細菌性敗血症 [redacted] 、肺炎球菌性敗血症 [redacted] 、大腸菌性敗血症 [redacted] 及びシュードモナス性敗血症 [redacted] ］の発現率は増加しなかった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.5）。

4）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における Grade 4 の有害事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における Grade 4 の有害事象の発現率（15%）は、C16010 試験での本剤群（15%）と同程度であった。2%以上の患者に認められた Grade 4 の有害事象は、C16010 試験の本剤群（360 例）と同様であり、その内訳は血小板減少症（overall safety analysis population：8%、C16010 試験の本剤群：6%）及び好中球減少症（3%及び 4%）であった。

（3）試験治療との関連性が否定できない主な有害事象

1）C16010 試験における試験治療との関連性が否定できない有害事象

C16010 試験の safety population（720 例）における試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率は、本剤群で 91%、プラセボ群で 88%であった。試験治療との関連性が否定できない有害事象の多くは、「胃腸障害」（本剤群：54%、プラセボ群：40%）、「神経系障害」（43%及び 37%）又は「一般・全身障害および投与部位の状態」（41%及び 38%）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%以上に認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、下痢（28%及び 18%）及び好中球減少症（24%及び 20%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.6）。本剤群とプラセボ群の間で 10%以上の差が認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、下痢（28%及び 18%）、血小板減少症（18%及び 8%）、悪心（18%及び 8%）及び嘔吐（15%及び 4%）であった。

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

Overall safety analysis population（990 例）における試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率（85%）は、C16010 試験の本剤群（91%）と同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.5B）。Overall safety analysis population の 20%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、C16010 試験の本剤群（360 例）と同様であり、その内訳は下痢（overall safety analysis population：29%、C16010 試験の本剤群：28%）、悪心（28%及び 18%）、疲労（25%及び 19%）、嘔吐（22%及び 15%）、血小板減少症（22%及び 18%）であった。試験治療との関連性が否定できない有害事象のうち、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で 10%以上の差が認められたものは悪心のみであった。

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、サイクル 0（PK サイクル）～1（668/990 例、67%）及びサイクル 2～6（674/847 例、80%）で最も高く、サイクル 7～12（327/503 例、5%）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 23/48 例、48%であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.10.2A）。

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

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

C16010試験（720例）における試験治療との関連性が否定できないGrade 3の有害事象の発現率は、本剤群で42%、プラセボ群で35%であった。試験治療との関連性が否定できないGrade 3の主な有害事象は好中球減少症であり、その発現率は本剤群とプラセボ群で同程度（本剤群：13%、プラセボ群：11%）であった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.9B）。試験治療との関連性が否定できないGrade 3の血小板減少症は、本剤群で7%、プラセボ群で3%であった。試験治療との関連性が否定できないGrade 3の有害事象のうち、本剤群とプラセボ群の間で5%以上の差が認められたものはなかった。

試験治療との関連性が否定できないGrade 3の高血糖〔本剤群：3例（1%未満）、プラセボ群：7例（2%）〕又は糖尿病〔1例（1%未満）及び6例（2%）〕が認められた患者は、プラセボ群より本剤群で少なかったが（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.9B）、このことは糖尿病の合併症又は既往歴を有する患者の割合が反映されたものと考えられる。糖尿病患者81例のうち、27例（33%）が本剤群、54例（67%）がプラセボ群であった（C16010試験総括報告書　表14.1.1.11）。

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

Overall safety analysis population（990例）における試験治療との関連性が否定できないGrade 3の有害事象の発現率(38%)は、C16010試験の本剤群(42%)と同程度であった(5.3.5.3-2 表18.1.1.11.18B)。Overall safety analysis populationの5%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できないGrade 3の有害事象は、C16010試験の本剤群（360例）と同様であり、その内訳は好中球減少症（overall safety analysis population：12%、C16010試験の本剤群：13%）、血小板減少症（いずれも7%）、下痢（5%及び4%）、疲労（5%及び3%）であった。

