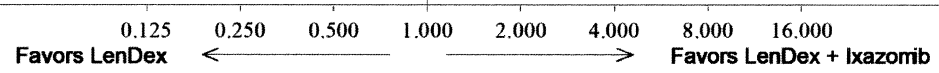
Variable	Subgroup	Number of PR or better;N/(%) LenDex	Ixazomib + LenDex	OR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	259;362 (71.5)	282;360 (78.3)	1.444	(1.027, 2.029)
Age Category	<=65 (n=344)	123;176 (69.9)	125;168 (74.4)	1.316	(0.814, 2.127)
	>65-75 (n=270)	95;125 (76.0)	123;145 (84.8)	1.770	(0.953, 3.288)
	>75 (n=108)	41;61 (67.2)	34;47 (72.3)	1.334	(0.574, 3.103)
Sex	Male (n=409)	142;202 (70.3)	166;207 (80.2)	1.732	(1.093, 2.745)
	Female (n=313)	117;160 (73.1)	116;153 (75.8)	1.164	(0.699, 1.938)
Race	White (n=611)	214;301 (71.1)	246;310 (79.4)	1.575	(1.085, 2.285)
	Black-Afr Amr (n=13)	2;6 (33.3)	4;7 (57.1)	NE	
	Asian (n=64)	26;34 (76.5)	21;30 (70.0)	0.703	(0.227, 2.175)
	Other (n=12)	5;6 (83.3)	5;6 (83.3)	NE	
Region	North America (n=96)	37;49 (75.5)	33;47 (70.2)	0.778	(0.311, 1.945)
	Europe (n=483)	168;236 (71.2)	198;247 (80.2)	1.647	(1.080, 2.514)
	APAC (n=143)	54;77 (70.1)	51;66 (77.3)	1.403	(0.655, 3.007)
Western Country	Yes (n=224)	87;118 (73.7)	88;106 (83.0)	1.804	(0.933, 3.486)
	No (n=498)	172;244 (70.5)	194;254 (76.4)	1.350	(0.905, 2.015)



Overall Response Rate

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.

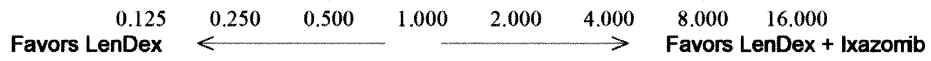
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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	Number of PR or better;N/(%) LenDex	Ixazomib + LenDex	OR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	259;362 (71.5)	282;360 (78.3)	1.444	(1.027, 2.029)
Cytogenetic risk	High Risk (n=137)	37;62 (59.7)	59;75 (78.7)	2.470	(1.154, 5.286)
	Non-High Risk (n=585)	222;300 (74.0)	223;285 (78.2)	1.281	(0.873, 1.881)
ISS Stg at Screening[a]	I OR II (n=632)	233;318 (73.3)	247;314 (78.7)	1.344	(0.931, 1.941)
	III (n=90)	26;44 (59.1)	35;46 (76.1)	2.194	(0.886, 5.434)
ISS Stg at Study Entry[b]	I (n=459)	171;233 (73.4)	177;226 (78.3)	1.323	(0.860, 2.035)
	II (n=176)	64;87 (73.6)	71;89 (79.8)	1.434	(0.707, 2.909)
	III (n=87)	24;42 (57.1)	34;45 (75.6)	2.312	(0.926, 5.773)
Prior Therapies[c]	1 (n=425)	159;213 (74.6)	163;212 (76.9)	1.131	(0.724, 1.767)
	2 or 3 (n=297)	100;149 (67.1)	119;148 (80.4)	2.027	(1.189, 3.454)
Prior Therapies Derived[d]	1 (n=441)	160;217 (73.7)	173;224 (77.2)	1.214	(0.785, 1.880)
	2 (n=208)	78;111 (70.3)	77;97 (79.4)	1.658	(0.873, 3.149)
	3 (n=73)	21;34 (61.8)	32;39 (82.1)	2.890	(0.983, 8.495)



Overall Response Rate

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.

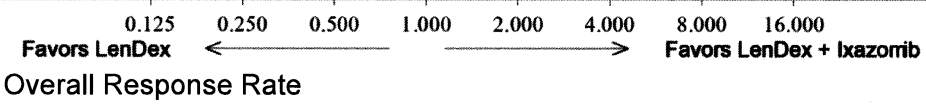
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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	Number of PR or better;N/(%) LenDex	Ixazomib + LenDex	OR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	259;362 (71.5)	282;360 (78.3)	1.444	(1.027, 2.029)
Proteasome Inhibitor	Exposed (n=503)	178;253 (70.4)	193;250 (77.2)	1.433	(0.959, 2.140)
	Naive (n=219)	81;109 (74.3)	89;110 (80.9)	1.478	(0.776, 2.814)
Prior IMID Therapy	Exposed (n=397)	137;204 (67.2)	149;193 (77.2)	1.751	(1.113, 2.756)
	Naive (n=325)	122;158 (77.2)	133;167 (79.6)	1.119	(0.656, 1.908)
Thalidomide Refractory	Yes (n=89)	28;49 (57.1)	28;40 (70.0)	1.862	(0.752, 4.610)
	No (n=633)	231;313 (73.8)	254;320 (79.4)	1.363	(0.940, 1.975)
Refractory any line	Yes (n=165)	49;82 (59.8)	61;83 (73.5)	1.845	(0.949, 3.589)
	No (n=556)	210;280 (75.0)	221;276 (80.1)	1.339	(0.896, 2.003)
Refractory last line	Yes (n=114)	35;55 (63.6)	43;59 (72.9)	1.612	(0.714, 3.638)
	No (n=608)	224;307 (73.0)	239;301 (79.4)	1.438	(0.985, 2.098)
Relapsed or Refractory	Relapsed (n=556)	210;280 (75.0)	221;276 (80.1)	1.339	(0.896, 2.003)
	Refractory (n=82)	24;40 (60.0)	29;42 (69.0)	1.525	(0.584, 3.981)
	Ref & Rel (n=83)	25;42 (59.5)	32;41 (78.0)	2.502	(0.939, 6.668)



Overall Response Rate

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.

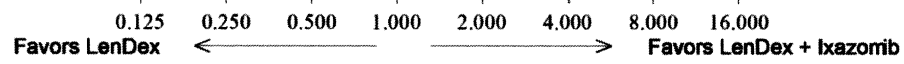
b ISS stage as collected on electronic case report form.

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	Number of PR or better;N/(%) LenDex	Ixazomib + LenDex	OR	95% CI
All Subjects	ALL (n=722)	259;362 (71.5)	282;360 (78.3)	1.444	(1.027, 2.029)
Prior Velcade Therapy	Exposed (n=498)	177;250 (70.8)	194;248 (78.2)	1.496	(0.993, 2.252)
	Naive (n=224)	82;112 (73.2)	88;112 (78.6)	1.350	(0.728, 2.505)
Baseline CrCl Group 1	<60 mL/min (n=179)	69;100 (69.0)	61;79 (77.2)	1.495	(0.757, 2.952)
	>= 60 mL/min (n=542)	189;261 (72.4)	221;281 (78.6)	1.428	(0.960, 2.125)
Baseline CrCl Group 2	<50 mL/min (n=92)	36;56 (64.3)	25;36 (69.4)	1.199	(0.481, 2.992)
	>= 50 mL/min (n=629)	222;305 (72.8)	257;324 (79.3)	1.446	(0.998, 2.094)
ECOG perf status	0 or 1 (n=670)	246;334 (73.7)	262;336 (78.0)	1.269	(0.889, 1.811)
	2 (n=42)	10;24 (41.7)	15;18 (83.3)	10.021	(1.772, 56.660)



Overall Response Rate

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）

（3）C16010 試験の人口統計学的な部分集団における無増悪生存期間、無増悪期間及び抗腫瘍効果

人口統計学的な部分集団における、各カテゴリーの抗腫瘍効果が得られた患者の割合、PFS の中央値及び無増悪期間の中央値を表 2.7.3.3-13 に示した。多発性骨髄腫患者において、年齢は重要な予後因子であるが、本剤は年齢に関係なく有効であった。各年齢層における全奏効率、VGPR 以上の頻度、及び CR 以上の頻度は、プラセボ群より本剤群の方が高かった。65 歳以下及び 75 歳超の患者では、本剤群の PFS の中央値がプラセボ群より 5 ヵ月以上長かった（65 歳以下：20.6 vs 14.1 ヵ月、ハザード比 = 0.683、75 歳超：18.5 ヵ月 vs 13.1 ヵ月、ハザード比 = 0.868）。65 歳超 75 歳以下の患者では PFS の中央値が両群で同程度（17.5 ヵ月 vs 17.6 ヵ月）であったが、ハザード比 = 0.833 という結果は本剤群の良好な治療効果を示している（図 2.7.3.2-2）。各年齢層における PFS に関する効果は、無増悪期間の結果からも裏付けられた（65 歳以下：20.6 vs 14.1 ヵ月、ハザード比 = 0.624、65 歳超 75 歳以下：21.4 vs 20.1 ヵ月、ハザード比 = 0.842、75 歳超：NE vs 15.7 ヵ月、ハザード比 = 0.796）（図 2.7.3.3-1　C16010 試験　総括報告書　図 14.3.2.6E）。75 歳超の患者では、本剤群の方がプラセボ群より抗腫瘍効果が得られた患者の割合が高く、CR＋VGPR 率で有意差が認められた（53.2% vs 32.8%、オッズ比 = 2.40、p = 0.033）。

C16010 試験では 10 例（本剤群：4 例、プラセボ群：6 例）が 85 歳以上であり、これらの患者で認められた有効性の結果を表 2.7.3.3-12 に示した。この 10 例の PFS は 0.5～21.5 ヵ月（打ち切り）で、7 例では 7 ヵ月以上であった。本剤群の 4 例では、PFS が 3.8～15.0 ヵ月（打ち切り）であった。評価可能であった本剤群の患者 3 例では、2 例で VGPR が確認され、奏効までの期間は短く（0.9 及び 1.2 ヵ月）、奏効期間は 9.7～13.8 ヵ月であった。3 例目は高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者で、最良効果は PR で、PFS は 3.8 ヵ月、OS は 6.1 ヵ月であった。

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

Patient No.	Age/ Sex	Duration of PFS (month)	Duration of OS (month)	Best Response (PR or better)	Duration of Response (month)	Time to Response (month)	High Risk Population[a]
Patients in the Placebo Regimen							
[redacted]	8[redacted]M	12.4*	12.9*	PR	10.4*	2.1	Yes
[redacted]	8[redacted]M	7.3	20.2*	PR	--	--	No
[redacted]	8[redacted]F	3.2*	9.5	PR	--	--	No
[redacted]	8[redacted]M	0.5*	1.0*	--	--	--	No
[redacted]	8[redacted]F	7.4*	7.4*	VGPR	6.5*	0.9	Yes
[redacted]	8[redacted]F	21.5*	23.1*	VGPR	19.6*	1.9	No
Patients in the Ixazomib Regimen							
[redacted]	8[redacted]M	3.8	6.1	PR	--	--	Yes
[redacted]	9[redacted]F	10.6*	11.1*	VGPR	9.7*	0.9	No
[redacted]	8[redacted]M	15.0*	15.0*	VGPR	13.8*	1.2	No
10-SS*	8[redacted]M	7.0	21.9*	--	--	--	No

* Indicates a censored observation.

Source: C16010 Listing 16.2.6.15 and Listing 16.2.4.1.

Abbreviations: F = female, M = male, OS = overall survival, PFS = progression-free surivival, PR = partial response, VGPR = very good partial response.

a High-risk was defined as patients harboring del(17), t(4;14), or t(14;16) at any time during the study.

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

男性及び女性、欧州の患者及びAPACの患者、欧米の患者及び欧米以外の患者、並びに白人患者では、本剤群でプラセボ群より優れた抗腫瘍効果が認められた（表2.7.3.3-13）。アジア人及び北米の患者では、本剤群の奏効率がプラセボ群よりわずかに低かったが、PFSの中央値は長かった（アジア人：NE vs15.6ヵ月、北米の患者：NE vs 17.7ヵ月）。黒人の患者は少数であったため、意味のある結論を導くことはできなかったが、全奏効率は本剤群で57.1%（7例中4例）、プラセボ群で33.3%（6例中2例）（オッズ比＝NE）、PFSの中央値は本剤群でNE、プラセボ群で13.0ヵ月（ハザード比＝0.434）であった（C16010試験　総括報告書　表14.3.1.3A及び表14.3.1.18）。

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）

	ORR (%)		VGPR+CR (%)		CR or better (%)		Median PFS (months)			Median TTP (months)		
	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	HR	P+Ld	I+Ld	HR
All Patients	71.5	78.3[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]
Age												
≤ 65 years	69.9	74.4	37.5	42.9	6.8	13.7[a]	14.1	20.6	0.683[a]	14.1	20.6	0.624
> 65- ≤ 75 years	76.0	84.8	44.0	52.4	8.0	11.7	17.6	17.5	0.833	20.1	21.4	0.842
> 75 years	67.2	72.3	32.8	53.2[a]	3.3	4.3	13.1	18.5	0.868	15.7	NE	0.796
Sex												
Female	73.1	75.8	38.1	51.0[a]	6.9	14.4[a]	14.1	18.4	0.734	15.6	18.5	0.699
Male	70.3	80.2[a]	39.6	45.9	6.4	9.7	14.7	21.4	0.749	16.6	21.4	0.733
Race												
White	71.1	79.4[a]	38.2	48.7[a]	6.0	11.9[a]	14.1	20.6	0.751[a]	15.7	21.4	0.729
Asian	76.5	70.0	38.2	43.3	14.7	13.3	15.6	NE	0.830	15.6	NE	0.830
Region												
Europe	71.2	80.2[a]	36.4	47.4[a]	6.4	10.5	13.2	20.6	0.698[a]	13.6	20.6	0.674
APAC	70.1	77.3	37.7	51.5	9.1	21.2[a]	NE	NE	0.699	NE	NE	0.793
NA	75.5	70.2	53.1	46.8	4.1	4.3	17.7	NE	0.902	20.1	NE	0.664
Western country[b]												
Yes	73.7	83.0	41.5	46.2	5.1	8.5	15.9	NE	0.590[a]	17.5	NE	0.538
No	70.5	76.4	37.7	48.8[a]	7.4	13.0[a]	13.2	18.5	0.797	13.9	18.7	0.781

Source: C16010 Table 14.3.1.1A, Table 14.3.1.3A, Table 14.3.1.5A, Table 14.3.1.17, Table 14.3.1.18, Table 14.3.1.19, Table 14.3.1.46, Table 14.3.1.47, and Figure 14.3.2.6E.

Abbreviations: APAC = Asia-Pacific; CR = complete response; HR = hazard ratio; I+Ld = ixazomib + LenDex; NA = North America; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; P+Ld = placebo + LenDex; VGPR = very good partial response; TTP = time to progression

a $p < 0.05$ for comparison between regimens

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

（4）C16010 試験の予後不良因子を有する部分集団における無増悪生存期間、無増悪期間及び抗腫瘍効果

細胞遺伝学的リスク、スクリーニング時の ISS 分類の病期及び前治療数で定義した各部分集団において、PFS 及び全奏効率に関する治療効果は一貫して本剤群の方が良好であった。高リスク集団か非高リスク集団か、ISS stage I 又は II の患者か ISS stage III の患者か、及び前治療数に関係なく、PFS のベネフィットは一貫して認められた（C16010 試験　総括報告書　図 14.3.2.6A）。さらに、本剤群の全奏効率は予後的に差のある部分集団間で同程度であった（C16010 試験　総括報告書　図 14.3.2.6C 及び図 14.3.2.6E）。すなわち、高リスクの細胞遺伝学的異常の有無、及びスクリーニング時の病期が ISS stage I 又は II か ISS stage III かで比較したとき、本剤群における全奏効率はどちらも同程度であった。プラセボ群では、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者の方が有さない患者より、スクリーニング時の病期が ISS stage III の患者の方が ISS stage I 又は II の患者より、全奏効率が低かった。

本剤は ITT population 全体で有効であった一方で、前治療に不応性であった患者及び一般に予後不良とされている進行期の患者でも、抗腫瘍効果及び PFS の改善が認められた（表 2.7.3.3-14）。

ISS stage III の患者及び高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者については、ISS 分類の病期が低い患者及び細胞遺伝学的リスクが標準的な患者と比較して、PFS 及び OS が短くなることが示されている[22]-[26]。本剤群の患者では、PFS の中央値、無増悪期間の中央値及び抗腫瘍効果がプラセボ群より良好であり、部分集団別の検討では、これらの予後不良因子の有無にかかわらず非常に類似した結果を示した。

ECOG performance status は、多発性骨髄腫における重要な予後因子であり、再発患者が治療法を選択する上では年齢とともに重要な考慮事項となっている[20]。本剤群における抗腫瘍効果はベースライン時の performance status にかかわらず認められた。また、ECOG performance status が 2 の患者における PFS は両群で同程度であった。

高いアンメットニーズがある予後不良の部分集団を含む、様々な患者背景及びベースライン時の疾患特性を有する部分集団において、LenDex への本剤の追加により意味のある治療成績の改善がもたらされた。

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）

	ORR (%)		VGPR+/CR (%)		CR or better (%)		Median PFS (months)			Median TTP (months)		
	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	P+Ld	I+Ld	HR	P+Ld	I+Ld	HR
All Patients	71.5	78.3[a]	39.0	48.1[a]	6.6	11.7[a]	14.7	20.6	0.742[a]	15.7	21.4	0.712
High-risk cytogenetics	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
2-3 prior lines[b]	67.1	80.4[a]	32.2	52.7[a]	4.7	15.5[a]	12.9	NE	0.580[a]	13.0	NE	0.550
3 prior lines (derived)	61.8	82.1	20.6	51.3[a]	2.9	10.3	10.2	NE	0.366[a]	12.9	NE	0.391
Refractory to any prior therapy	59.8	73.5	28.0	37.3	3.7	6.0	13.0	NE	0.647	13.9	NE	0.689
Thalidomide refractory	57.1	70.0	26.5	30.0	4.1	5.0	13.0	16.6	0.726	13.0	16.6	0.794
ISS stage III at screening	59.1	76.1	36.4	54.3	6.8	10.9	10.1	18.4	0.717	10.2	18.4	0.697
ECOG 2	41.7	83.3[a]	4.2	33.3[a]	0	5.6	12.6	11.5	0.915	12.6	11.5	1.106
> 75 years of age	67.2	72.3	32.8	53.2[a]	3.3	4.3	13.1	18.5	0.868	15.7	NE	0.796

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

Abbreviations: CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; I+Ld = ixazomib + LenDex; ISS = International Staging System; 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.

b prior therapies: stratification per interactive voice response system at enrollment.

