31;97 / 18.7	0.693	(0.435, 1.105)
	3 (n=73)	16;34 / 12.9	9;39 / NE	0.391	(0.172, 0.890)



Time to Progression

Source: C16010 Figure 14.3.2.6C and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: APAC = Asia-Pacific, 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).

* indicates that upper confidence limit is truncated at 15 to fit on the graph.

a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.

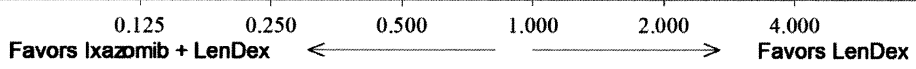
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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 2.7.3.3-1 各部分集団における無増悪期間及び全奏効率のフォレストプロット（C16010 試験）（続き）

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	145;362 / 15.7	114;360 / 21.4	0.712	(0.556, 0.912)
Proteasome Inhibitor	Exposed (n=503)	108;253 / 13.9	84;250 / 18.5	0.702	(0.526, 0.936)
	Naive (n=219)	37;109 / 17.5	30;110 / NE	0.741	(0.456, 1.203)
Prior IMID Therapy	Exposed (n=397)	78;204 / 18.3	61;193 / NE	0.727	(0.515, 1.026)
	Naive (n=325)	67;158 / 13.6	53;167 / 20.6	0.651	(0.449, 0.945)
Thalidomide Refractory	Yes (n=89)	21;49 / 13.0	14;40 / 16.6	0.794	(0.394, 1.598)
	No (n=633)	124;313 / 15.9	100;320 / 21.4	0.712	(0.545, 0.929)
Refractory any line	Yes (n=165)	34;82 / 13.9	26;83 / NE	0.689	(0.409, 1.161)
	No (n=556)	111;280 / 15.9	88;276 / 20.6	0.715	(0.538, 0.950)
Refractory last line	Yes (n=114)	21;55 / NE	18;59 / NE	0.740	(0.390, 1.406)
	No (n=608)	124;307 / 15.6	96;301 / 21.4	0.704	(0.537, 0.922)
Relapsed or Refractory	Relapsed (n=556)	111;280 / 15.9	88;276 / 20.6	0.715	(0.538, 0.950)
	Refractory (n=82)	17;40 / 13.0	14;42 / NE	0.763	(0.369, 1.576)
	Ref & Rel (n=83)	17;42 / 13.9	12;41 / NE	0.598	(0.277, 1.290)



Time to Progression

Source: C16010 Figure 14.3.2.6C and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: APAC = Asia-Pacific, 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).

* indicates that upper confidence limit is truncated at 15 to fit on the graph.

a ISS stage stratification per interactive voice response system at enrollment.

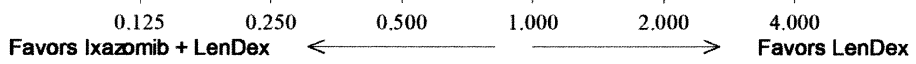
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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 2.7.3.3-1 各部分集団における無増悪期間及び全奏効率のフォレストプロット（C16010 試験）（続き）

Variable	Subgroup	Events;N/Median Survival (months) LenDex	Ixazomib + LenDex	HR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	145;362 / 15.7	114;360 / 21.4	0.712	(0.556, 0.912)
Prior Velcade Therapy	Exposed (n=498)	107;250 / 13.6	84;248 / 18.7	0.702	(0.525, 0.938)
	Naive (n=224)	38;112 / 17.7	30;112 / NE	0.764	(0.465, 1.254)
Baseline CrCl Group 1	<60 mL/min (n=179)	39;100 / 15.7	31;79 / 16.8	0.961	(0.582, 1.587)
	>= 60 mL/min (n=542)	106;261 / 15.6	83;281 / 21.4	0.623	(0.463, 0.838)
Baseline CrCl Group 2	<50 mL/min (n=92)	23;56 / 12.2	13;36 / 16.8	0.735	(0.342, 1.577)
	>= 50 mL/min (n=629)	122;305 / 15.9	101;324 / 21.4	0.694	(0.530, 0.909)
ECOG perf status	0 or 1 (n=670)	135;334 / 15.7	105;336 / 21.4	0.708	(0.547, 0.917)
	2 (n=42)	9;24 / 12.6	8;18 / 11.5	1.106	(0.383, 3.191)



Time to Progression

Source: C16010 Figure 14.3.2.6C and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: APAC = Asia-Pacific, 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).

* indicates that upper confidence limit is truncated at 15 to fit on the graph.

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 2.7.3.3-1 各部分集団における無増悪期間及び全奏効率のフォレストプロット（C16010 試験）（続き）