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

C16010試験（720例）における試験治療との関連性が否定できないGrade 4の有害事象の発現率は、両群とも11%であった。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試験治療との関連性が否定できないGrade 4の有害事象は血小板減少症（本剤群：5%、プラセボ群：2%）のみであった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.9D）。

4）Overall safety analysis population及びC16010試験におけるGrade 4の試験治療との関連性が否定できない有害事象の比較

Overall safety analysis population（990例）において、試験治療との関連性が否定できないGrade 4の有害事象の発現率（10%）は、C16010試験の本剤群（360例）（11%）と同程度であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.11.18B）。5%以上の患者に認められた試験治療との関連性が否定できないGrade 4の有害事象は血小板減少症（overall safety analysis population：6%、C16010試験の本剤群：5%）のみであった。

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) C16010 試験における試験期間中の死亡

データカットオフ時点（2014 年 10 月 30 日）までに、C16010 試験では試験期間中の死亡が 720 例中 29 例〔（本剤群：12 例（3%）、プラセボ群：17 例（5%）〕に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.1）。死亡は投与開始後早期（サイクル 1～3）により多く認められたが（本剤群：6 例、プラセボ群：8 例）、サイクル 12～21 にも認められた（1 例及び 3 例）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.2.1）。

死亡 29 例のうち、5 例（本剤群：3 例、プラセボ群：2 例）は試験治療との関連性が否定できないと判断された。本剤群で認められた試験治療との関連性が否定できない死亡は、脳卒中に起因した昏睡、肺塞栓症及び真菌性肺炎（各 1 例）によるものであった。プラセボ群で認められた試験治療との関連性が否定できない死亡は、心筋梗塞及び肺塞栓症（各 1 例）によるものであった。本剤群で認められた試験治療との関連性が否定できない死亡を以下に要約した。なお、肺塞栓症により死亡した本剤群の患者（患者番号　10-W* ）については、2.7.4.2.1.4（4）6）②に記述した。

脳卒中に起因した昏睡により死亡した本剤群の患者（患者番号　10-V* ）は、[redacted]歳の女性で重大な合併症（心房細動、慢性腎臓病、免疫抑制、聴力低下）を有していた。Cycle 4 Day 3 に患者は下痢のために入院し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症と診断され、播種性血管内凝固（Grade 2）、膵炎（Grade 3）及び急性胆嚢炎（Grade 3）が認められた。患者は脳血管発作（脳卒中）（Grade 3）と診断され、心停止に陥り、心肺蘇生に反応することなく、死亡した。脳卒中に起因した昏睡とレナリドミドとの関連性は否定できないと判断された（本剤及びデキサメタゾンとの関連性は否定された）。

真菌性肺炎により死亡した本剤群の患者（患者番号　10-CC* ）は[redacted]歳の女性で、Cycle 10 Day 33 に真菌性肺炎と同時に好中球減少症（Grade 3）を発症していた。入院後、真菌性肺炎が悪化し、死亡した。患者は肋骨骨折及び椎体骨折の既往があり、これらの骨折により運動が制限され、抵抗力が下がっていたことに加えて、試験治療によって好中球数が減少し、真菌性肺炎を発症した可能性があると考えられた。真菌性肺炎と本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの関連性は否定できないと判断された。

C16010 試験における試験期間中の死亡の一覧を表 2.7.4.2-5 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.2-5　試験期間中の死亡の一覧（C16010 試験：safety population）