(5) 第 1 相試験の部分集団

第 1 相試験では部分集団について特に評価しなかったが、C16004 試験及び C16003 試験の結果から、多くの前治療歴がある患者、進行した患者（ISS stage III）、高リスクの細胞遺伝学的異常として del(17)及び t(4;14)を有する患者、並びに 65 歳超の患者において、本剤の単独投与により奏効が得られることが示された。これらのデータは C16010 試験の結果を裏付けるものであった。

さらに第 1 相試験では、C16010 試験では除外されたボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はレナリドミドに不応性の部分集団においても本剤の単独投与により奏効が得られることも示された。

2.7.3.3.4 C16010 試験における有効性の 2 回目の中間解析

1 回目の中間解析（286 件のイベントに基づく PFS の主要解析、データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）で、あらかじめ規定した O'Brien-Fleming 型の棄却限界値を超える結果が得られ、本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意性が示されたことから、治験実施計画書に従って、これが統計学的検定を目的とする PFS の最終解析となった〔2.7.3.2.1.2（1）〕。FDA との合意に基づき、2 回目の中間解析では PFS の non-inferential analysis を実施した。2 回目の中間解析では、重要な副次評価項目である OS に注目した。

2.7.3.3.4.1 患者の内訳

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

2.7.3.3.4.2 全生存期間（2 回目の中間解析）

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

ITT population における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-15　全生存期間（C16010 試験：ITT Population）（2 回目の中間解析）

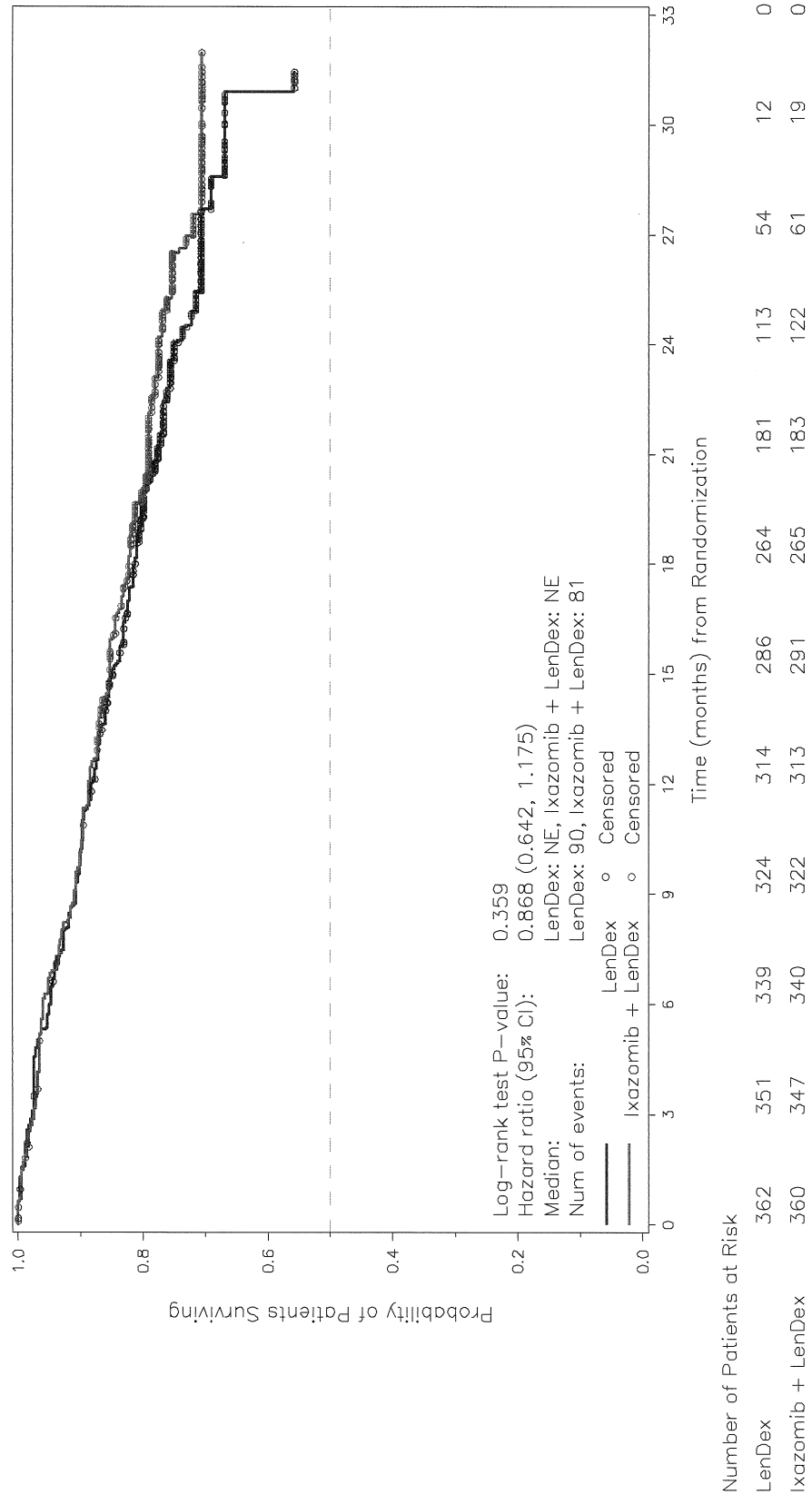
	Placebo+LenDex (N=362)	Ixazomib+LenDex (N=360)	HR	[95% CI]	P-value
Overall survival (months)			0.868	[0.642, 1.175]	0.359
Number of deaths (%)	90 (25)	81 (23)			
Number censored (%)	272 (75)	279 (78)			
25th Percentile [95% CI]	24.0 [19.91, 27.70]	26.5 [20.04, NE]			
Median [95% CI]	NE [30.92, NE]	NE [NE, NE]			
75th Percentile [95% CI]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Minimum, maximum	0.2*, 31.4*	0.1*, 32.0*			
Median follow-up [95% CI], months	22.9 [21.78, 23.56]	23.3 [21.91, 23.79]			
Reason for censoring, n (%)					
Lost to follow-up	0	3 (<1)			
Still alive at date of last contact	272 (75)	276 (77)			

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 14.3.1.2A.

Abbreviations: CI =confidence interval, HR=hazard ratio, NE=not estimable.

* Censored observation.

Data cutoff date: 12 July 2015



Source: C16010 CSR Addendum 1 Figure 14.3.2.2A.

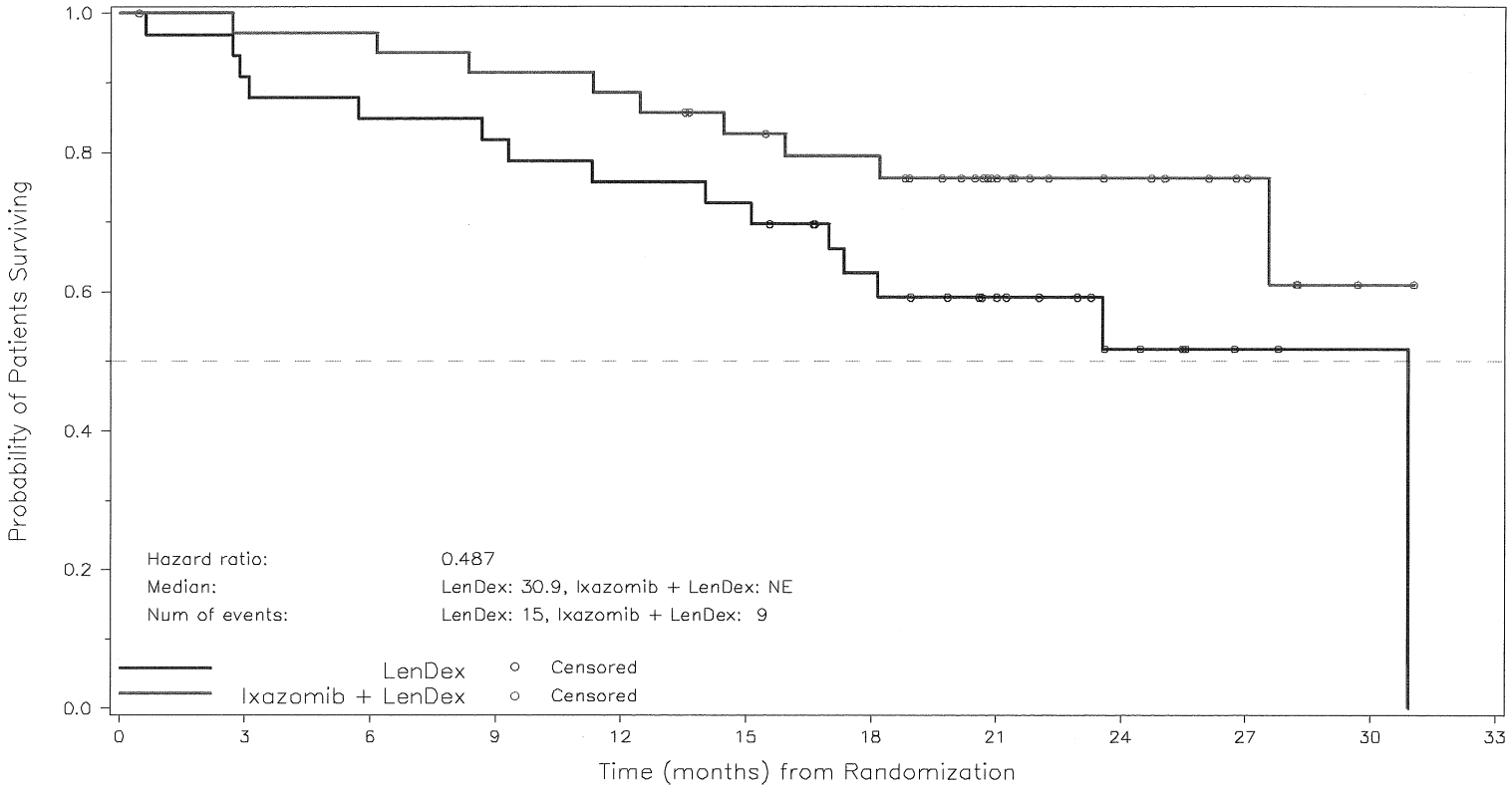
Abbreviation: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable.

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）

2.7.3.3.4.3 17 番染色体欠失を有する高リスク患者の全生存期間（2 回目の中間解析）

2015 年 7 月 12 日時点で、del(17)を有する多発性骨髄腫の患者 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）における追跡調査期間の中央値は本剤群で 21.5 ヵ月、プラセボ群で 23.0 ヵ月であり、本剤群の 9 例（25%）とプラセボ群の 15 例（45%）が死亡していた。del(17)を有する患者の残り 45 例〔本剤群：27 例（75%）、プラセボ群：18 例（55%）〕は、直近の連絡時点で生存していたため、解析では打ち切りとした。本剤群ではプラセボ群と比較して 51%の死亡リスクの低下が認められた（ハザード比 =0.487）。OS の中央値は本剤群では推定できず、プラセボ群では 30.9 ヵ月であった。1 回目の中間解析（データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）の結果と同様に、OS は本剤群の方が良好という傾向が認められた（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.8A）。

del(17)を有する高リスク患者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 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。



Number of Patients at Risk

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

Source: C16010 CSR Addendum 1 Figure 14.3.2.2B.
Abbreviations: ITT=intent-to-treat; NE=not estimable

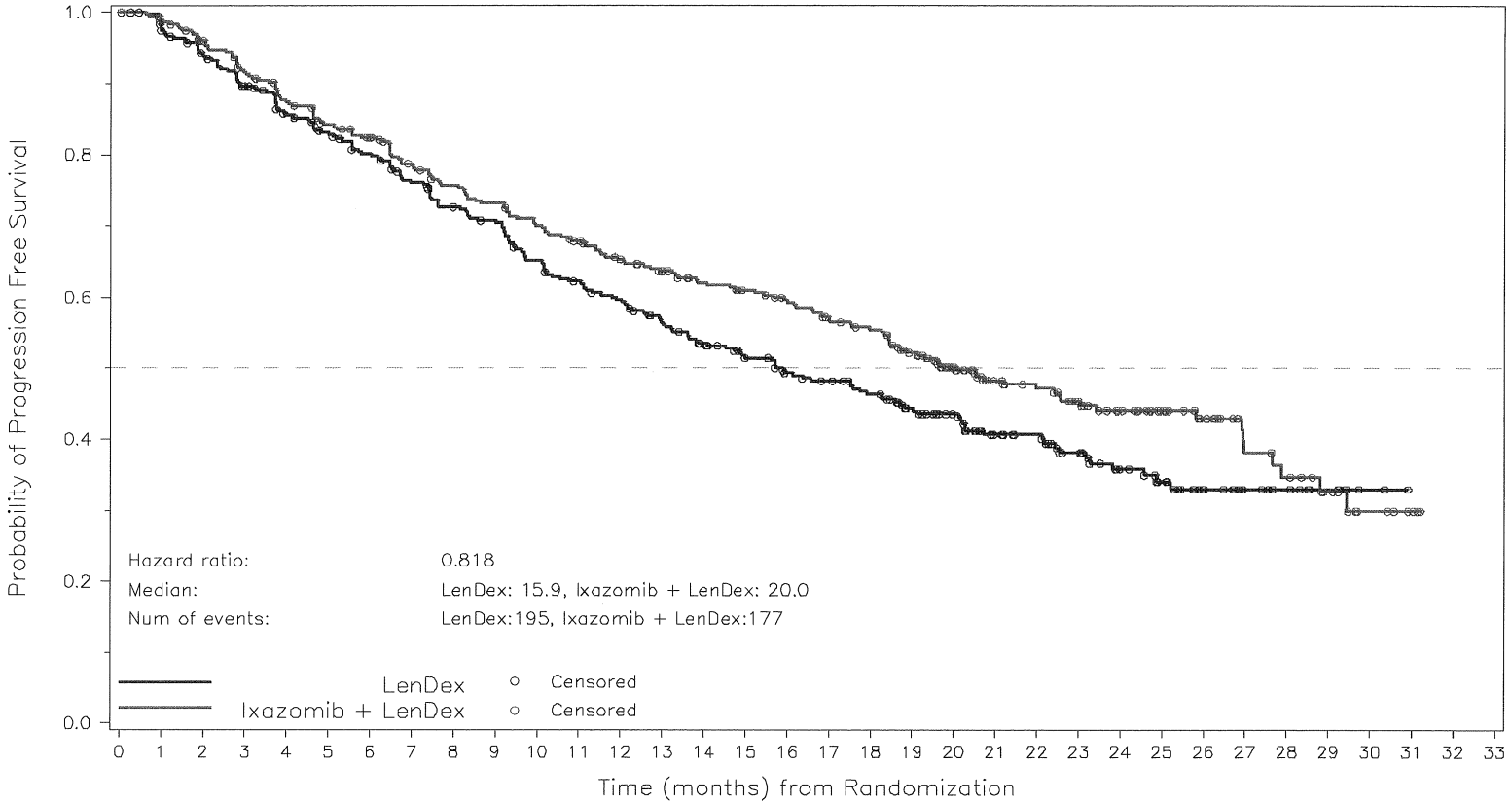
図 2.7.3.3-3　17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（C16010 試験：ITT population）
（2 回目の中間解析）

2.7.3.3.4.4 無増悪生存期間（Non-inferential analysis）（2 回目の中間解析）

治験実施計画書及び統計解析計画書に記載されているとおり、1 回目の中間解析で統計学的に有意な PFS の結果が得られため、2 回目の中間解析における PFS 解析は統計学的検定には使用しなかった。

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

IRC の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示した。



Number of Patients at Risk

LenDex	362	340	325	307	287	275	262	246	232	225	206	195	186	172	160	147	136	131	123	107	94	75	66	55	43	35	22	15	12	6	2	0	0	0
Ixazomib + LenDex	360	343	330	312	296	282	272	255	244	236	225	216	203	194	184	178	170	162	155	138	115	90	81	71	61	50	37	24	20	14	7	4	0	0

Source: C16010 CSR Addendum 1 Figure 14.3.2.1A.
Abbreviations: IRC=independent review committee; ITT=intent-to-treat

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）

2.7.3.3.4.5 無増悪期間（2 回目の中間解析）

本剤群の 158 例（44%）及びプラセボ群の 180 例（50%）で PD が確認された。本剤群では無増悪期間の中央値が約 5 ヵ月延長し（本剤群：22.4 ヵ月、プラセボ群：17.6 ヵ月）、臨床的に意味のある改善であった（ハザード比 =0.792）（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.5A）。無増悪期間の結果は PFS の主要解析（ハザード比 =0.742）（C16010 試験　総括報告書　表 14.3.1.1A）（データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）及び 2 回目の中間解析結果（ハザード比 =0.818）（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.1A）（データカットオフ日：2015 年 7 月 12 日）と一致しており、PFS の結果から得られた本剤の長期投与における有効性を補完していると考えられた。

2.7.3.3.4.6 抗腫瘍効果（2 回目の中間解析）

ITT population における全奏効率は本剤群で 78.6%、プラセボ群で 73.2%であった（オッズ比 = 1.35）。VGPR 以上の奏効率は、本剤群で 51.4%、プラセボ群で 43.9%であった（オッズ比 = 1.35）。CR 率も、本剤群がプラセボ群よりも高かった（14.7% vs 10.2%、オッズ比 = 1.52）（表 2.7.3.3-16）。抗腫瘍効果の結果は 1 回目の中間解析の結果と同様であった〔2.7.3.2.1.2（3）2）〕。

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）

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)	265 (73.2)	283 (78.6)	1.35	[0.96, 1.91]	0.089
CR+VGPR (including sCR)	159 (43.9)	185 (51.4)	1.35	[1.01, 1.81]	0.045
CR	37 (10.2)	53 (14.7)	1.52	[0.97, 2.38]	0.067
sCR	4 (1.1)	12 (3.3)			
PR	228 (63.0)	230 (63.9)			
VGPR	122 (33.7)	132 (36.7)			
SD	53 (14.6)	37 (10.3)			
PD	21 (5.8)	17 (4.7)			

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 14.3.1.3A.
Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete response; OR=odds ratio; PD=progressive disease; PR=partial response; sCR=stringent complete response; SD=stable disease; VGPR=very good partial response

Response-evaluable population で奏効が得られた患者（本剤群：281 例、プラセボ群：261 例）における、奏効までの期間及び奏効期間を算出した。1 回目の中間解析の結果と同様に、奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で 1.0 ヵ月、プラセボ群で 1.1 ヵ月であった（ハザード比 = 1.273）（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.5C）。追跡調査期間が延長された結果、PR 以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 26.0 ヵ月、プラセボ群で 21.7 ヵ月であった（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.6）。奏効期間の中央値は両群とも 1 回目の中間解析（本剤群：20.5 ヵ月、プラセボ群：15.0 ヵ月）より同様に延長していた。

2.7.3.3.4.7 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（2回目の中間解析）

高リスクの細胞遺伝学的異常は137例（本剤群：75例、プラセボ群：62例）に認められ、その内訳は、69例がdel(17)を単独又はt(4;14)若しくはt(14;16)とともに有する多発性骨髄腫、61例がt(4;14)を単独で有する多発性骨髄腫、7例がt(14;16)を単独で有する多発性骨髄腫であった〔2.7.3.2.1.1（4）〕。

1回目の中間解析の結果と同様に、高リスクの細胞遺伝学的異常であるdel(17)、t(4;14)又はt(14;16)を有する多発性骨髄腫患者で、顕著な臨床的ベネフィットが認められた。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者と有さない患者の本剤群におけるPFSの中央値はそれぞれ18.7ヵ月及び20.7ヵ月、全奏効率は78.7%及び78.6%と同程度であったが、プラセボ群では、PFSの中央値はそれぞれ9.3ヵ月及び17.7ヵ月、全奏効率は64.5%及び75.0%であった（C16010試験　総括報告書　補遺1　表2.2.h）。高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者では、本剤群のPFSの中央値はプラセボ群の約2倍であり、臨床的に意味のある差であった（18.7ヵ月及び9.3ヵ月、ハザード比 =0.625）（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.3.1.7D）。また、OSの改善傾向も認められた（ハザード比 =0.576）（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.3.1.8D）。del(17)を有する患者69例（本剤群：36例、プラセボ群：33例）では、本剤群のPFSの中央値はプラセボ群と比較して6ヵ月延長した（15.7ヵ月及び9.7ヵ月、ハザード比 =0.821）（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.3.1.7A）。t(4;14)を単独で有する患者61例（本剤群：36例、プラセボ群：25例）では、本剤群のPFSの中央値はプラセボ群と比較して10ヵ月延長した（19.1ヵ月及び9.3ヵ月、ハザード比 =0.590）（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.3.1.7B）。del(17)及び他の高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者の本剤群で認められた効果は無増悪期間及び抗腫瘍効果からも補完されている。

2.7.3.3.4.8 患者報告アウトカム（2回目の中間解析）

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

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

2.7.3.3.5 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）

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

（1）患者の内訳（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

2013 年 11 月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの期間（試験全体の登録期間：2012 年 8 月 28 日～2014 年 5 月 27 日）、41 例がランダム化され、20 例が本剤群に、21 例がプラセボ群に割り付けられた（表 2.7.3.3-17）。

2 回目の中間解析のためのデータカットオフ時点（2015 年 7 月 12 日）で、日本人患者 27 例〔本剤群：12 例（60%）、プラセボ群：15 例（71%）〕が試験治療中であり、14 例〔本剤群：8 例（40%）、プラセボ群：6 例（29%）〕は試験治療を中止していた。主な中止理由は、PD 8 例〔本剤群：5 例（25%）、プラセボ群：3 例（14%）〕、有害事象 4 例〔本剤群：2 例（10%）、プラセボ群：2 例（10%）〕であった。試験治療を中止した 14 例中 6 例（各群 3 例）が PFS の追跡調査の対象となった。PD 後には OS の追跡調査を継続し、11 例が OS の追跡調査の対象となった。

表 2.7.3.3-17　患者の内訳（C16010 試験：ITT population）（日本人部分集団）

	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Total
Intent-to-treat (ITT) population[a]	21 (100)	20 (100)	41 (100)
Per Protocol (PP) population[b]	21 (100)	19 (95)	40 (98)
Response-Evaluable population[c]	20 (95)	19 (95)	39 (95)
Discontinued study treatment	6 (29)	8 (40)	14 (34)
Primary reason off study treatment			
Adverse event	2 (10)	2 (10)	4 (10)
Progressive disease	3 (14)	5 (25)	8 (20)
Other	1 (5)	1 (5)	2 (5)
Ongoing on treatment	15 (71)	12 (60)	27 (66)
Participated in PFS follow-up			
Yes	3 (14)	3 (15)	6 (15)
No	3 (14)	5 (25)	8 (20)
Participated in OS follow-up	5 (24)	6 (30)	11 (27)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.1.1.1.
Abbreviations: OS=overall survival; PFS=progression-free survival
a The ITT population was defined as all randomized patients.
b The PP population was defined as ITT patients who did not violate terms of the protocol in a way that would affect the study outcome significantly, as determined by the medical monitor, who was blinded to study drug assignment.
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.

（2）人口統計学的特性及び前治療（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

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

層別因子では、前治療歴の数は 1 ラインが 46%（本剤群：50%、プラセボ群：43%）、2 又は 3 ラインが 54%（本剤群：50%、プラセボ群：57%）で、PI の投与歴を有している患者が 73%（本剤群：75%、プラセボ群：71%）、スクリーニング時の ISS stage が 1 又は 2 の患者が 95%（本剤群：95%、プラセボ群：95%）であった（表 2.7.3.3-18）。

IMiD の投与歴がある患者は 22%（本剤群：25%、プラセボ群：19%）であり、このうちレナリドミドの投与歴がある患者は 1 例（[redacted]5%）であった。前治療で使用されたレジメンは、ステロイド剤を含むものが 100%（本剤群：100%、プラセボ群：100%）で、メルファランは 90%（本剤群：85%、プラセボ群：95%）及びボルテゾミブは 71%（本剤群：70%、プラセボ群：71%）に使用されていた。前治療の最終投与から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 14.4 ヵ月（本剤群：21.5 ヵ月、プラセボ群：13.6 ヵ月）であった。54%（本剤群：55%、プラセボ群：52%）が造血幹細胞移植を受け、移植から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 36.8 ヵ月（本剤群：37.1 ヵ月、プラセボ群：34.0 ヵ月）であった（表 2.7.3.3-19）。

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

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

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）

	C16010		
	Placebo+LenDex N=21	Ixazomib+LenDex N=20	Total N=41
Age (yr)[a]			
Median	65.0	62.0	65.0
Min, max	[redacted]	[redacted]	43, 80
Age Categories (years) n (%)			
<=65	11 (52)	13 (65)	24 (59)
65-75	6 (29)	5 (25)	11 (27)
>75	4 (19)	2 (10)	6 (15)
Sex, n (%)			
Male	12 (57)	9 (45)	21 (51)
Female	9 (43)	11 (55)	20 (49)
Stratification factors:			
Lines of prior therapy			
1	9 (43)	10 (50)	19 (46)
2 or 3	12 (57)	10 (50)	22 (54)
Proteasome inhibitor			
Exposed	15 (71)	15 (75)	30 (73)
Naïve	6 (29)	5 (25)	11 (27)
ISS Stage at screening			
Stage I or Stage II	20 (95)	19 (95)	39 (95)
Stage III	1 (5)	1 (5)	2 (5)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.1.1.2 and Table 14.1.1.3B.
Percentages may not sum to 100% owing to rounding.
a Age at date of informed consent.

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）

	Placebo+LenDex N=21	Ixazomib+LenDex N=20	Total N=41
Line of prior therapy (based on sponsor review),[a] n (%)			
1	[redacted]		27 (66)
2			13 (32)
3			1 (2)
Patient population categories, n (%)			
Relapsed patients	17 (81)	12 (60)	29 (71)
Refractory patients	3 (14)	5 (25)	8 (20)
Refractory and relapsed patients	1 (5)	3 (15)	4 (10)
Type of prior regimens, n (%)			
Prior proteasome inhibitor (PI) therapy exposed	15 (71)	14 (70)	29 (71)
Refractory to any prior PI therapy[b]	[redacted]		2 (7)
Bortezomib (VELCADE) contained	15 (71)	14 (70)	29 (71)
Carfilzomib contained	0	0	0
Prior IMiD therapy exposed	4 (19)	5 (25)	9 (22)
Refractory to any prior IMiD therapy[b]	1 (25)	3 (60)	4 (44)
Lenalidomide contained	[redacted]		1 (2)
Thalidomide contained	4 (19)	4 (20)	8 (20)
Thalidomide refractory	1 (5)	3 (15)	4 (10)
Corticosteroid contained	21 (100)	20 (100)	41 (100)
Dexamethasone	20 (95)	18 (90)	38 (93)
Prednisone	12 (57)	6 (30)	18 (44)
Melphalan contained	20 (95)	17 (85)	37 (90)
Other	16 (76)	17 (85)	33 (80)
Type of last prior regimen, n (%)			
Bortezomib (VELCADE) contained	11 (52)	11 (55)	22 (54)
Thalidomide contained	3 (14)	3 (15)	6 (15)
Thalidomide refractory	1 (5)	3 (15)	4 (10)
Lenalidomide contained	[redacted]		1 (2)
Corticosteroid contained	19 (90)	16 (80)	35 (85)
Dexamethasone	15 (71)	13 (65)	28 (68)
Prednisone	7 (33)	4 (20)	11 (27)
Carfilzomib contained	0	0	0
Melphalan contained	14 (67)	13 (65)	27 (66)
Other	10 (48)	9 (45)	19 (46)
Best response to prior therapy, n (%)			
Complete response	[redacted]		13 (32)
Partial response			26 (63)
Stable disease			1 (2)
Progressive disease			0
Unable to assess			1 (2)
Primary refractory patients, n (%)			1 (2)
Patient relapsed on last prior therapy, n (%)	17 (81)	13 (65)	30 (73)
Patient refractory on last prior therapy, n (%)	4 (19)	7 (35)	11 (27)
Time since last dose of prior therapy to first dose of study drug (months)			
Median	13.6	21.5	14.4
Minimum, maximum	[redacted]	[redacted]	0, 106
Time since disease progression on prior therapy to first dose at study entry (months)			
Median	5.3	7.3	6.3
Minimum, maximum	[redacted]	[redacted]	1, 85

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）（続き）

	Placebo+LenDex N=21	Ixazomib+LenDex N=20	Total N=41
Patients with stem cell transplant, n (%)	11 (52)	11 (55)	22 (54)
Allogenic	[redacted]	[redacted]	0
Autologous	[redacted]	[redacted]	21 (95)
Both	[redacted]	[redacted]	1 (5)
Time since last transplant to first dose at study entry (months)	(n=11)	(n=11)	(n=22)
Mean (std dev)	43.8 (30.74)	42.2 (29.10)	43.0 (29.22)
Median	34.0	37.1	36.8
Min, Max	[redacted]	[redacted]	6, 107

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.1.1.3A.
a 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 Percentages are based on the number of subjects who were exposed to Prior IMiD/Proteasome Inhibitor Therapy.

（3）ベースライン時の疾患特性（日本人部分集団）（2 回目の中間解析）

ベースライン時の多発性骨髄腫の亜型で最も多かったものは IgG 型 44%（本剤群：55%、プラセボ群：33%）であった。IgA 型は 15%（15%及び 14%）であった。ECOG performance status は、0 が 56%（65%及び 48%）、1 が 39%（30%及び 48%）及び 2 が 5%（5%及び 5%）であった。登録時の ISS stage は Stage I が 78%（[redacted]%及び[redacted]%）、Stage II が 20%（[redacted]%及び[redacted]%）及び Stage III が 2%（[redacted]%及び[redacted]%）であった（表 2.7.3.3-20）。

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

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

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

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）

	Placebo+LenDex N=21	Ixazomib+LenDex N=20	Total N=41
Myeloma type at study entry, n (%)			
IgG	7 (33)	11 (55)	18 (44)
Kappa	5 (24)	5 (25)	10 (24)
Lambda	2 (10)	6 (30)	8 (20)
IgA	3 (14)	3 (15)	6 (15)
Kappa	[redacted]		5 (12)
Lambda			1 (2)
Biclonal	2 (10)	1 (5)	3 (7)
Kappa	2 (10)	1 (5)	3 (7)
Lambda	0	0	0
Lambda free light chains	4 (19)	2 (10)	6 (15)
Kappa free light chains	2 (10)	3 (15)	5 (12)
ISS stage at study entry, n (%)			
I	[redacted]		32 (78)
II			8 (20)
III			1 (2)
ECOG performance status, n (%)			
0	10 (48)	13 (65)	23 (56)
1	10 (48)	6 (30)	16 (39)
2	1 (5)	1 (5)	2 (5)
Corrected calcium (mmol/L)[a]			
Median	2.136	2.236	2.156
Minimum, maximum	[redacted]	[redacted]	1.98, 2.81
Serum creatinine (mg/dL)			
Median	0.8	0.9	0.8
Minimum, maximum	[redacted]	[redacted]	0, 1
Creatinine clearance (mL/min)[b]			
Median	67.5	65.3	65.8
Minimum, maximum	[redacted]	[redacted]	36, 130
< 30	0	0	0
30–< 60	7 (33)	8 (40)	15 (37)
≥ 60	14 (67)	12 (60)	26 (63)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.1.1.3C.

a Corrected Calcium (mmol/L) is calculated as Serum Calcium(mmol/L)+0.0246 x [40 - serum albumin(g/L)].

b Creatinine Clearance is calculated for males as [140 - age(yrs)] x Weight(kg)/[72 x serum creatinine(mg/dL)]. For females, that total is multiplied by 0.85.

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

高リスクの細胞遺伝学的異常である del(17)、t(4;14)、t(14;16)を伴う多発性骨髄腫の日本人患者は 11 例（本剤群：5 例、プラセボ群：6 例）であった。del(17)を有する患者が 5 例（本剤群：2 例、プラセボ群：3 例）、t(4;14)を有する患者が 8 例（本剤群：4 例、プラセボ群：4 例）認められた。t(14;16)を伴う多発性骨髄腫の患者は認められなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.1.1.3D）。日本人部分集団の高リスクの細胞遺伝学的異常の発現頻度に両群間で大きな偏りは認められなかった。また、その頻度は試験全体と同程度であった。

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

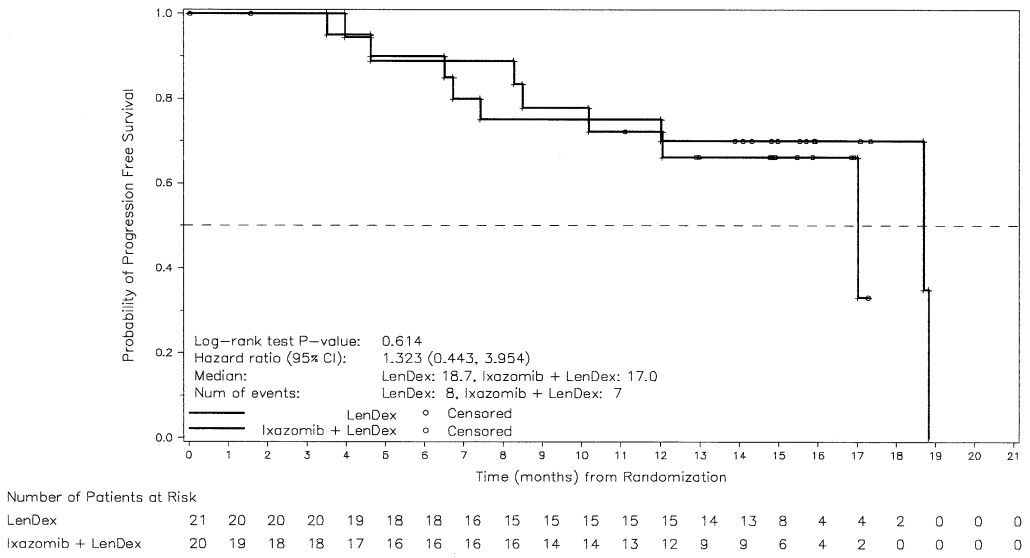
追跡調査期間の中央値が本剤群 15.8 ヵ月及びプラセボ群 15.8 ヵ月の時点で（主要解析時点の試験全体の追跡調査期間は本剤群 14.8 ヵ月及びプラセボ群 14.6 ヵ月）、本剤群の 7 例（35%）

とプラセボ群の 8 例（38%）において PD（IRC 判定）が認められた（死亡は認められなかった）（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.1A）。PFS の中央値は本剤群で 17.0 ヵ月、プラセボ群で 18.7 ヵ月であった（ハザード比 = 1.323、95% CI : 0.443, 3.954）（表 2.7.3.3-21 及び図 2.7.3.3-5）。

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）

Progression or Death (months)	Placebo+LenDex N=21	Ixazomib+LenDex N=20	Hazard Ratio (95% CI)[a] p-value[b]
Progression or Death (months)			1.323 (0.443, 3.954) 0.614
Number with Events, n (%)			
Progression	8 (38)	7 (35)	
Death	0	0	
Number Censored, n (%)	13 (62)	13 (65)	
Median (95% CI)	18.7 (7.43, 18.83)	17.0 (10.18, NE)	

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.3.1.1A.
Based on Kaplan-Meier product limit estimates [n = number of subjects at risk].
a Hazard ratio is based on an unstratified Cox's proportional hazard regression model 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 Dexamethasone arm as compared to Lenalidomide and Dexamethasone alone.
b P-value tests the hypothesis of equal event times in both treatment arms obtained using the unstratified Log-rank test.
Abbreviations: CI=confidence interval, IRC=independent review committee, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable



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

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）

治験責任医師の判定によるPFSの解析（PFSイベント16件に基づく）では、PFSの中央値が本剤群で17.0ヵ月、プラセボ群で18.7ヵ月であった（ハザード比 =1.486）（C16010試験 日本人部分集団 表14.3.1.1C）。PD発現状況に関するIRCと治験責任医師による判定の一致率は高く、95%で両者の判定が一致した（C16010試験 日本人部分集団 表14.3.1.45A）。本剤群の1例は治験責任医師がPDと判定したが、IRCではPDと判定されなかった。また、プラセボ群の1例ではIRCがPDと判定したが、治験責任医師はPDと判定していなかった。

また、IRCでPDと判定された15例中12例（80%）ではIRCと治験責任医師でPDの日付が一致していたが、3例ではPDの日付が異なっていた。そのうち2例（本剤群）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の日付より遅かった（C16010試験 日本人部分集団 表14.3.1.45C）。

2.7.3.3.5.3 有効性の重要な副次評価項目：全生存期間（日本人部分集団）

（1）全生存期間（日本人部分集団）

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

2.7.3.3.5.4 その他の有効性の副次評価項目（日本人部分集団）

（1）無増悪期間（日本人部分集団）

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

（2）抗腫瘍効果（日本人部分集団）

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

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

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）

Confirmed Best Response	Placebo+LenDex N=21, n (%)	Ixazomib+LenDex N=20, n (%)	OR	[95% CI]	p-value
Overall response rate: CR+PR (including sCR and VGPR)	19 (90.5)	15 (75.0)	0.32	[0.05, 1.86]	0.194
CR+VGPR (including sCR)	12 (57.1)	11 (55.0)	0.92	[0.27, 3.15]	0.891
CR	7 (33.3)	6 (30.0)	0.86	[0.23, 3.20]	0.821
sCR	2 (9.5)	0			
PR	12 (57.1)	9 (45.0)			
VGPR	5 (23.8)	5 (25.0)			
SD	1 (4.8)	2 (10.0)			
PD	0	0			

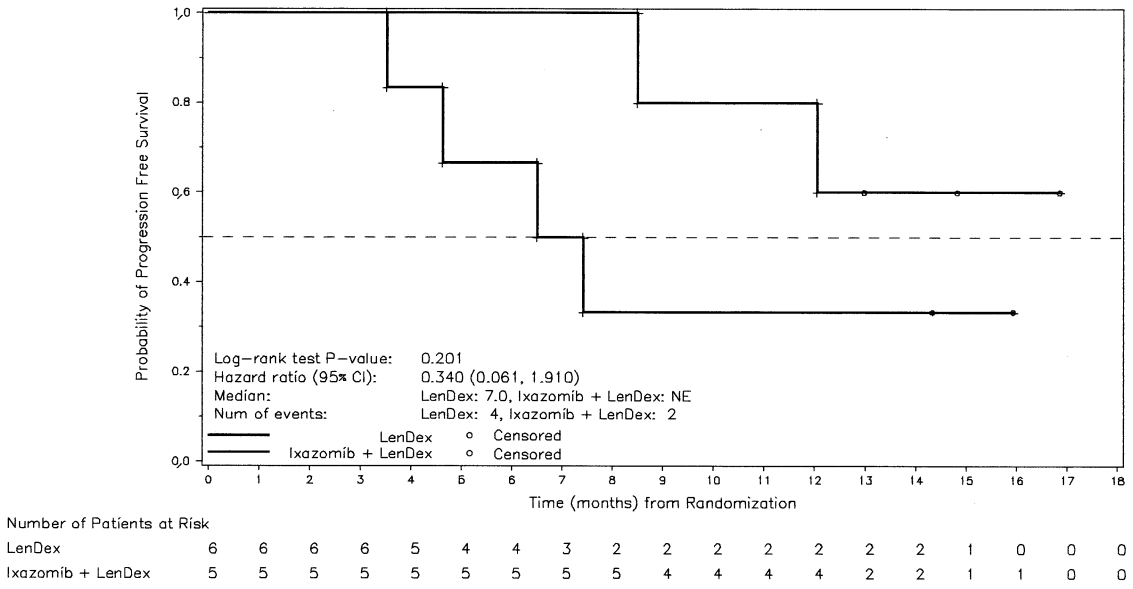
Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.3.1.3A.

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

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

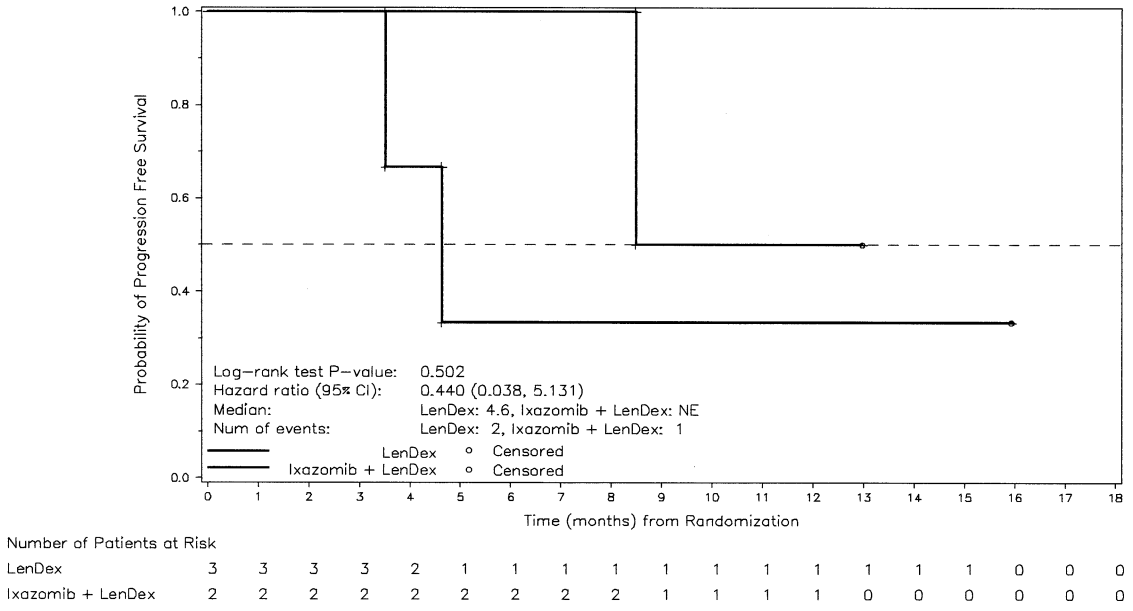
高リスクの細胞遺伝学的異常を有する多発性骨髄腫の日本人患者 11 例（本剤群：5 例、プラセボ群：6 例）における PFS の中央値は本剤群で推定できず、プラセボ群で 7.0 ヵ月であり、本剤群の方が良好（ハザード比 ＝0.340）であった（図 2.7.3.3-6 及び C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.7D）。また、del(17)を有する日本人患者 5 例（本剤群：2 例、プラセボ群：3 例）における PFS の中央値は本剤群で推定できず、プラセボ群で 4.6 ヵ月であり、本剤群の方が良好（ハザード比 ＝0.440）であった（図 2.7.3.3-7 及び C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.7A）。

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



Source: C16010 Japanese Subpopulation Figure 14.3.2.5A.
High-Risk Subjects are defined as subjects carrying: del(17), translocation t(4;14) or t(14;16).
Abbreviations: CI=confidence interval, IRC=independent review committee, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable

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）



Source: C16010 Japanese Subpopulation Figure 14.3.2.1F.
Abbreviations: CI=confidence interval, IRC=independent review committee, ITT=intent-to-treat, NE=not estimable

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）

（4）患者報告アウトカム（日本人部分集団）

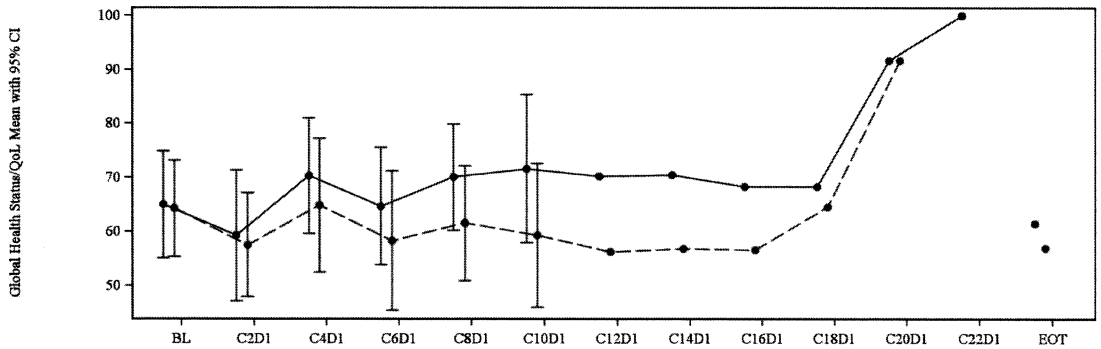
ベースライン時の Worst Pain スコアが 4 以上であった患者 11 例（本剤群：5 例、プラセボ群：6 例）のうち本剤群の 2 例（40%）とプラセボ群の 3 例（50%）にて、疼痛緩和が達成された（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.40）。これらの患者における疼痛緩和までの期間の中央値は、両群ともに推定できなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.40A）。

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

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

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

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



Source: C16010 Japanese Subpopulation Figure 14.3.2.9A.
Error bars are suppressed if there are fewer than 15 subjects in either treatment arm.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module 30. Scores are linearly transformed to a 0-100 scale. High scores for the global and functional domains indicate higher quality of life or functioning
Abbreviations: ITT=intent-to-treat

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）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 項では第3相比較試験であるC16010試験で用いた用法・用量の選択根拠を示した。また、2.7.3.4.2 項では、申請用法・用量の根拠を、C16010試験の結果に基づいて記載した。

2.7.3.4.1 第3相試験で検討する用量の設定根拠

第3相試験で用いた用法・用量は、第1相単独投与試験であるC16004試験及びC16003試験並びに併用投与試験であるC16005試験の結果に基づいて設定した。これらの第1相試験は安全性及び薬物動態を検討することを目的として実施したが、用量漸増デザインによりMTD及び用量を制限する毒性の特定と2つの投与スケジュール（週2回と週1回）の評価が可能であった。母集団PK解析の結果、BSAはクリアランス〔血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）〕に影響を及ぼさないことが示され、固定用量を採用することの妥当性が裏付けられた。

2.7.3.4.1.1 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、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、15日目に本剤を投与）する用法について検討した。C16004試験及びC16003試験では、ともに2つの患者コホートを設定した。一方はMTDを確認するための用量漸増コホートであり、もう一方のMTD拡大コホートでは、安全性及び有効性を検討するため、決定されたMTDで本剤を投与した。C16004試験及びC16003試験はBSA換算用量を用いて実施したが、母集団PK解析の結果に基づき、開発プログラム全体でBSA換算用量から固定用量に変更したことから、本項において用量は固定用量でも提示する。

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例で抗腫瘍効果の評価が可能となり、うち39例がMTD投与例であった（C16003試験　総括報告書　表14.1.1.1）。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例で抗腫瘍効果の評価が可能となり、うち30例がMTD投与例であった（C16004試験　総括報告書　表14.1.1.1）。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2.7.3.4-1に示した。

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

	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 拡大コホート	合計	MTD 拡大コホート
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：C16004 試験　総括報告書（Table 14.3.1.1、14.4.1.5A、14.4.1.5B、14.4.1.1、Listing 16.2.6.1A）、
C16003 試験　総括報告書（Table 14.3.1.1、14.4.1.5A、14.4.1.5B、14.4.1.1 及び Listing 16.2.6.1A）
a 細胞遺伝学的異常である del(17)を有する 2 例及び t(4;14)を有する 2 例を含む。

有効性：試験全体及び MTD 拡大コホートの全奏効率〔最良効果（未確定を含む）が PR 以上であった患者の割合〕は、C16003 試験でそれぞれ 15%及び 15%、C16004 試験でそれぞれ 18%及び 27%であった。試験全体の比較では全奏効率は両試験とも同程度であったが、MTD 拡大コホートの比較では C16004 試験の方が C16003 試験より全奏効率が高かった（27% vs 15%）。MTD 投与例における PR 以上の奏効期間の中央値は、C16004 試験で 5.8 ヵ月（範囲：0.9～7.6 ヵ月）、C16003 試験で 6.5 ヵ月（範囲：4.2～6.9 ヵ月）であった（2.7.3.3.2.1）。

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）と決定された。DLT は、C16004 試験で悪心、嘔吐、下痢、多形紅斑、C16003 試験で斑状皮疹及び血小板減少症であった。試験全体における Grade 3 及び 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（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%）。C16004 試験では C16003 試験と比較して、有害事象による投与変更の頻度が試験全体（45% vs 60%）及び MTD 拡大コホート（58% vs 68%）ともに低かった。試験全体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 拡大コホートにおいては、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%）（2.7.6.2 及び 2.7.6.3）。

以上のように、これらの第 1 相試験の MTD 拡大コホートでは、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。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・用量と用量強度を損なうことなく、患者及び介護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。

2.7.3.4.1.2 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に相当)と決定された。用量漸増コホート全体で認められたDLTは、悪心、嘔吐、失神、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、起立性低血圧、蕁麻疹であった。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、第2相推奨用量(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減量が必要とな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 mg/m^{2}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(C16005試験　総括報告書　表14.1.1.6A)。

2.23 mg/m^2(固定用量では4 mgに相当)を投与された3例では、CR〔いずれも厳格な完全奏効(sCR)〕が2例、VGPRが1例であった。2.97 mg/m^{2}を投与された6例では、CRが1例、PRが5例(VGPR 1例を含む)であった(C16005試験　総括報告書　Listing 16.2.6.1)。

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、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(5.3.3.5-1)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(MTDである5.5 mgを下回る)の週1回投与は、C16005試験の第2相パートにおいて長期投与で良好な忍容性を示し、90%の全奏効率を達成した。

また、国内で実施した第1相試験(TB-MC010034試験)では、日本人RRMM患者へ28日サイクルでLenDexと併用して本剤4 mgの週1回投与時の忍容性が確認された。また、腫瘍縮小効果の評価可能な6例中1例でPRが、3例でSDが認められた。

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。

2.7.3.4.2 申請する本剤の用法・用量に関する設定根拠

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〔NDMM を対象とした LenDex との併用試験（C16005 試験）で決定された 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、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が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良好であることが裏付けられた。

LenDex と本剤 4 mg との併用により認められた良好なベネフィット／リスクプロファイルは、RRMM 患者の治療における承認申請時の用量を 4 mg と選択したことの妥当性を裏付けている。

また、重度の腎機能障害又は中等度若しくは重度の肝機能障害を有する患者では本剤の用量を減量（3 mg）することが望ましいと考えられた〔2.7.2.3.1.5（4）及び 2.7.2.3.1.5（5）〕。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

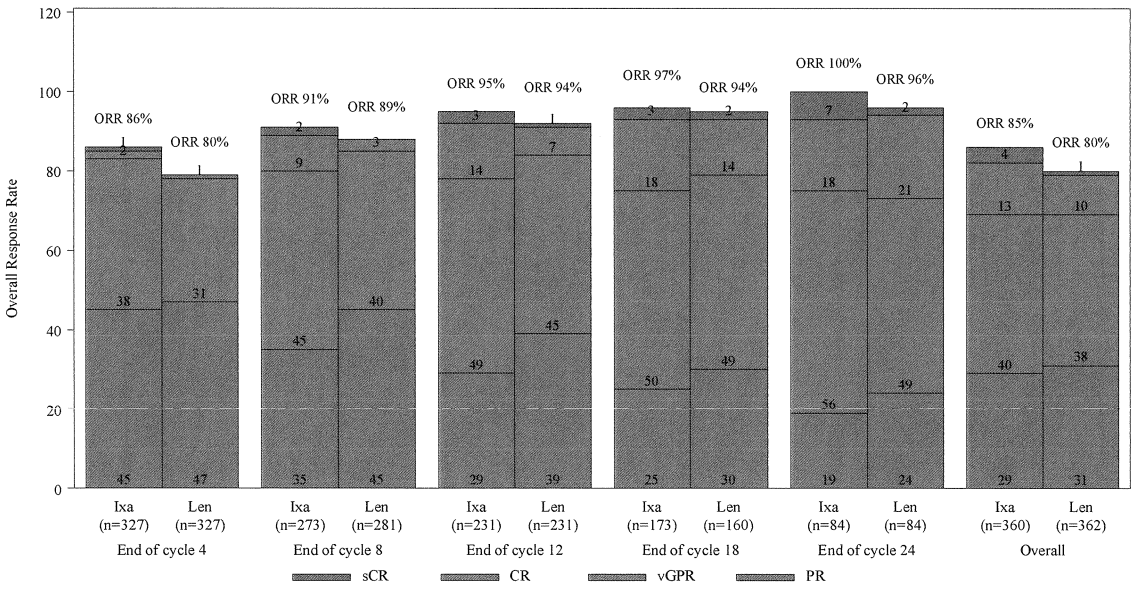
奏効までの期間及び奏効期間は C16010 試験で評価した。Response-evaluable population で奏効が得られた患者（本剤群：281 例、プラセボ群：261 例）（2 回目の中間解析）における奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で 1.0 ヵ月、プラセボ群で 1.1 ヵ月であった（ハザード比 = 1.273）（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.5C）。奏効までの期間は ITT population でも評価した。全患者における PR 以上の奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.1 ヵ月、プラセボ群で 1.9 ヵ月であり、本剤群の方が良好であった（ハザード比 = 1.229、p = 0.012）（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.5G）。

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点（2015 年 7 月 12 日）で、PR 以上が得られた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 26.0 ヵ月、プラセボ群で 21.7 ヵ月であった（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.6）。奏効が得られた患者のうち、本剤群の 158 例（56%）とプラセボ群の 123 例（49%）では最終評価時点で奏効が持続していた。CR 又は VGPR が得られた患者における奏効期間の中央値は、本剤群では 26.0 ヵ月、プラセボ群では 22.1 ヵ月であった。CR 又は VGPR が得られた患者（本剤群：184 例、プラセボ群：151 例）のうち、本剤群の 127 例（69%）及びプラセボ群の 91 例（60%）では、最終評価時点で奏効が持続していた。CR が得られた患者（本剤群：53 例、プラセボ群：37 例）のうち、本剤群の 46 例

（87%）とプラセボ群の 32 例（86%）では、最終評価時点で奏効が持続していた。両群とも奏効期間の中央値は推定できなかった。

日本人部分集団では、PR 以上が得られた患者 34 例（本剤群：15 例、プラセボ群：19 例）における奏効期間の中央値は本剤群で 15.9 ヵ月、プラセボ群で 17.7 ヵ月であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.6）。このうち、本剤群の 10 例（67%）及びプラセボ群の 12 例（63%）では最終評価時点で奏効が持続していた。

IRC の判定に基づく治療に対する奏効についてもサイクルごとに評価した（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.3A）。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 23.3 ヵ月、プラセボ群で 22.9 ヵ月であり（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.43）、サイクル 2～16 の各サイクルで CR＋VGPR 率に、サイクル 5～17（サイクル 14 を除く）の各サイクルで CR 率に有意差が認められ、さらに 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（図 2.7.3.5-1 及び C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.3A）。本剤群の患者の 38%とプラセボ群の患者の 32%ではデータカットオフ時点で PD 又は死亡が確認されなかったことから（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　表 14.3.1.1A）、奏効は深まる可能性がある。

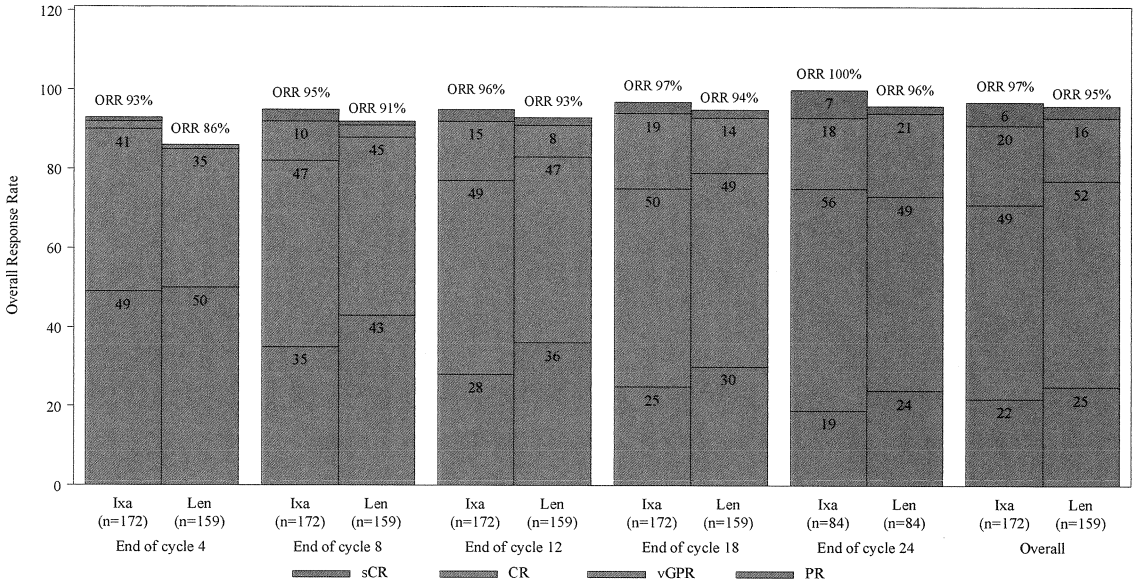


Source: C16010 CSR Addendum 1 Figure 14.3.1.3.
Abbreviations: CR = complete response, Ixa = ixazomib regimen (ixazomib+LenDex), Len = placebo regimen (placebo+LenDex), ORR = overall response rate, PR = partial response, sCR = stringent complete response, VGPR = very good partial response.

図 2.7.3.5-1　抗腫瘍効果の推移（C16010 試験：ITT population）

331 例（本剤群：172 例、プラセボ群：159 例）が 18 サイクル以上の投与を完了した（図 2.7.3.5-2）。いずれの投与群も 18 サイクルまでは時間の経過とともに奏効が向上していき、この傾向は、投与を継続した患者〔168 例（本剤群：84 例、プラセボ群：84 例）〕についてサイクル 24 まで認められた（図 2.7.3.5-2）。CR 又は VGPR が得られた患者の割合も経時的に増加したことから、LenDex への本剤の追加は全奏効率を改善するだけでなく、奏効の質を向上させ、時間の経過とともに深い奏効が認められると考えられた。459 例（本剤群：229 例、プラセボ群：230 例）が 12 サイクル以上の投与とサイクル 12 時点の評価を完了し（C16010

試験　総括報告書　補遺1　図14.3.1.5）、12サイクル時点で投与を継続していた患者の奏効は、18サイクル時点で投与を維持していた患者の奏効と同様であった。



Source: C16010 CSR Addendum 1 Figure 14.3.1.4.
Abbreviations: CR = complete response, Ixa = ixazomib regimen (ixazomib+LenDex), Len = placebo regimen (placebo+LenDex), ORR = overall response rate, PR = partial response, sCR = stringent complete response, VGPR = very good partial response.

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）

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

本剤の単独投与に対する奏効も持続的であった。C16004試験のデータカットオフ時点では、3例が試験を継続していた。このうち2例はその後も17及び10サイクルの投与を完了し、1例は23サイクルの投与を受け、試験を継続中である。全体として、C16003試験では約5分の1の患者が12サイクル以上にわたり試験を継続し、7%は2年にわたり試験を継続している。C16003試験の総括報告書作成時点で、2例は蓄積毒性を認めることなく39及び37ヵ月にわたり投与を受けていた。

2.7.3.6 結論

ベースのレジメンであるLenDexへの本剤の追加により、大きな毒性の追加は認められず、患者の生活の質を損なうことなく、意義のある有効性が得られた。

○ C16010試験の1回目の有効性解析（PFSの主要解析）（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）では、LenDexへの本剤の追加により、プラセボ＋LenDexと比較して統計学的に有意で臨床的に意味のあるPFSの延長が認められた（PFSの中央値：20.6ヵ月 vs 14.7ヵ月、ハザード比＝0.742、p＝0.012）。
　・無増悪期間の延長（21.4ヵ月 vs 15.7ヵ月、ハザード比＝0.712、p＝0.007）により、PFSの延長が確認された。

・様々な奏効カテゴリーにおける奏効の改善（全奏効率：78.3% vs 71.5%、オッズ比＝1.44、p＝0.035、CR＋VGPR 率：48.1% vs 39.0%、オッズ比＝1.45、p＝0.014、CR 率：11.7% vs 6.6%、オッズ比＝1.87、p＝0.019）及び奏効期間の延長（奏効期間：20.5 ヵ月 vs 15.0 ヵ月）により、PFS の延長が裏付けられた。本剤群における奏効はプラセボ群より持続的で、時間の経過とともに深い奏効が認められた。

・あらかじめ計画した人口統計学的特性、疾患特性及び前治療で定義される複数の部分集団で観察された PFS に対する肯定的な治療効果により、ITT population 全体で観察された PFS の延長が裏付けられた。

○ C16010 試験の 2 回目の中間解析（追跡調査期間の中央値は本剤群で 23.3 ヵ月、プラセボ群で 22.9 ヵ月）では、1 回目の中間解析（データカットオフ日：2014 年 10 月 30 日）と同様に、OS データは不十分であったが、認められたイベントは本剤群で 81 件、プラセボ群で 90 件であり、OS は本剤群の方が良好となる傾向が認められた（ハザード比＝0.868）。

○ 予後不良と考えられる 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。

・本剤群では死亡リスクがプラセボ群より 51%低下した（ハザード比＝0.487）（2 回目の中間解析）。

・PFS の延長により本剤を含むレジメンによるベネフィットが裏付けられた（21.4 ヵ月 vs 9.7 ヵ月、ハザード比＝0.596）（1 回目の中間解析）。

・PFS 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 vs 20.6 ヵ月）（1 回目の中間解析）。本剤を含むレジメンにより、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)、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 を上回る著明な治療上のベネフィットが認められた。

・PFS の中央値は本剤群で 21.4 ヵ月、プラセボ群で 9.7 ヵ月であった（1 回目の中間解析）。

・本剤群では PFS が 84%改善した（ハザード比＝0.543、p＝0.021）（1 回目の中間解析）。

・生存に関して好ましい傾向が認められた（ハザード比＝0.576）（2 回目の中間解析）

・全奏効率が高く（78.7% vs 59.7%、オッズ比＝2.47、p＝0.030）、奏効期間が長かった（20.5 ヵ月 vs 11.3 ヵ月）（1 回目の中間解析）。

・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とで同程度であった（21.4 ヵ月 vs 18.7 ヵ月）（1 回目の中間解析）。本剤を含むレジメンにより、高リスクの細胞遺伝学的異常が予後に及ぼす負の影響を克服できると考えられた。

○ 本剤を含むレジメンは ITT population 全体で有効であり、前治療に不応性であった患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、75 歳超の患者、病期が進行した患者など、一般的に予後不良となる部分集団を含む事前に規定した全部分集団で治療上のベネフィットが認められた。例えば、75 歳超の患者では、本剤群で 5 ヵ月以上の臨床的に意味の

あるPFSの延長が認められ（18.5ヵ月 vs 13.1ヵ月、ハザード比＝0.868）、無増悪期間の中央値は本剤群では推定できなかったのに対し、プラセボ群は15.7ヵ月であった（ハザード比＝0.796）（1回目の中間解析）。

○ 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るものであり、一部の患者での極端に大きい治療効果によるものではなかった。

○ C16004試験及びC16003試験により、3ラインを超える前治療歴を有する患者、PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）に不応性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、及び高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)又はt(4;14)〕を有する患者を含めたRRMM患者に対する本剤の臨床的ベネフィットについて、付加的な根拠が得られた。

○ C16010試験の日本人部分集団における有効性の成績（2回目の中間解析）（追跡調査期間の中央値は本剤群及びプラセボ群共に15.8ヵ月であり、全体の1回目の中間解析における追跡調査期間と同様）は以下のとおりであった。

- PFSの中央値は本剤群で17.0ヵ月、プラセボ群で18.7ヵ月であった（ハザード比＝1.323、95% CI：0.443, 3.954）。
- データカットオフ時点で、死亡は認められていない。
- 無増悪期間の中央値は本剤群で17.0ヵ月、プラセボ群で18.7ヵ月であった（ハザード比＝1.323）。
- 全奏効率は本剤群で75.0%、プラセボ群で90.5%であった。VGPR以上の奏効率は、本剤群で55.0%、プラセボ群で57.1%であった。
- 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PFSの中央値は本剤群で推定できず、プラセボ群で7.0ヵ月であった（ハザード比＝0.340）また、del(17)を有する患者におけるPFSの中央値は本剤群で推定できず、プラセボ群で4.6ヵ月であった（ハザード比＝0.440）。

2.7.3.7 参考文献

[1] Chauhan D, Tian Z, Zhou B, Kuhn D, Orlowski R, Raje N, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. Clin Cancer Res 2011;17(16):5311-21.

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

[3] Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wasch R, Spencer A, Patriarca F, et al. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. Leuk Lymphoma 2010;51(8):1424-43.

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

[5] Kumar SK, Flinn I, Noga SJ, Hari P, Rifkin R, Callander N, et al. Bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide combination for newly diagnosed multiple myeloma: phase 1 results from the multicenter EVOLUTION study. Leukemia 2010;24(7):1350-6.

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

[7] Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v155-7.

[8] Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. Lancet Oncol 2014;15(13):1503-12.

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

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

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

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

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

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

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

[16] Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol 2011;87(4):330-7.

[17] Bauer K, Rancea M, Schmidtke B, Kluge S, Monsef I, Hubel K, et al. Thirteenth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group--focus on multiple myeloma. J Natl Cancer Inst 2011;103(17):E1-19.

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

[19] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012;26(1):149-57.

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

[21] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23(1):3-9.

[22] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23(15):3412-20.

[23] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009;23(12):2210-21.

[24] Klein U, Jauch A, Hielscher T, Hillengass J, Raab MS, Seckinger A, et al. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone. Cancer 2011;117(10):2136-44.

[25] Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010;116(21):abstr 40.

[26] Neben K, Jauch A, Bertsch U, Heiss C, Hielscher T, Seckinger A, et al. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Haematologica 2010;95(7):1150-7.

目次

略号一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2 全体の曝露状況 17
2.7.4.1.3 患者背景 23
2.7.4.2 有害事象 26
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 96
2.7.4.3 臨床検査値の評価 96
2.7.4.3.1 血液学的検査 96
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 98
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 100
2.7.4.4.1 ピボタル C16010 試験におけるバイタルサイン 100
2.7.4.4.2 臨床試験における心電図検査の結果 101
2.7.4.4.3 非臨床データ 101
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 101
2.7.4.5.1 内因性要因 102
2.7.4.5.2 外因性要因 115
2.7.4.5.3 薬物相互作用 117
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 117
2.7.4.5.5 過量投与 118
2.7.4.5.6 薬物乱用 121
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 121
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 121
2.7.4.5.9 有害作用の用量ー反応情報の解析 121
2.7.4.6 C16010 試験の 2 回目中間解析結果 122
2.7.4.6.1 安全性解析対象集団における安全性成績 122
2.7.4.6.2 日本人部分集団における安全性成績（2 回目の中間解析） 130
2.7.4.7 市販後データ 149
2.7.4.8 参考文献 150
2.7.4.9 付録 153
2.7.4.9.1 本剤の経口投与試験の概要 153
2.7.4.9.2 本剤の静脈内投与試験の概要 163
2.7.4.9.3 特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象に該当する基本語の定義 .. 164

表

表 2.7.4.1-1　本剤の経口投与試験の概要 9
表 2.7.4.1-2　本剤の静脈内投与試験の概要 11
表 2.7.4.1-3　併合解析集団 12
表 2.7.4.1-4　患者の内訳（C16010 試験：ITT population 及び Overall） 18
表 2.7.4.1-5　曝露状況（C16010 試験：safety population、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population 及び overall safety analysis population） 20
表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（C16010 試験：safety population、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population、及び overall safety analysis population） 30
表 2.7.4.2-2　Overall safety analysis population の 10%以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 10%以上の患者に認められた有害事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 32
表 2.7.4.2-3　Overall safety analysis population の 5 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 5 例以上に認められた Grade 3 の有害事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 34
表 2.7.4.2-4　Overall safety analysis population の 2 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 37
表 2.7.4.2-5　試験期間中の死亡の一覧（C16010 試験：safety population） 41
表 2.7.4.2-6　複数の患者で認められた死因（overall safety analysis population） 43
表 2.7.4.2-7　試験期間中の死亡の一覧 〔overall safety analysis population（C16010 試験を除く）〕 44
表 2.7.4.2-8　Overall safety analysis population の 1%以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 1%以上の患者に認められた重篤な有害事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 45
表 2.7.4.2-9　Overall safety analysis population の 2 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 48
表 2.7.4.2-10　臨床的に重要な有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 53
表 2.7.4.2-11　心不全関連事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 55
表 2.7.4.2-12　不整脈関連事象に関する概要（C16010 試験：safety population） 58
表 2.7.4.2-13　不整脈関連事象（overall safety analysis population） 60
表 2.7.4.2-14　心筋梗塞関連事象 （C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 61
表 2.7.4.2-15　発疹関連事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 64
表 2.7.4.2-16　悪心・嘔吐に関する概要（C16010 試験：safety population） 67

表 2.7.4.2-17　下痢に関する概要（C16010 試験：safety population） 70
表 2.7.4.2-18　血小板減少症関連事象（C16010 試験：safety population） 72
表 2.7.4.2-19　Grade 3 以上の好中球減少症関連事象が認められた患者における時間的関連性のある Grade 3 以上の感染症および寄生虫症　（C16010 試験：safety population） 75
表 2.7.4.2-20　好中球減少症関連事象　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 76
表 2.7.4.2-21　肝機能障害関連有害事象　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 79
表 2.7.4.2-22　潜在的な薬物性肝障害　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 81
表 2.7.4.2-23　末梢性ニューロパチー関連事象 83
表 2.7.4.2-24　脳症関連事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 86
表 2.7.4.2-25　腎機能障害関連事象　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 88
表 2.7.4.2-26　低血圧関連事象　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 90
表 2.7.4.2-27　12 サイクル以上の投与を完了した患者における有害事象（サイクル期間別）（C16010 試験：safety population） 94
表 2.7.4.2-28　C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群又は overall safety analysis population の 30%以上の患者に認められた器官別大分類別の事象　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 96
表 2.7.4.3-1　血液学的検査値異常（Grade 3 又は 4）　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 98
表 2.7.4.3-2　血液生化学的検査値異常（Grade 3 又は 4）（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 100
表 2.7.4.5-1　年齢別の有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 105
表 2.7.4.5-2　男女別の有害事象　（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 108
表 2.7.4.5-3　人種別の有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population） 112
表 2.7.4.5-4　過量投与の概要（C16010 試験、臨床データベース） 119
表 2.7.4.6-1　患者の内訳（C16010 試験：ITT population）（2 回目の中間解析） 122
表 2.7.4.6-2　曝露状況（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析） 123
表 2.7.4.6-3　有害事象の要約（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析） 125
表 2.7.4.6-4　本剤群又はプラセボ群の 10%以上の患者に認められた有害事象（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析） 126

表 2.7.4.6-5　1 回目の中間解析以降に認められた試験期間中の死亡の一覧 （C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析） 128
表 2.7.4.6-6　臨床的に重要な有害事象（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析） 129
表 2.7.4.6-7　患者の内訳（C16010 試験：ITT population、日本人部分集団） 131
表 2.7.4.6-8　曝露状況（C16010 試験：safety population、日本人部分集団） 132
表 2.7.4.6-9　有害事象の要約（C16010 試験：safety population、日本人部分集団及び全集団） 135
表 2.7.4.6-10　全体で 5 例以上に認められた主な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団） 136
表 2.7.4.6-11　全集団と日本人部分集団で本剤群の発現率の差が 10%以上である有害事象（C16010 試験：safety population） 137
表 2.7.4.6-12　全体で 3 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団） 139
表 2.7.4.6-13　本剤群の全集団と日本人部分集団で 5%以上の差がある Grade 3 以上の有害事象（C16010 試験：safety population） 139
表 2.7.4.6-14　重篤な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団） 141
表 2.7.4.6-15　試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象 （C16010 試験：safety population、日本人部分集団） 142
表 2.7.4.6-16　臨床的に重要な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団） 145
表 2.7.4.6-17　12 サイクル以上の投与を完了した患者における有害事象（サイクル期間別）（日本人部分集団） 147
表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要 154
表 2.7.4.9-2　イキサゾミブ（静脈内投与）の臨床試験の概要 163
表 2.7.4.9-3　特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象に該当する基本語の定義 164

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）
AL amyloidosis	systemic light-chain amyloidosis	軽鎖アミロイドーシス
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplant	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	body surface area	体表面積
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	医科学国際組織委員会
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
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
IRT	Interdisciplinary Review Team	–
ITT	intent-to-treat	–
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LenDex	combination with lenalidomide and dexamethasone	レナリドミドとデキサメタゾンの併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MP	melphalan and prednisone	メルファランと prednisone
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NDMM	newly diagnosed multiple myeloma	初発の多発性骨髄腫
NEC	not elsewhere classified	他に分類されない
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
PSMB1	Proteasome subunit beta type-1 polymorphic biomarker	–
QTcB	heart rate corrected QT interval (Bazett's method)	心拍数補正した QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	heart rate corrected QT interval (Fridericia's method)	心拍数補正した QT 間隔（Fridericia 法）
RRMM	relapsed and/or refractory multiple myeloma	再発又は難治性の多発性骨髄腫

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）
SCT	stem cell transplant	幹細胞移植
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VGPR	very good partial response	最良部分奏効

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的安全性の概要では、本剤の経口製剤の臨床開発プログラムで得られた安全性データを併合して示した。この臨床的安全性の概要は、主要なランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験(C16010 試験)における本剤群とプラセボ群の比較及び overall safety analysis population（本剤を経口投与された 990 例）を中心に記述している。2.7.4.1.1.3 項に記載したその他の解析対象集団については、5.3.5.3-2 で記述した。

臨床的安全性の概要では C16010 試験の 1 回目の中間解析データカットオフ時点の 2014 年 10 月 30 日までの結果を記述した後に、C16010 試験の 2 回目の中間解析データカットオフ時点の 2015 年 7 月 12 日までの結果を別項に記述した（2.7.4.6.1）。日本人部分集団の安全性については、2 回目の中間解析の結果に基づき評価を行うこととし、別項として記述した（2.7.4.6.2）。

本剤の臨床開発プログラムでは、経口投与（18 試験、表 2.7.4.1-1）及び静脈内投与（2 試験、表 2.7.4.1-2）の 2 つの投与経路を評価した。本剤の臨床試験に登録され、本申請で報告する安全性データの対象となった患者の総数(経口投与又は静脈内投与)は、1,622 例である。その内訳は、経口投与試験に登録され本剤の投与を受けた患者（overall safety analysis population）が 990 例、静脈内投与試験に登録された患者が 146 例、死亡及び重篤な有害事象の一覧に含めたが、overall safety analysis population には併合しなかった経口投与試験に登録された患者が 486 例であった。一方、C16016 試験〔マスバランス、薬物動態（PK）、代謝及び排泄を評価するため、[^{14}C]イキサゾミブの放射標識経口液剤を使用〕に登録した 5 例のデータカットオフ時点での安全性データについては、放射性成分（^{14}C 標識イキサゾミブ）の影響を考慮し、この臨床的安全性の概要への併合及び記載はせず、治験総括報告書及び 2.7.6.9 に要約した。

Overall safety analysis population に含めた 990 例のうち、360 例は第 3 相二重盲検比較試験（ピボタル試験）である C16010 試験において本剤とレナリドミド及びデキサメタゾン（LenDex）が投与された。なお、C16010 試験の対照群でプラセボ＋LenDex を投与された 360 例は、C16010 試験の安全性の検討に用いる本安全性解析の対象としたが、overall safety analysis population には含めていない。Overall safety analysis population には併合せず、死亡及び重篤な有害事象の一覧にのみに含めた患者 486 例（2014 年 10 月 2 日のカットオフ時点）の内訳は、実施中の第 3 相二重盲検比較試験である C16014 試験の[redacted]例、C16019 試験の[redacted]例、C16010 試験の中国継続試験の[redacted]例及び医師主導臨床試験 14 試験の[redacted]例である。

本剤の経口投与試験では、単独療法又は他剤との併用療法で週 1 回投与（28 日サイクルの 1、8、15 日目に本剤を投与）〔13 試験（C16004 試験、C16005 試験、C16007 試験、C16009 試験、C16010 試験、C16011 試験、C16013 試験、C16015 試験、C16016 試験、C16017 試験、C16018 試験、C16020 試験及び TB-MC010034 試験）〕と週 2 回投与（21 日サイクルの 1、4、8、11 日目に本剤を投与）〔2 試験（C16003 試験及び C16008 試験）〕を採用した。C16006 試験は週 1 回又は 2 回投与を採用した。単剤で本剤を静脈内投与された 146 例から得られた安全性データについては、投与経路が異なるため、overall safety analysis population とは別に集計した。静脈内投与試験 2 試験は完了しており、結果は 2.7.6.11、2.7.6.12 及びそれぞれの

治験総括報告書（C16001 試験　総括報告書及び C16002 試験　総括報告書）に記載した。[redacted]

本剤の経口投与試験及び静脈内投与試験の一覧を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示した。また、個々の試験の概要を表 2.7.4.9-1、表 2.7.4.9-2 及び 2.7.6 に記載した。

表 2.7.4.1-1　本剤の経口投与試験の概要

対象疾患		試験番号	安全性解析対象例数[a]	相 投与スケジュール（併用薬等）	登録状況[a]	安全性の併合解析	M2.7.6 添付資料番号 （資料区分）
多発性骨髄腫	初発	C16005	65	第 1/2 相 週 1 回投与 （LenDex 併用）	終了	併合	2.7.6.4 5.3.5.2-5 （評価資料）
		C16008	64	第 1/2 相 週 2 回投与 （LenDex 併用）	終了	併合	2.7.6.14 5.3.5.2-7 （参考資料）
		C16006	61	第 1/2 相 週 1 回又は 2 回投与（MP 併用）	終了	併合	-
		C16014	[redacted]	第 3 相 週 1 回投与 （本剤+LenDex 併用とプラセボ＋LenDex 併用の比較）	登録中	死亡及び SAE のみ集計[b]	-
		C16019	[redacted]	第 3 相 週 1 回投与 ASCT 後の維持療法（プラセボ対照比較）	登録中	死亡及び SAE のみ集計[b]	-
	初発又は再発・難治性	C16020	[redacted]	第 2 相 週 1 回投与 （CD 併用）	登録中	併合	-
	再発・難治性	C16003	60	第 1 相 週 2 回投与	終了	併合	2.7.6.2 5.3.5.2-3 （評価資料）
		C16004	60	第 1 相 週 1 回投与	終了	併合	2.7.6.3 5.3.5.2-4 （評価資料）
		C16010[c]	本剤群：360 プラセボ群：360	第 3 相 週 1 回投与 （LenDex 併用とプラセボ＋LenDex 併用との比較）	終了	併合	2.7.6.5 5.3.5.1-1 （評価資料）
		C16010[c] China Continuation	[redacted]	第 3 相 週 1 回投与 （本剤+LenDex 併用とプラセボ＋LenDex 併用の比較）	登録中	死亡及び SAE のみ集計[b]	-

略語：ASCT：自家造血幹細胞移植、CD：シクロホスファミドとデキサメタゾンの併用、Dex：デキサメタゾン、LenDex：レナリドミドとデキサメタゾンの併用、MP：メルファランと prednisone の併用、SAE：重篤な有害事象

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

b 死亡及び重篤な有害事象の一覧を作成（安全性の併合解析には含めない）

c C16010 試験（国際共同試験）と C16010 中国継続試験には同じ試験番号が付されている。C16010 中国継続試験のデータベースと解析は、C16010 試験（国際共同試験）とは異なるものである。C16010 中国継続試験から得られたデータは、安全性の併合解析には含めていない。

d データカットオフ時点の C16016 試験の登録患者 4 例のデータは、経口液剤に放射性物質（[^{14}C]-ixazomib）が含まれているため、安全性の併合解析には含めていない。本試験から得られた安全性データは総括報告書に記載している。

表 2.7.4.1-1　本剤の経口投与試験の概要（続き）

対象疾患		試験番号	安全性解析対象例数[a]	相 投与スケジュール（併用薬等）	登録状況[a]	安全性の併合解析	M2.7.6 添付資料番号 （資料区分）
多発性骨髄腫	再発・難治性	C16013	43	第 1 相 アジア人患者を対象に週 1 回投与（LenDex 併用）	終了	併合	2.7.6.6 5.3.3.3-1 （評価資料）
		TB-MC010034	14	第 1 相 日本人患者を対象に週 1 回投与（単剤又は LenDex 併用）	終了	併合	2.7.6.1 5.3.3.3-4 （評価資料）
		C16015	30	第 1 相 腎機能障害患者を対象に週 1 回投与（Dex 併用）	登録中	併合	2.7.6.8 5.3.3.3-2 （評価資料）
AL アミロイドーシス		C16007	27	第 1 相 週 1 回投与	終了	併合	2.7.6.13 5.3.5.2-6 （参考資料）
		C16011	[redacted]	第 3 相 週 1 回投与（本剤+Dex 併用と医師の選択する治療法との比較）	登録中	併合	-
固形がん	進行性固形がん	C16009	91	第 1 相 （薬物間相互作用、食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティの評価）	登録中	併合	2.7.6.7 5.3.1.1-1 （評価資料）
		C16016	4	第 1 相 （マスバランス、薬物動態、代謝及び排泄の評価）	登録中	含めず[d]	2.7.6.9 5.3.2.3-1 （評価資料）
		C16018	41	第 1 相 肝機能障害患者を対象に週 1 回投与	登録中	併合	2.7.6.10 5.3.3.3-3 （評価資料）
リンパ腫	進行性濾胞性リンパ腫	C16017	[redacted]	第 2 相 週 1 回投与	登録中	併合	-

略語：ASCT：自家造血幹細胞移植、CD：シクロホスファミドとデキサメタゾンの併用、Dex：デキサメタゾン、LenDex：レナリドミドとデキサメタゾンの併用、MP：メルファランと prednisone の併用、SAE：重篤な有害事象

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

b 死亡及び重篤な有害事象の一覧を作成（安全性の併合解析には含めない）

c C16010 試験（国際共同試験）と C16010 中国継続試験には同じ試験番号が付されている。C16010 中国継続試験のデータベースと解析は、C16010 試験（国際共同試験）とは異なるものである。C16010 中国継続試験から得られたデータは、安全性の併合解析には含めていない。

d データカットオフ時点の C16016 試験の登録患者 4 例のデータは、経口液剤に放射性物質（[^{14}C]-ixazomib）が含まれているため、安全性の併合解析には含めていない。本試験から得られた安全性データは総括報告書に記載している。

表 2.7.4.1-2　本剤の静脈内投与試験の概要

対象疾患	試験番号	安全性解析対象例数	相 投与スケジュール	登録状況	安全性の併合解析	添付資料番号 （資料区分）
進行性リンパ腫	C16002	30	第 1 相 週 1 回投与	終了	静脈内投与試験のみを併合	2.7.6.12 5.3.5.2-2 （参考資料）
進行性固形がん	C16001	116	第 1 相 週 2 回投与			2.7.6.11 5.3.5.2-1 （参考資料）

2.7.4.1.1.1 C16010 試験（第 3 相ピボタル試験）

本申請における主要な試験は、第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験である C16010 試験である。この試験は再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者 722 例を対象として実施し、本剤と LenDex を経口投与する群（本剤群、360 例）とプラセボ＋LenDex を経口投与する群（プラセボ群、362 例）のいずれかに 1：1 の割合でランダム化した。

患者は前治療数（1 vs 2 又は 3）、プロテアソーム阻害剤（PI）投与歴（有り vs 無し）、スクリーニング時の International Staging System 病期分類（stage I 又は II vs stage III）で層別してランダム化した。Safety population では、本剤を経口投与された患者は本剤群に含め、本剤を経口投与されずに LenDex を投与された患者はプラセボ群に含めた。本試験の safety population は各群 360 例であった。

抗腫瘍効果は、治験責任医師の他に、試験治療の割付及び治験責任医師の判定について盲検化された上で独立評価委員会も評価した。奏効の評価は、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）の基準に従って、病勢の進行（PD）が認められるまで 1 サイクル（約 4 週間）ごとに行った。PD が認められた後は、該当する患者全員の生存（死亡又は試験中止まで）を 12 週間ごとに追跡した。

PD 又は忍容不能な毒性が発現するまで投与を継続した。試験治療の最終投与から約 30 日後に投与終了の評価を行い、その他の追跡調査項目に関して調査を継続した。

安全性及び忍容性は、投与期間中及び試験治療の最終投与から 30 日後まで有害事象、骨関連事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、身体検査、妊娠検査及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status をモニタリングすることにより評価した。次治療及び新規の原発性悪性腫瘍に対する追跡評価についても情報を収集した。

非盲検下の独立データモニタリング委員会（IDMC）は、抗腫瘍効果の評価に加え、試験の実施状況と患者の安全性をモニタリングした。

2.7.4.1.1.2 Overall safety analysis population

Overall safety analysis population は、C16003 試験、C16004 試験、C16005 試験、C16006 試験、C16007 試験、C16008 試験、C16009 試験、C16010 試験、C16011 試験、C16013 試験、C16015 試験、C16017 試験、C16018 試験、C16020 試験又は TB-MC010034 試験に登録され、本剤を経口投与された全ての患者（患者集団を問わず、単独療法又は他の化学療法レジメンとの併用で本剤を投与された患者）とした。本併合解析集団における試験の多くは第 1 相用量漸増試験であり、その多くには最大耐量（MTD）での拡大コホート若しくは第 2 相パート、又は初回投与サイクルに基づく臨床薬理評価項目を設定した試験が含まれている（表

2.7.4.1-1)。この overall safety analysis population には990例が含まれ、そのうち360例はC16010試験（データカットオフ日：2014年10月30日）で、630例は実施中の試験（データカットオフ日：2014年10月2日）及び完了した試験（各試験でのデータベース固定日）で本剤を含むレジメンを投与された。

2.7.4.1.1.3 その他の併合解析

Overall safety analysis population に加えて、複数の併合解析集団を検討した（表2.7.4.1-3）。

表2.7.4.1-3　併合解析集団

	Number of Subjects（%[a]）
Overall safety analysis population	990
Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) analysis population	572 (58)
RRMM (single agent) analysis population	127 (13)
RRMM (single agent, weekly) analysis population	67 (7)
Ixazomib + LenDex analysis population	539 (54)
Ixazomib + LenDex (RRMM) analysis population	410 (41)
Ixazomib + LenDex (weekly) analysis population	475 (48)
Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population	460 (46)
Intravenous (IV) analysis population	146

Studies C16001/2/3/4/5/6/7/8/9/10/11/13/15/17/18/20/TB-MC010034 are included. The overall safety analysis population was cut on 02Oct2014 except C16010. For C16010, the data cut was cut on 30Oct2014.
a Percentages are based on the number of patients in overall safety analysis populations.
Source: 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.1.1

- RRMM analysis population：単独療法又は他の化学療法レジメンとの併用で本剤を経口投与された全てのRRMM患者〔C16003試験、C16004試験、C16010試験（本剤群）、C16013試験、C16015試験、C16020試験（RRMM群）及びTB-MC010034試験、572例〕。
- RRMM (single-agent) analysis population：週1回又は週2回の投与スケジュールで本剤を単独で経口投与された全てのRRMM患者〔C16003試験、C16004試験及びTB-MC010034試験（単独投与コホート）、127例〕。
- RRMM (single-agent, weekly) analysis population：週1回の投与スケジュールで本剤を単独で経口投与された全てのRRMM患者〔C16004試験及びTB-MC010034試験（単独投与コホート）、67例〕。
- Ixazomib + LenDex analysis population：患者集団〔RRMM又は初発の多発性骨髄腫（NDMM）の患者集団〕及び投与スケジュールを問わず、LenDexとの併用で本剤を経口投与された全てのRRMM及びNDMM患者〔C16005試験、C16008試験、C16010試験（本剤群）、C16013試験及びTB-MC010034試験（併用コホート）、539例〕。
- Ixazomib + LenDex (RRMM) analysis population：週1回の投与スケジュールで本剤＋LenDexを経口投与された全てのRRMM患者〔C16010試験（本剤群）、C16013試験及びTB-MC010034試験（併用コホート）、410例〕。
- Ixazomib + LenDex (weekly) analysis population：週1回の投与スケジュールで本剤＋LenDexを経口投与された全てのRRMM及びNDMM患者〔C16005試験、C16010試験（本剤群）、C16013試験及びTB-MC010034試験（併用コホート）、475例〕。

・Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population：週 1 回の投与スケジュールで本剤 4 mg＋LenDex を経口投与された全ての RRMM 及び NDMM 患者〔C16005 試験（第 2 相パートのみ）、C16010 試験（本剤群）、C16013 試験及び TB-MC010034 試験（併用コホート）、460 例〕。

これらの解析対象集団について、5.3.5.3-2 Appendix 8.6 に記載した。

上記の併合解析集団では、本申請の効能・効果に関連する、本剤の用法・用量、疾患特性、併用レジメン、及び試験デザインの特徴に基づいて患者を併合した。これらの併合解析集団で得られた安全性に関する知見は、概ね overall safety analysis population の結果と一致していたが、RRMM (single-agent) analysis population のみ結果が一致しなかった。この原因は本剤が併用療法でなく単独療法として使用されたこと、並びに用量及び投与頻度が C16010 試験及び本申請の用法・用量と異なっていたためと考えられた。これらの結果の詳細は 5.3.5.3-2 に記載した。なお、本剤 4 mg＋LenDex 併用は C16010 試験で検討した用法・用量であり、市販用として申請する用法・用量であることから、この臨床的安全性の概要の曝露状況（2.7.4.1.2.2）及び有害事象の全体的要約（2.7.4.2.1）については、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population のデータも示した。

2.7.4.1.1.4 併合安全性解析には含めないが重篤な有害事象及び死亡一覧には含める試験

実施中の第 3 相二重盲検比較試験 2 試験（C16014 試験及び C16019 試験）、二重盲検下で実施中の C16010 試験の中国継続試験、及び医師主導臨床試験 14 試験（5.3.5.3-2 Appendix 表 8.c を参照）については、一部のデータ（重篤な有害事象及び死亡のみとし、必要に応じて盲検下の治療情報を含む）を全体的な安全性の要約に利用している。

2014 年 10 月 2 日のデータカットオフ時点で 486 例が登録された〔C16014 試験 [redacted]例）、C16019 試験 [redacted]例）、C16010 試験の中国継続試験 [redacted]例）、及び医師主導臨床試験 14 試験 [redacted]例）〕。

2.7.4.1.1.5 本剤の静脈内投与試験

進行性固形がん及び進行性リンパ腫患者を対象とする静脈内投与試験 2 試験は完了しており（表 2.7.4.1-2）、結果はそれぞれの総括報告書に示した。静脈内投与試験では、計 146 例に本剤が投与された。

進行性固形がん患者（C16001 試験）及び進行性リンパ腫患者（C16002 試験）を対象として本剤を単独投与する第 1 相静脈内投与試験で得られたデータは、経口投与試験のデータとは併合しないが、2 試験を別途併合し、安全性解析の対象とした。この併合解析から得られた安全性所見は予測可能なものであったため、本モジュールでは結果は記載せずデータを 5.3.5.3-2 Appendix 8.6 に示した。

本剤の静脈内注射剤を用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.9-2 及び 2.7.6 に示した。

2.7.4.1.1.6 本剤の経口投与試験

本安全性概要に含めた本剤の第 1 相、第 2 相及び第 3 相経口投与試験の概要を表 2.7.4.9-1 及び 2.7.6 に示した。

2.7.4.1.1.7 安全性評価の概要

この臨床的安全性の概要に記載した安全性パラメータは以下のとおりである。

・有害事象（試験期間中の死亡、有害事象による投与中止及び重篤な有害事象を含む）
治験薬投与後に発現した有害事象は治験薬の初回投与時から治療終了時又は治験薬の最終投与（単剤又は併用投与）30 日後までの間に発現した有害事象と定義した。
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 16.0 版に従い、器官別大分類、高位語及び基本語にコード化した。また、有害事象の重症度（Grade）は有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に従い評価した。ただし、C16001、C16002、C16003 及び C16004 試験では CTCAE 第 3.0 版に従った。

・特に注目すべき有害事象（新規の原発性悪性腫瘍）及び臨床的に重要な有害事象（心不全、不整脈、心筋梗塞、発疹、悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症、好中球減少症、肝機能障害、末梢性ニューロパチー、脳症、腎機能障害及び低血圧）

・安全性に関する臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）

・C16010 試験での心電図所見

その他の関連する臨床及び非臨床データ（動物試験及びヒトでの薬物相互作用試験で得られた所見を含む）も示した。

2.7.4.1.1.8 統計手法

併合集団における安全性に関する集計及び解析の詳細は、統計解析計画書に記載した（5.3.5.3-2 Appendix 8.5）。

C16010 試験の安全性に関する解析は、安全性の併合解析（overall safety analysis population など）と同様であったが、投与中止に至った有害事象のみ扱いが異なっている。安全性の併合解析（overall safety analysis population など）では、試験治療全てを中止した場合に、その事象を試験治療の投与中止に至った有害事象として取り扱った。C16010 試験では、試験治療 3 剤中 1 剤以上中止した場合に、その事象を試験治療の投与中止に至った有害事象として取り扱った。さらに、安全性の併合解析に組み入れられた実施中の一部の試験において、各実施医療機関での臨床検査値の単位換算の問題により極端に大きな値が生じた。そのため、極端な外れ値を除外するために、99 パーセンタイルの 5 倍を超える値は、パラメータ算出（最小値、最大値、最終評価値など）及び要約から除外した。

（1）データの併合及び解析

安全性の併合解析には overall safety analysis population を用いた。この集団には、本剤を経口投与（単独又は併用投与）された全ての患者が含まれ、各患者が実際に受けた治療別に解析した。

本剤を静脈内投与された 2 試験（C16001 試験及び C16002 試験）で得られた安全性データは、別途解析し、overall safety analysis population には含めなかった。

（2）解析に関する全般的な定義

投与サイクルは試験ごとに定義した。

全てのデータを、規定された時点に基づいて分類し、許容範囲は各試験の定義と同一とした。

欠測データ及び不完全なデータは、安全性の併合解析の統計解析計画書（5.3.5.3-2 Appendix 8.5）に従って処理した。

（3）解析対象集団及びその部分集団

1）解析対象集団

解析対象集団に関する記述は2.7.4.1.1.2項及び2.7.4.1.1.3項に示した。なお、C16010試験の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。

2）部分集団解析

内因性要因としての患者背景及び疾患特性として、以下を用いてoverall safety analysis populationを解析した。

・年齢（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）
・性別（男性vs女性）
・人種（白人、アジア人、その他）
・ベースラインのCrCL（60 mL/min以下vs 60 mL/min超）に基づく腎機能
・ベースラインのALT又はAST（ULN以上vs ULN未満）に基づく肝機能
・ECOG performance status（0又は1 vs 2）。

また、外因性要因としての患者背景及び疾患特性として、以下を用いてoverall safety analysis populationを解析した。

・地域（北米、欧州、アジア、その他）
・欧米諸国又は欧米諸国以外

さらに、RRMM analysis populationについて前治療数を要約した。

（4）解析の方法

群間比較を行うように試験をデザインしなかったことと、統計学的に多重比較の問題が懸念されたことから、基本的に、有害事象の発現率を投与群間で比較する統計的推論又は検定は行わなかった。

安全性評価の項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図などとした。

1）患者の内訳

Overall safety analysis populationについて、全患者の内訳を示した。ランダム化／試験登録された患者数、治験実施計画書に規定された治療を受けた患者数及び安全性追跡調査に参加した患者数を要約に含めた。治験実施計画書に規定された試験治療の中止及び試験の中止に関する理由も要約した。

2）曝露状況

Overall safety analysis population について、日単位及び週単位の曝露状況、平均用量、累積用量及び投与サイクル数に関する要約統計量を示した。治験薬の投与サイクル数の分布（1～6、7～12、13～18、19～24、25～30、31～36 及び 37 以上）及び日単位の総曝露状況も集計した。投与変更は、試験治療中 1 剤以上の減量、投与又はサイクルの延期、休薬及び中止とした。

3）試験対象集団の患者背景

Overall safety analysis population について、以下の患者背景が得られた場合は集計した：部分集団の定義（2.7.4.1.1.8（3））に含めたカテゴリー、ECOG performance status、骨髄腫の種類、血清中 M 蛋白、尿中 M 蛋白、β_2-ミクログロブリン値のカテゴリー（2.5 mg/L 未満、2.5～5.5 mg/L、5.5 mg/L 超）、血清クレアチニン値（2 mg/dL 以下、2 mg/dL 超）、CrCL 値のカテゴリー（20 mL/min 以下、21～30 mL/min、31～60 mL/min、60 mL/min 超）、血清アルブミン値のカテゴリー（3.5 g/dL 未満、3.5 g/dL 以上）、補正カルシウム値、ベースライン時の溶骨性病変の所見、及びベースライン時の形質細胞腫の所見。

(5) 安全性解析：有害事象

有害事象の発現率を以下のカテゴリー別に要約した表を提示した：全ての有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験治療との関連性が否定できない有害事象、試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象、試験治療の中止に至った有害事象及び試験期間中の死亡。Overall safety analysis population 内の部分集団についても、必要に応じて要約表を作成した。全ての有害事象の発現率は、サイクル別（サイクル 0～1、サイクル 2～6、サイクル 7～12、サイクル 13～18、サイクル 19～24、サイクル 25 以降）でも作成した。なお、薬剤を併用投与する場合の「試験治療との関連性が否定できない」とは、併用レジメンに含まれるいずれかの薬剤との関連性が否定できないことを意味し、特に本剤との関連性が否定できないことを意味するものではない。

1）器官別大分類別、高位語別及び基本語別の有害事象

MedDRA の器官別大分類、高位語及び基本語に従い、overall safety analysis population について発現した有害事象を以下のカテゴリーを含めて集計した：有害事象、試験治療との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象（Grade 3 と Grade 4 を分けた集計を含む）、試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象（Grade 3 と Grade 4 を分けた集計を含む）、試験治療の中止に至った有害事象、重篤な有害事象、及び試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象。

2）主な有害事象

全ての有害事象の発現率の要約は、各器官別大分類内での基本語別及び基本語の発現率順で示した。主な有害事象（全患者の 10%以上）、主な重篤な有害事象（全患者の 5%以上）、及び主な試験治療の中止に至った有害事象（全患者の 5%以上）について示した。

3）Grade 別の有害事象

全ての有害事象及び重篤な有害事象を各器官別大分類内（基本語別）の最悪 Grade（全 Grade、1、2、3、4 及び 5）ごとに要約した。

4）試験治療との関連性が否定できない有害事象

試験治療との関連性が否定できない有害事象とは、治験薬又は試験治療と有害事象との間に合理的な関連性が認められた有害事象と定義した。有害事象と治験薬又は試験治療との関連性は、治験責任医師が判定し、症例報告書に記録した。試験治療との関連性が否定できない有害事象及び重篤な有害事象を器官別大分類、高位語及び基本語別に要約した。試験治療との関連性が否定できない主な（全患者の 10%以上）有害事象及び重篤な有害事象を、各器官別大分類内での基本語別及び基本語の発現率順に要約した。

5）死亡

試験期間中の死亡とは、試験治療の最終投与後 30 日以内に認められた死亡と定義した。Overall safety analysis population について試験期間中及び追跡調査期間中に認められた全ての死亡とその死因を要約した。また、最終投与後 30 日以内の死亡（死因は問わない）の発現率、及び試験治療との関連性が否定できない有害事象による死亡の発現率も集計した。患者別に集計した全ての死亡（試験期間中及び追跡調査期間中の死亡）の一覧を示した。

6）臨床的に重要な有害事象

Overall safety analysis population について、臨床的に重要な有害事象の解析を実施した。Overall safety analysis population における臨床的に重要な有害事象の発現率について、臨床的に重要な有害事象の各カテゴリー内で基本語別、Grade 別（全て vs Grade 3 以上、Grade 4 以上）及び重篤／非重篤に要約した表を示した。

（6）安全性解析：臨床検査値

血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット、好中球数、リンパ球数、血小板数、白血球数）及び血液生化学的検査（血中尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、尿酸、LDH、アルブミン、ALP、AST、ALT、血糖、Ca、Na、K、Cl、CO_2、Mg 及び P）について解析した。

2.7.4.1.2 全体の曝露状況

本項は C16010 試験については 1 回目の中間解析を示している。2 回目の中間解析の患者の内訳及び曝露状況は 2.7.6.5 及び 2.7.4.6 に記載した。

2.7.4.1.2.1 患者の内訳

（1）C16010 試験における患者の内訳

C16010 試験の 722 例のうち、360 例が本剤群に、362 例がプラセボ群にランダム化された。本剤群の 2 例は、試験治療を一切受けなかったため〔患者番号　10-MM*（同意撤回）及び患者番号　10-NN*（試験治療開始前の重篤な有害事象）〕、safety population から除外した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

プラセボ群の2例（患者番号　10-00*及び患者番号　10-PP*）には投与期間中の数サイクルで本剤群用のキットが誤って配付され、患者番号　10-00*はサイクル1～9でプラセボ、サイクル10で本剤、サイクル11で再びプラセボを服用し、患者番号　10-PP*はサイクル1及び2で本剤、サイクル3～17でプラセボを服用した（C16010試験　総括報告書　一覧16.2.5.1B）。これらの2例は、プラセボ群のsafety populationから除外し、本剤群の安全性解析対象に含めたため、各群のsafety populationは360例ずつとなった。

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%）及びプラセボ群188例（52%）〕が試験治療の投与を継続し、335例〔本剤群161例（45%）及びプラセボ群174例（48%）〕が試験治療を中止した。主な試験治療の中止理由は、PD〔本剤群84例（23%）及びプラセボ群106例（29%）〕と有害事象〔本剤群46例（13%）及びプラセボ群39例（11%）〕であった（表2.7.4.1-4）。

また、計37例（本剤群20例及びプラセボ群17例）が「その他」の理由により投与を中止した。これら37例の中止理由の内訳は、26例が同意撤回（うち25例は追跡調査への参加に同意）、5例が造血幹細胞移植を受けるため、2例が患者及び医師の判断（全般的健康状態の悪化など）、2例は各実施医療機関の基準に基づくPD診断、1例は多発性骨髄腫に対する別のレジメンを開始するため、もう1例は試験治療開始前の重篤な有害事象により試験治療を1回も受けなかった（C16010試験　総括報告書　一覧16.2.1.1）。

表2.7.4.1-4　患者の内訳（C16010試験：ITT population及びOverall）

	Study C16010		Overall[a]
Parameter	Placebo+LenDex N=362	Ixazomib+LenDex N=360	N=1018
Discontinued study treatment	174 (48)	161 (45)	643 (63)
Primary reason off study treatment			
Adverse event	39 (11)	46 (13)	121 (12)
Progressive disease	106 (29)	84 (23)	337 (33)
Withdrawal by patient	11 (3)	9 (3)	53 (5)
Initiation of ASCT	not applicable	not applicable	45 (4)
Protocol violation	1 (<1)	0	1 (<1)
Symptomatic deterioration	not applicable	not applicable	10 (<1)
Lost to follow-up	0	2 (<1)	2 (<1)
Other	17 (5)	20 (6)	74 (7)
Ongoing on treatment	188 (52)	199 (55)	375 (37)

Source: C16010 Table 14.1.1.1 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.1.2A.

Abbreviations: ASCT=autologous stem cell transplant; LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034. For Study C16010, only patients from the ixazomib regimen were included. Because disposition data are blinded in Study C16011, disposition data for the overall include 990 patients who received at least 1 dose of oral ixazomib and 28 patients who received the control in Study C16011.

（2）Overall safety analysis populationにおける患者の内訳

C16011試験では患者の内訳に関するデータが盲検化されていることから、本項では本剤を経口投与された990例に加えて、C16011試験において対照薬剤（デキサメタゾン単独、デキサメタゾン＋アルキル化剤、又はデキサメタゾン＋IMiD）を投与された28例も含めた患者の内訳を示した（5.3.5.3-2 表18.1.1.1.2A）。安全性の併合解析のデータカットオフ日時点では、375例（37%）が本剤の投与を継続していた。主な試験治療の中止理由は、PD（33%）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

と有害事象（12%）であった。C16010 試験と overall safety analysis population の本剤群との間では、試験治療の主な中止理由は同様であった。

2.7.4.1.2.2 曝露状況

曝露状況を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5　曝露状況（C16010 試験：safety population、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population 及び overall safety analysis population）

	Study C16010						Ixazomib 4 mg(weekly) + LenDex Analysis Population[a] N=460	Overall SafetyAnalysis Population[b] N=990
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360				
	Placebo N=360	Lenalidomide N=360	Dexamethasone N=359	Ixazomib N=360	Lenalidomide N=359	Dexamethasone N=359	Ixazomib N=460	Ixazomib N=990
Overall treatment duration (days) of study drug								
Mean (std dev)	328.7 (171.35)	332.4 (171.66)	328.3 (171.93)	332.2 (179.57)	342.6 (178.75)	338.8 (177.28)	330.6 (205.39)	242.7 (237.40)
Median	334.0	337.0	335.0	340.5	350.0	346.0	323.0	174.5
Min, max	1, 696	2, 702	1, 703	1, 715	7, 718	1, 715	1, 1014	1, 1447
Number of treatment cycles[c]								
Mean (std dev)	12.0 (6.01)	12.0 (6.07)	11.9 (6.08)	12.0 (6.23)	12.2 (6.24)	12.2 (6.20)	12.0 (7.15)	9.2 (8.68)
Median	12.0	12.0	12.0	12.0	13.0	13.0	12.0	7.0
Min, max	1, 25	1, 25	1, 25	1, 26	1, 26	1, 26	1, 35	1, 69
Number of patients reaching treatment cycles, n (%)								
≥1	360 (100)	360 (100)	359 (100)	360 (100)	359 (100)	359 (100)	460 (100)	990 (100)
≥2	348 (97)	349 (97)	346 (96)	344 (96)	343 (95)	343 (95)	440 (96)	872 (88)
≥3	334 (93)	333 (93)	332 (92)	335 (93)	334 (93)	335 (93)	423 (92)	732 (74)
≥4	324 (90)	323 (90)	323 (90)	325 (90)	327 (91)	327 (91)	406 (88)	665 (67)
≥5	310 (86)	309 (86)	307 (85)	308 (86)	310 (86)	309 (86)	381 (83)	589 (59)
≥6	297 (83)	296 (82)	294 (82)	291 (81)	294 (82)	294 (82)	363 (79)	553 (56)
≥12	201 (56)	205 (57)	200 (56)	205 (57)	214 (59)	211 (59)	240 (52)	325 (33)
≥16	97 (27)	96 (27)	94 (26)	104 (29)	110 (31)	104 (29)	131 (28)	193 (19)
≥18	73 (20)	75 (21)	73 (20)	80 (22)	83 (23)	79 (22)	101 (22)	153 (15)
≥20	47 (13)	49 (14)	47 (13)	48 (13)	49 (14)	47 (13)	68 (15)	111 (11)

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

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

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

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

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

d Relative dose intensity is defined as: 100 * (Total amount of dose taken)/(Total prescribed dose of treated cycles), where total prescribed dose equals [dose prescribed at enrollment * number of prescribed doses per cycle * the number of treated cycles].

表 2.7.4.1-5　曝露状況（C16010 試験：safety population、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population 及び overall safety analysis population）（続き）

	Study C16010						Ixazomib 4 mg(weekly) + LenDex Analysis Population[a] N=460	Overall SafetyAnalysis Population[b] N=990
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360				
	Placebo N=360	Lenalidomide N=360	Dexamethasone N=359	Ixazomib N=360	Lenalidomide N=359	Dexamethasone N=359	Ixazomib N=460	Ixazomib N=990
Number of patients reaching treatment cycles, n (%)								
≥21	32 (9)	34 (9)	34 (9)	34 (9)	36 (10)	32 (9)	53 (12)	96 (10)
≥24	6 (2)	6 (2)	6 (2)	10 (3)	11 (3)	11 (3)	24 (5)	58 (6)
Relative dose intensity (%)[d]								
Mean (std dev)	94.9 (10.23)	87.8 (21.59)	86.4 (18.93)	93.1 (10.47)	84.7 (22.03)	84.3 (18.64)	92.43 (11.042)	88.59 (17.545)
Median	98.2	95.6	95.0	97.4	93.8	92.8	96.84	96.19
Min, max	33, 100	10, 206	24, 175	33, 100	14, 204	25, 130	33.3, 100.0	24.7, 300.0
Total amount of dose taken (mg)								
Mean (std dev)	138.5 (71.44)	5147.3 (3283.79)	1663.6 (932.93)	136.0 (73.21)	5099.4 (3201.66)	1653.4 (941.65)	134.2 (81.61)	101.7 (101.27)
Median	140.0	4740.0	1608.0	144.0	4850.0	1600.0	132.0	72.0
Min, max	4, 300	20, 12925	40, 4000	4, 308	70, 13350	40, 4080	4, 416	1, 1037
Total number of doses taken								
Mean (std dev)	35.1 (17.92)	243.6 (126.93)	46.0 (24.14)	35.0 (18.51)	245.7 (129.82)	46.5 (24.63)	34.7 (21.11)	27.9 (29.18)
Median	36.0	251.0	47.0	36.0	252.0	48.0	35.0	20.0
Min, max	1, 75	2, 522	1, 100	1, 78	3, 541	1, 127	1, 105	1, 272

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

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

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

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

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

d Relative dose intensity is defined as: 100 * (Total amount of dose taken)/(Total prescribed dose of treated cycles), where total prescribed dose equals [dose prescribed at enrollment * number of prescribed doses per cycle * the number of treated cycles].

（1）曝露状況：MLN9708

1）C16010 試験における本剤への曝露状況

本剤／プラセボの投与サイクル数の中央値は、本剤群で 12.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）及びプラセボ群で 12.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル）であった。本剤／プラセボを 18 サイクル以上投与された患者は本剤群で 80 例（22%）、プラセボ群で 73 例（20%）で、このうち 24 サイクル以上投与された患者は本剤群で 10 例（3%）、プラセボ群で 6 例（2%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.4A）。本剤／プラセボの投与サイクル数の最大値は、本剤群で 26 サイクル、プラセボ群で 25 サイクルであった。本剤／プラセボの相対用量強度の中央値は、本剤群で 97.4%（範囲：33～100%）、プラセボ群で 98.2%（範囲：33～100%）と、同程度であった。

2）Overall safety analysis population における本剤への曝露状況

Overall safety analysis population（990 例）において、本剤の投与（用法・用量を問わない）サイクル数の中央値は 7.0 サイクル（範囲：1～69 サイクル）であった（表 2.7.4.1-5）。本剤を 18 サイクル以上投与された患者は 153 例（15%）で、このうち本剤を 24 サイクル以上投与された患者は 58 例（6%）であった。本剤の投与サイクル数の最大値は 69 サイクル（約 4 年間）であった。本剤の相対用量強度の中央値は 96.19%（範囲：24.7～300.0%）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.5.2A）。

Overall safety analysis population の一部の患者が 20[redacted]年の本剤の開発プログラム開始時から投与を継続していたため、本解析対象集団の投与サイクル数の最大値は C16010 試験と比べて大きかった（C16010 試験への患者登録は 2012 年に開始）。

3）Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population における本剤への曝露状況

Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population で本剤 4 mg を経口投与された 460 例において、本剤の投与サイクル数の中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～35 サイクル）であった（表 2.7.4.1-5）。本剤を 18 サイクル以上投与された患者は 101 例（22%）であり、このうち本剤の投与を 24 サイクル以上受けた患者は 24 例（5%）であった。本剤の投与サイクル数の最大値は 35 サイクル（投与期間は約 2.7 年）であった。本剤の相対用量強度の中央値は 96.84%（範囲：33.3～100.0%）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.5.2P）。

（2）曝露状況：レナリドミド

1）C16010 試験におけるレナリドミドへの曝露状況

レナリドミドの投与サイクル数の中央値は、本剤群で 13.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）、プラセボ群で 12.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル）であった。レナリドミドを 18 サイクル以上投与された患者は本剤群で 83 例（23%）、プラセボ群で 75 例（21%）で、このうち 24 サイクル以上投与された患者は本剤群で 11 例（3%）、プラセボ群で 6 例（2%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.4B）。レナリドミドの投与サイクル数の最大値は、本剤群で 26 サイクル、プラセボ群で 25 サイクルであった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は本剤群で 93.8%（範囲：14～204%）、プラセボ群で 95.6%（範囲：10～206%）であり、同程度であった。

2）Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population におけるレナリドミドへの曝露状況

Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population（460 例）において、レナリドミドの投与サイクル数の中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）であった。レナリドミドを 6 サイクル以上投与された患者は 366 例（80%）であり、このうち 12 サイクル以上投与された患者は 247 例（54%）であった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は 92.59%（範囲：14.3～204.4%）であった。Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population におけるレナリドミドへの曝露状況については、5.3.5.3-2 表 18.1.1.5.3P に示した。

（3）曝露状況：デキサメタゾン

1）C16010 試験におけるデキサメタゾンへの曝露状況

デキサメタゾンの投与サイクル数の中央値は、本剤群で 13.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）、プラセボ群で 12.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル）であった。デキサメタゾンを 18 サイクル以上投与された患者は本剤群で 79 例（22%）、プラセボ群で 73 例（20%）で、このうち 24 サイクル以上投与された患者は本剤群で 11 例（3%）、プラセボ群で 6 例（2%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.4C）。デキサメタゾンの投与サイクル数の最大値は、本剤群で 26 サイクル、プラセボ群で 25 サイクルであった。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は本剤群で 92.8%（範囲：25～130%）プラセボ群で 95.0%（範囲：24～175%）であり、同程度であった。

2）Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population におけるデキサメタゾンへの曝露状況

Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population（460 例）において、デキサメタゾンの投与サイクル数の中央値は 12.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）であった。デキサメタゾンを 6 サイクル以上投与された患者は 367 例（80%）であり、このうち 12 サイクル以上投与された患者は 243 例（53%）であった。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は 93.18%（範囲：24.1～130.0%）であった。Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population におけるデキサメタゾンへの曝露状況については、5.3.5.3-2 表 18.1.1.5.4P に示した。

2.7.4.1.3 患者背景

2.7.4.1.3.1 患者背景

C16010 試験と overall safety analysis population の両方で評価した患者背景パラメータは、年齢、性別、人種、腎機能などであった。さらに、C16010 試験では層別因子（前治療数、PI の投与歴の有無、及びスクリーニング時の International Staging System 病期分類）、多発性骨髄腫の初回診断からの経過期間を評価し、overall safety analysis population では肝機能を評価した。

（1）C16010 試験における患者背景

C16010 試験では、投与群間の患者背景に偏りは認められなかった。85%が白人で、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）。57%が男性であっ

た。年齢の中央値は66歳（範囲：30～91歳）で、65歳以下が48%、65歳超75歳以下が37%、75歳超が15%であった。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、70%がPIの投与歴を有し、88%はスクリーニング時のInternational Staging System病期分類が1又は2であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3B）。多発性骨髄腫の初回診断から試験治療の初回投与までの期間の中央値は、42.8ヵ月（範囲：3～306ヵ月）であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3A）。

腎機能は、本剤群の78%及びプラセボ群の72%で正常又は軽度腎機能障害（CrCLの算出値60 mL/min以上）であった。中等度腎機能障害（CrCLが30～60 mL/min）は、本剤群の21%及びプラセボ群の26%の患者で認められた。重度腎機能障害（CrCLが30 mL/min未満）は、ベースライン時に各群で5例(1%)に認められたが(C16010試験　総括報告書　表14.1.1.8)、その全例がスクリーニング時に適格基準を満たしていた。

70%の患者がPIの投与歴を有しており、IMiDの投与歴があった患者は55%であった（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3A）。98%の患者で前治療のレジメンにステロイド剤が含まれており、過半数の患者の前治療にメルファラン〔81%、うち57%は造血幹細胞移植（SCT）のため〕又はボルテゾミブ（69%）が含まれていた。少なくとも1ラインの前治療後に再発していたが、いずれの前治療にも難治となったことのない患者は77%、全ての前治療に難治であった患者は11%、少なくとも1ラインの前治療後に再発かつ難治であった患者は11%であった。前治療の最終投与から試験治療の初回投与までの期間の中央値は14.0ヵ月であった。前治療におけるPDから試験治療の初回投与までの期間の中央値は2.3ヵ月であった。

C16010試験では、2つの投与群間でベースラインの疾患特性に偏りはなかった。ベースライン時の骨髄腫の亜型で最も多かったものはIgG型（55%）で、IgA型は17%で認められた（C16010試験　総括報告書　表14.1.1.3C）。

(2) Overall safety analysis populationにおける患者背景

Overall safety analysis populationに併合された患者集団の年齢層は、65歳未満が45%、65歳以上75歳未満が38%、75歳以上が17%であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.2.1A）。登録患者の男女比は男性（55%）が女性（45%）より多かった。患者の79%（785例）が白人で、アジア人が10%（98例）、黒人が7%（72例）であった。80%（791例）が多発性骨髄腫患者であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.2.1A）。

患者の多くは、CrCL算出値で示されるとおり、腎機能正常であるか軽度腎機能障害を有していた〔60～90 mL/min未満：38%、90 mL/min以上：36%（5.3.5.3-2 表18.1.1.2.1A）〕。中等度腎機能障害は24%の患者に認められた。重度腎機能障害は27例（3%）に認められ、うち13例はC16015試験（重度腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験）の患者であった。

肝機能障害（ALT値がULNの1.5倍以上、ASTがULNの1.5倍以上、又は総ビリルビンがULNの1.5倍以上）患者の割合は5%で、各試験の除外基準で顕著な肝機能障害（ALT又はASTがULNの3倍超）を有する患者が除外されたため低かった。肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（C16018試験）は本安全性の併合解析のデータカットオフ日以降に終了した。

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

レナリドミドを併用する試験では、血栓塞栓症のリスクを考慮して血栓予防を必須とした。その他の支持療法（制吐薬、コロニー刺激因子、帯状疱疹予防薬及びビスフォスフォネート製剤等）は、治験実施計画書に従って医師の判断で投与した。その他の併用薬は、合併症及び有害事象の管理を目的とする場合に使用可能とした。

(1) C16010 試験での併用薬の使用状況

C16010 試験では、本剤群とプラセボ群の間で糖尿病治療薬の使用率（それぞれ 6%及び 13%）などに若干の差が認められた。それらの差は、試験治療自体の影響による差ではなく、ベースラインの既往歴の差〔例：糖尿病の既往歴は本剤群で 27 例（8%）及びプラセボ群で 54 例（15%）、C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.11〕に関連するものと考えられた。本剤群の患者は、プラセボ群よりもセチリジン（それぞれ 8%及び 5%）など全身投与用の抗ヒスタミン剤（それぞれ 27%及び 19%）の使用率が高かった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.11）。このことは、本剤群で発疹の発現率が高かったことと関連していると考えられた。

(2) Overall safety analysis population における併用薬の使用状況

Overall safety analysis population における全体的な併用薬のプロファイルは、この集団に通常使用される薬剤及び多く認められる合併症の治療薬と一致していた。解析対象集団間に認められた併用薬使用率の差は、集団間のベースラインの疾患特性の差と概ね関連していた。

(3) C16010 試験と overall safety analysis population での併用薬の使用状況の比較

抗血栓薬の使用率は C16010 試験の全患者で 97%（本剤群：96%、プラセボ群：98%）、overall safety analysis population で 52%であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.11、5.3.5.3-2 表 18.1.1.6.1B）。レナリドミドにより誘発される血栓症を予防するため、C16010 試験を含むレナリドミドを併用する治験実施計画書では血栓予防が推奨された。一方、overall safety analysis population では、全ての試験でレナリドミドを含むレジメンを使用したわけではなく、各実施医療機関の診療基準又は専門学会のガイドラインが定める血栓予防レジメンが推奨された。

用量漸増試験のサイクル 1 を除き（これらの試験のサイクル 1 では MTD を決定することが主要評価項目であったため）、症状の予防や管理を目的として医師の判断で制吐薬の投与が許容されていた。制吐薬の使用率は、C16010 試験の全患者で 15%（本剤群：19%、プラセボ群：12%）、overall safety analysis population で 31%であった。いずれにおいても、最も多く使用された制吐薬はオンダンセトロン（C16010 試験の本剤群：14%、プラセボ群：9%で、overall safety analysis population：22%）であった。

下痢を管理するため、医師の判断で止瀉薬の投与が許容されていた。止瀉薬の使用率は、C16010 試験の全患者で 16%（本剤群：18%、プラセボ群：14%）、overall safety analysis population で 18%であった。いずれにおいても、最も多く処方された止瀉薬はロペラミド（C16010 試験の本剤群：17%、プラセボ群：13%、overall safety analysis population：17%）であった。

C16010 試験では、73%の患者に消化性潰瘍又は胃食道逆流に対する薬剤が投与された。これらの薬剤は主にデキサメタゾンによる副作用[1]に対する予防療法として処方されたもので、使用率は両群で同程度であった（本剤群：74%、プラセボ群：72%）。

免疫抑制状態の患者では、帯状疱疹や単純ヘルペスウイルスの再活性化など、感染症のリスクが高まる可能性がある。抗ウイルス薬の予防的投与は、治験実施計画書で必須とはしなかったが、医師の判断で使用可能とした。ウイルス感染の治療又は予防のために投与された全ての直接作用型抗ウイルス薬の使用率は、C16010 試験の全患者で 62%（本剤群：64%、プラセボ群：60%）、overall safety analysis population で 44%であった。このうち最も多く使用されたものはアシクロビル（C16010 試験の本剤群：44%、プラセボ群：41%、overall safety analysis population：33%）であった。

コロニー刺激因子の使用率は、C16010 試験の全患者で 19%（本剤群：21%、プラセボ群：17%）であり、overall safety analysis population（17%）と同程度であった。赤血球輸血や血小板輸血などの血液及び関連製剤の使用率も、C16010 試験の全患者で 23%（本剤群：23%、プラセボ群：23%）であり、overall safety analysis population（22%）と同程度であった。赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン及びダルベポエチン　アルファ）の使用率は、C16010 試験の全患者で 12%（本剤群：11%、プラセボ群：14%）であり、overall safety analysis population（8%）と同程度であった。

多発性骨髄腫では原疾患のために骨痛、骨病変及び高カルシウム血症が認められることから、骨構造及びミネラル化を補助するためにゾレドロン酸、パミドロン酸及び他のビスフォスフォネート製剤を使用した。骨構造とミネラル化に影響する薬剤を投与された患者は、C16010 試験の本剤群で 49%、プラセボ群で 48%、overall safety analysis population で 24%であった。Overall safety analysis population におけるパミドロン酸の使用率（6%）は、C16010 試験の全患者 23%（本剤群：22%、プラセボ群：23%）よりも低かった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.11）（5.3.5.3-2 表 18.1.1.6.1B）。これは、overall safety analysis population のうち 20%（C16007 試験、C16011 試験、C16009 試験、C16018 試験及び C16017 試験の 199 例）は骨髄腫の患者ではなかったため、ビスフォスフォネート製剤を使用しなかったからであると考えられた。オピオイドの使用率は、C16010 試験の全患者で 50%（本剤群：48%、プラセボ群：52%）、overall safety analysis population で 37%であった。

2.7.4.2 有害事象

C16010 試験では投与群間の差が 10%以上であった場合に差があったと記載し、Grade 3 の有害事象、Grade 4 の有害事象、重篤な有害事象、及び臨床的に重要な有害事象については、投与群間の差が 5%以上であった場合に差があったと記載した。

特に注目すべき有害事象の併合解析（2.7.4.2.1.4（3））及び臨床的に重要な有害事象の併合解析（2.7.4.2.1.4（4））では、複数の基本語を併合した。

本項では、C16010 試験及び overall safety analysis population で得られたデータを示した。C16010 試験は本申請の根拠となるピボタル試験であるため、まず同試験のデータを本剤群とプラセボ群で比較した後、C16010 試験の本剤群と overall safety analysis population との類似点及び相違点について記述した。なお、C16010 試験と overall safety analysis population で解析結果が類似していた場合は、データを 1 つの表に併合し、overall safety analysis population における発現率の高い順に記載した。一方、C16010 試験と overall safety analysis population で解析結果に差があった場合は、データを別々の表又は説明文で示すこととした。

さらに2.7.4.2.1項に限り、overall safety analysis populationに続いてixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis populationで得られた全体的な安全性データを示し、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex populationとoverall safety analysis populationとの類似点及び相違点を記述した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本剤の経口投与試験で認められた有害事象の種類は、C16010試験及びoverall safety analysis populationで概ね一致していた。事象の発現率及び重症度について認められた差は、C16010試験とoverall safety analysis populationに含めた試験との間での患者集団、投与スケジュール（期間及び頻度）、第3相推奨用量である4 mgを上回る用量での本剤の投与〔RRMM（単剤）〕、検討するレジメン（単剤vs併用）、並びに前治療数の差に起因したと考えられた。

C16010試験のsafety population、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population、及びoverall safety analysis populationにおける有害事象の要約を表2.7.4.2-1に示した。

（1）C16010試験における有害事象の全体的プロファイル

C16010試験で得られた安全性データから、LenDexに本剤を併用することで安全性プロファイルは大きく変化しなかったことが示された。この併用試験で認められた有害事象は、レジメンに含まれる個々の薬剤で報告されている安全性プロファイルと一致しており、本剤の非臨床試験、本剤の初期の臨床試験、及びLenDex併用レジメンの使用経験から予想されるものと概ね一致していた。

有害事象の発現率は、本剤群（98%）とプラセボ群（99%）で同程度であった（表2.7.4.2-1）。Grade 3以上の有害事象は、本剤群では68%、プラセボ群では61%に認められ（表2.7.4.2-1）、試験治療との関連性が否定できないGrade 3以上の有害事象は、本剤群で54%、プラセボ群46%に認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.9A）。全患者において、患者ごとの有害事象の最悪GradeはGrade 3が最も多かった（本剤群49%、プラセボ群43%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.5）。Grade 4の有害事象は、本剤群で15%、及びプラセボ群で14%に認められ、Grade 5の有害事象はそれぞれ4%及び5%に認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.5）。このことから、本剤によりLenDex併用レジメンの毒性が顕著に高まることがないことが示唆され、本レジメンの忍容性は良好であると考えられた。

重篤な有害事象の発現率は、本剤群で40%、プラセボ群で44%であった（表2.7.4.2-1）。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、両群で同程度（いずれも23%）であった（表2.7.4.2-1）。試験期間中の死亡は、本剤群では12例（3%）、プラセボ群では17例（5%）に認められた（表2.7.4.2-1）。計29例の死亡のうち5例〔本剤群（3例）：脳卒中に起因する昏睡、肺塞栓症及び真菌性肺炎、プラセボ群（2例）：心筋梗塞及び肺塞栓症〕は、試験治療との関連性が否定できないと判断されたが、それ以外の死亡は試験治療との関連性が否定された（C16010試験　総括報告書　表14.4.2.1）。全ての試験期間中の死亡に関する叙述をC16010試験の総括報告書の15章に示した。試験治療の変更（試験治療中1剤以上の減量、投与又はサイクルの延期、休薬及び中止）に至った有害事象は、本剤群では254例（71%）、プラセボ群では229例（64%）に認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.1）。本剤群とプラセボ群において、試験治療全ての中止に至った有害事象（それぞれ13%及び11%）又は試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象（それぞれ19%及び17%）

の発現率は同程度であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.17）。以上のことから、本剤を併用することによって LenDex の毒性が顕著に増加することはないことが示唆された。

（2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における有害事象の全体的プロファイルの比較

Overall safety analysis population（990 例）における有害事象の発現率（96%）は、C16010 試験の本剤群（98%）と同程度であった（表 2.7.4.2-1）。本剤を投与された患者における Grade 3 以上の有害事象の発現率は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（それぞれ 67%及び 68%）であったが、試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は、overall safety analysis population で 49%、C16010 試験の本剤群で 54%であった。重篤な有害事象及び試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、overall safety analysis population（それぞれ 41%及び 19%）と C16010 試験の本剤群（それぞれ 40%及び 23%）で同程度であった（2.7.4.2.1.3）。試験治療の変更（試験治療中 1 剤以上の減量、投与又はサイクルの延期、休薬及び中止）に至った有害事象の発現率は、overall safety analysis population で 58%、C16010 試験の本剤群で 71%であった。試験治療の減量に至った有害事象及び試験治療全ての中止に至った有害事象は、overall safety analysis population ではそれぞれ 40%及び 12%の患者に認められたのに対し、C16010 試験の本剤群ではそれぞれ 52%及び 13%の患者に認められた。これらの差については、overall safety analysis population に含めた一部の試験では本剤の単独療法であったのに対して、C16010 試験は 3 剤併用レジメンであり、1 剤以上の投与を変更する機会がより多かったことに起因していると考えられる。試験期間中の死亡の発現率は、overall safety analysis population〔41 例（4%）〕と C16010 試験の本剤群〔12 例（3%）〕で同程度であった。

Overall safety analysis population で認められた死亡のうち C16010 試験の本剤群における前述の 3 例を含む 5 例〔脳卒中に起因する昏睡、肺塞栓症、真菌性肺炎、RS ウイルス肺炎（C16005 試験）及び心肺停止（C16008 試験）〕は、試験治療との関連性が否定できないと判断された。それ以外の死亡は試験治療との関連性が否定された（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.17）。これらの死亡については 2.7.4.2.1.2 項に記載した。

有害事象の発現率は、サイクル 0（該当する PK 試験の PK サイクル）～1（859/990 例、87%）及びサイクル 2～6（790/847 例、93%）で最も高く、サイクル 7～12（430/503 例、85%）で低下し始め、その後のサイクルでも低下を続け、サイクル 25 以降では 34/48 例、71%であった。

（3）Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population 及び overall safety analysis population における有害事象の全体的プロファイルの比較

Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population（460 例）における有害事象の全体的プロファイルは、overall safety analysis population（990 例）と概ね類似していた。Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population における有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（それぞれ 98%及び 69%）は、overall safety analysis population における発現率（それぞれ 96%及び 67%）と同程度であった（表 2.7.4.2-1）。Grade 3 以上の試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population で 55%、overall

safety analysis population で 49%であった。重篤な有害事象及び試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population（それぞれ 40%及び 22%）と overall safety analysis population（それぞれ 41%及び 19%）で同程度であった。試験治療の変更に至った有害事象の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population で 72%、overall safety analysis population で 58%であり、このうち減量を必要としたのは ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population で 53%、overall safety analysis population で 40%であった。Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population における投与変更及び減量の頻度が overall safety analysis population よりも高かったことは、併用レジメンに含まれるいずれの治験薬でも投与変更が可能であったことを反映していると考えられた。試験治療全ての中止に至った有害事象の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population（13%）と overall safety analysis population（12%）で同程度であった。試験期間中の死亡の発現率は、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population〔14 例（3%）〕と overall safety analysis population〔41 例（4%）〕で同程度であった。Ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population で認められた死亡のうち 4 例（C16010 試験：3 例、C16005 試験：1 例）は試験治療との関連性が否定できないと判断された（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.19）。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（C16010 試験：safety population、ixazomib 4 mg (weekly) + LenDex analysis population、及び overall safety analysis population）

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

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

Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

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

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

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

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

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

f Primary reason for discontinuation based on EOT reason.

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

2.7.4.2.1.1 主な有害事象

（1）主な有害事象

1）C16010 試験における主な有害事象

Overall safety analysis population の 10%以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 10%以上の患者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

C16010 試験（720 例）における主な有害事象は、本剤群とプラセボ群で同程度の割合で認められ、「胃腸障害」（それぞれ 72%及び 66%）、「感染症および寄生虫症」（72%及び 69%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（63%及び 62%）、「筋骨格系および結合組織障害」（60%及び 59%）及び「神経系障害」（59%及び 55%）の器官別大分類に属するものであった。

本剤群又はプラセボ群のいずれかで20%以上に認められた有害事象は、下痢（本剤群：42%、プラセボ群：36%）、便秘（34%及び25%）、疲労（28%及び26%）、貧血（26%及び25%）、好中球減少症（26%及び22%）、悪心（26%及び21%）、末梢性浮腫（25%及び18%）、嘔吐（22%及び11%）、背部痛（21%及び16%）、鼻咽頭炎（20%及び18%）、血小板減少症（20%及び10%）、不眠症（19%及び25%）及び筋痙縮（18%及び25%）であった（表2.7.4.2-2）。

本剤群の発現率がプラセボ群より5%以上高かった有害事象は、下痢（42%及び36%）、便秘（34%及び25%）、悪心（26%及び21%）、末梢性浮腫（25%及び18%）、嘔吐（22%及び11%）、血小板減少症（20%及び10%）及び斑状丘疹状皮疹（9%及び3%）であった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.19）。悪心、嘔吐及び下痢の頻度はプラセボ群より本剤群で高かったが、これらの有害事象はそれぞれ制吐薬や止瀉薬などの標準的な支持療法により管理可能であった。一方、本剤群の発現率がプラセボ群より5%以上低かった有害事象は、不眠症（19%及び25%）、筋痙縮（18%及び25%）及び発熱（13%及び19%）であった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.2）。

血小板減少症以外でみられた両群の差はGrade 1又はGrade 2の事象の発現頻度により生じたと考えられた。血小板減少症は、全Gradeを通して発現率に差が認められた〔Grade 3以上の血小板減少症の発現率は本剤群13%、プラセボ群5%（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.4A）〕。しかし、血小板減少症により起こる可能性のある症状など〔例：全Gradeの出血（18%及び16%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.20）、Grade 3以上の出血（2%及び1%未満）、血小板輸血が必要となった患者の割合（6%及び5%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.4.11）〕は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。血小板減少症に関しては、2.7.4.2.1.4（4）4）①に記載した。

表 2.7.4.2-2　Overall safety analysis population の 10%以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 10%以上の患者に認められた有害事象
（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）

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

Source: C16010 Table 14.4.1.2 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.11.1B and Table 18.1.1.12.1A.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における主な有害事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）及び C16010 試験の本剤群で認められた主な（発現率 20%以上）有害事象は同様であり、その内訳は下痢（いずれも 42%）、悪心（37%及び 26%）、疲労（36%及び 28%）、嘔吐（29%及び 22%）、便秘（28%及び 34%）、血小板減少症（25%及び 20%）、末梢性浮腫（24%及び 25%）、貧血（22%及び 26%）、好中球減少症（22%及び 26%）であった。

（2）Grade 別の有害事象

1）C16010 試験における Grade 3 の有害事象

Overall safety analysis population の 5 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 5 例以上に認められた Grade 3 の有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

Grade 3 の有害事象は、本剤群では 49%、プラセボ群では 43%の患者に認められた。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 5%以上の患者に認められた Grade 3 の有害事象は、好中球減少症（本剤群：15%、プラセボ群：12%）、貧血（9%及び 13%）、血小板減少症（8%及び 3%）、下痢（6%及び 2%）及び肺炎（6%及び 7%）であった。Grade 3 の病的骨折（本剤群：5 例、プラセボ群：1 例）及び Grade 3 の形質細胞性骨髄腫（本剤群：2 例、プラセボ群：5 例）が認められたが、これらの事象は原疾患の影響と考えられた。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 3 の有害事象（基本語）は、血小板減少症のみであった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.5）。

表 2.7.4.2-3　Overall safety analysis population の 5 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 5 例以上に認められた Grade 3 の有害事象

（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）

n (%)

	Study C16010		Overall Safety Analysis Population[a]
Preferred Term	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360	N=990
Patients with at Least 1 Grade 3 TEAE	153 (43)	177 (49)	470 (47)
好中球減少症 Neutropenia	42 (12)	53 (15)	128 (13)
血小板減少症 Thrombocytopenia	11 (3)	28 (8)	83 (8)
貧血 Anaemia	45 (13)	31 (9)	76 (8)
下痢 Diarrhoea	8 (2)	22 (6)	68 (7)
疲労 Fatigue	9 (3)	12 (3)	63 (6)
肺炎 Pneumonia	24 (7)	20 (6)	44 (4)
リンパ球減少症 Lymphopenia	[redacted]		37 (4)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	6 (2)	3 (<1)	35 (4)
白血球減少症 Leukopenia	3 (<1)	11 (3)	35 (4)
低カリウム血症 Hypokalaemia	3 (<1)	9 (3)	31 (3)
嘔吐 Vomiting	2 (<1)	4 (1)	26 (3)
脱水 Dehydration	1 (<1)	2 (<1)	22 (2)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	1 (<1)	2 (<1)	22 (2)
悪心 Nausea	[redacted]		22 (2)
血小板数減少 Platelet count decreased	5 (1)	9 (3)	22 (2)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (<1)	8 (2)	22 (2)
背部痛 Back pain	9 (3)	2 (<1)	20 (2)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	4 (1)	8 (2)	20 (2)
高血圧 Hypertension	3 (<1)	8 (2)	19 (2)
失神 Syncope[b]	7 (2)	9 (3)	17 (2)
無力症 Asthenia	3 (<1)	7 (2)	16 (2)
高血糖 Hyperglycaemia	7 (2)	4 (1)	16 (2)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	11 (3)	8 (2)	15 (2)
食欲減退 Decreased appetite	4 (1)	4 (1)	14 (1)
低血圧 Hypotension	[redacted]		14 (1)
筋力低下 Muscular weakness	3 (<1)	7 (2)	12 (1)
心房細動 Atrial fibrillation	3 (<1)	6 (2)	11 (1)
白内障 Cataract	5 (1)	4 (1)	11 (1)
浮動性めまい Dizziness	1 (<1)	2 (<1)	11 (1)
呼吸困難 Dyspnoea	4 (1)	2 (<1)	11 (1)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	4 (1)	3 (<1)	11 (1)
不眠症 Insomnia	9 (3)	7 (2)	11 (1)
急性腎不全 Renal failure acute	7 (2)	2 (<1)	11 (1)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (<1)	1 (<1)	10 (1)
骨痛 Bone pain	2 (<1)	3 (<1)	10 (1)
腹痛 Abdominal pain	[redacted]		10 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	5 (1)	5 (1)	9 (<1)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	3 (<1)	5 (1)	9 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.5 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.11.15B.

Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; TEAE=treatment-emergent adverse event.

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

b Per Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), syncope has only 1 grade, which is Grade 3.

表 2.7.4.2-3　Overall safety analysis population の 5 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 5 例以上に認められた Grade 3 の有害事象

（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）（続き）

	n (%)		
	Study C16010		Overall Safety
	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Analysis Population[a]
Preferred Term	N=360	N=360	N=990
斑状皮疹 Rash macular	3 (<1)	1 (<1)	9 (<1)
関節痛 Arthralgia	1 (<1)	5 (1)	8 (<1)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	[redacted]		8 (<1)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	3 (<1)	1 (<1)	8 (<1)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	7 (2)	6 (2)	8 (<1)
発熱 Pyrexia	5 (1)	3 (<1)	8 (<1)
丘疹性皮疹 Rash papular	[redacted]		8 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (<1)	1 (<1)	7 (<1)
心不全 Cardiac failure	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	[redacted]		7 (<1)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension	[redacted]		7 (<1)
腎不全 Renal failure	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
病的骨折 Pathological fracture	1 (<1)	5 (1)	6 (<1)
インフルエンザ Influenza	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)
肺感染 Lung infection	3 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
尿路感染 Urinary tract infection	6 (2)	2 (<1)	6 (<1)
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	5 (<1)
心房粗動 Atrial flutter	[redacted]		5 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	0	5 (<1)
錯乱状態 Confusional state	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
便秘 Constipation	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
転倒 Fall	[redacted]		5 (<1)
ヘモグロビン減少 Haemoglobin decreased			5 (<1)
白血球増加症 Leukocytosis	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
気分変化 Mood altered	2 (<1)	4 (1)	5 (<1)
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	0	5 (<1)
四肢痛 Pain in extremity	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
気道感染 Respiratory tract infection	3 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
白血球数減少 White blood cell count decreased	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
形質細胞性骨髄腫 plasma cell myeloma	5 (1)	2 (<1)	2 (<1)
慢性腎不全 Renal failure chronic	[redacted]		2 (<1)
糖尿病 Diabetes mellitus	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎 Bronchitis	[redacted]		1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.5 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.11.15B.

Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; TEAE=treatment-emergent adverse event.

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

b Per Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), syncope has only 1 grade, which is Grade 3.

2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における Grade 3 の有害事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における Grade 3 の有害事象の発現率（47%）は、C16010 試験の本剤群（49%）と同程度であった。全体として、主な（発現率 5%以上）Grade 3 の有害事象は、C16010 試験の本剤群（360 例）と同様であり、その内訳は好中球減少症（Overall safety analysis population：13%、C16010 試験の本剤群：15%）、血小板減少症（いずれも 8%）、貧血（8%及び 9%）、下痢（7%及び 6%）、疲労（6%及び 3%）であった。

3）C16010 試験における Grade 4 の有害事象

Overall safety analysis population の 2 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。

Grade 4 の事象は、本剤群では 15%、プラセボ群では 14%の患者に認められた。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 4 の有害事象はなかった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症（本剤群：6%、プラセボ群：2%）、好中球減少症（4%及び 4%）及び低カリウム血症（2%及び 1%未満）であった。Grade 4 の低カリウム血症は本剤群で 6 例（2%）、プラセボ群で 1 例（1%未満）に認められた。このうち、試験治療との関連性が否定できないと判定された事象は本剤群で 3 例、プラセボ群で 1 例で、発現率は両群とも 1%未満であったことから、低カリウム血症の病因には試験治療以外の要因が関係していた可能性がある（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.9D）。

表 2.7.4.2-4　Overall safety analysis population の 2 例以上又は C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 2 例以上に認められた Grade 4 の有害事象
（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）

n (%)

	Study C16010		Overall Safety Analysis Population[a]
Preferred Term	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360	N=990
Patients with at Least 1 Grade 4 TEAE	51 (14)	53 (15)	147 (15)
血小板減少症 Thrombocytopenia	8 (2)	20 (6)	75 (8)
好中球減少症 Neutropenia	16 (4)	14 (4)	27 (3)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	13 (1)
低カリウム血症 Hypokalaemia	1 (<1)	6 (2)	9 (<1)
白血球減少症 Leukopenia	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
敗血症 Sepsis	3 (<1)	4 (1)	6 (<1)
血小板数減少 Platelet count decreased	4 (1)	5 (1)	6 (<1)
高カルシウム血症 Hypercalcaemia	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
高尿酸血症 Hyperuricaemia	0	0	5 (<1)
心停止 Cardiac arrest	[redacted]		3 (<1)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	3 (<1)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	[redacted]		3 (<1)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	4 (1)	2 (<1)	3 (<1)
肺炎 Pneumonia	4 (1)	2 (<1)	3 (<1)
貧血 Anaemia	0	0	2 (<1)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	0	2 (<1)
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	[redacted]		2 (<1)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	0	0	2 (<1)
低血圧 Hypotension	0	0	2 (<1)
心筋梗塞 Myocardial infarction	[redacted]		2 (<1)
急性腎不全 Renal failure acute	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
呼吸不全 Respiratory failure	[redacted]		2 (<1)
敗血症性ショック Septic shock	5 (1)	2 (<1)	2 (<1)
脊髄圧迫 Spinal cord compression	[redacted]		2 (<1)
尿路性敗血症 Urosepsis	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心不全 Cardiac failure	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	[redacted]		[redacted]
肺炎球菌性敗血症 Pneumococcal sepsis			
シュードモナス性敗血症 Pseudomonal sepsis			
腎不全 Renal failure			1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.5 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.11.15B.
Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; TEAE=treatment-emergent adverse event.
a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.

本剤を LenDex 併用レジメンに追加しても、Grade 4 の感染（器官別大分類の「感染症および寄生虫症」と定義、それぞれ 3%及び 4%）及び敗血症関連事象（基本語）〔敗血症（1%及び 1%未満）、敗血症性ショック（1%未満及び 1%）、尿路性敗血症（いずれも 1%未満）、