Patient ID	Date of Death Cycle/Day	Preferred Term	Relation to Study Drugs
Placebo+LenDex			
10-A *	C21D17	心不全 Cardiac failure	Not related
10-B *	C7D36	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-C *	C10D37	誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	Not related
10-D *	C6D6	心筋梗塞 Myocardial infarction	Related to lenalidomide
10-E *	C3D26	敗血症 Sepsis	Not related
10-F *	C3D18	血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	Not related
10-G *	C1D46	死亡 Death[a]	Not related
10-H *	C1D18	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Related to lenalidomide
10-I *	C2D8	肺炎球菌性肺炎 Pneumonia pneumococcal	Not related
10-J *	C6D11	心原性ショック Cardiogenic shock	Not related
10-K *	C12D33	脳出血 Cerebral haemorrhage	Not related
10-L *	C2D38	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-M *	C5D27	大動脈解離 Aortic dissection	Not related
10-N *	C3D30	蜂巣炎 Cellulitis	Not related
10-O *	C2D20	自殺既遂 Completed suicide	Not related
10-P *	C8D40	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-Q *	C15D19	急性心不全 Cardiac failure acute	Not related
Ixazomib+LenDex			
10-R *	C3D21	心停止 Cardiac arrest[b]	Not related
10-S *	C12D38	心血管不全 Cardiovascular insufficiency	Not related
10-T *	C7D36	誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	Not related
10-U *	C1D45	心筋梗塞 Myocardial infarction	Not related
10-V *	C4D12	昏睡 Coma 脳血管発作 Cerebrovascular accident	Related to lenalidomide Not related
10-W *	C6D51	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Related to lenalidomide
10-X *	C6D30	多臓器不全 Multi-organ failure	Not related
10-Y *	C2D15	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-Z *	C2D28	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-AA *	C1D21	拡張機能障害 Diastolic dysfunction	Not related
10-BB *	C1D19	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-CC *	C10D48	真菌性肺炎 Pneumonia fungal	Related to the full regimen (Ixazomib+LenDex)

Source: C16010 CSR Table 12.1, and Listing 16.2.7.1A

Abbreviations: ID=identification (number), LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

a The patient died at home.

b A discussion of this case is presented in Section 2.7.4.2.1.4（4）1）②.

（2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における試験期間中の死亡の比較

Overall safety analysis population（990 例）における試験期間中の死亡の発現率〔4%（41 例、C16010 試験の本剤群の 12 例を含む）〕は、C16010 試験の本剤群（3%）と同程度であった（表 2.7.4.2-6）。主な死因は、形質細胞性骨髄腫（6 例、1%未満）であり、その他、複数の患者で認められた死因は心停止、心肺停止、子宮内膜癌、肝不全、肺塞栓症及び敗血症性ショックであった〔各 2 例（1%未満）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.16A）。41 例の死亡のうち、5 例は試験治療との関連性が否定できないと判断され、その内訳は、C16010 試験で認められた 3 例（脳卒中に起因した昏睡、肺塞栓症及び真菌性肺炎）に加え、RS ウイルス肺炎及び心肺停止であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.17）。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

RS ウイルス肺炎により死亡した患者〔患者番号　05-E*　(C16005 試験)〕は6●歳の女性で、Cycle 4 Day 15 に心拍数の急激な増加（範囲:150～170 台）、呼吸困難の増悪及び低酸素症を伴う心房細動が認められた。また、胸部 X 線の結果、肺水腫、斑状無気肺、軽度の両側性胸水が認められ、鼻スワブ検査で RS ウイルス陽性であった。このことから、担当医は心房細動が RS ウイルス肺炎の徴候であったと判断した。入院中に複数回行われた胸部 X 線では右肺上葉及び両肺下葉に陰影の増加が認められ、状態が悪化し、RS ウイルス肺炎によって死亡した。RS ウイルス肺炎と本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの関連性は否定できないと判断された。

心肺停止により死亡した患者〔患者番号　08-A*　(C16008 試験)〕は8●歳の女性で、既往歴は、浮腫、心房細動、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患、拡張機能障害、呼吸困難及び高カリウム血症であり、血栓塞栓症の予防としてアスピリンを投与されていた。スクリーニング時の心電図では、洞調律、右脚ブロック、左脚前枝ブロック及び前壁梗塞が認められた。Cycle 4 Day 1 に労作時における軽度の呼吸困難を訴え、両下肢の浮腫が認められたため、フロセミドの投与を継続した。Cycle 4 Day 7 の心電図では、洞頻脈、連発性の心室性期外収縮、右脚ブロック、左脚前枝ブロック、左室肥大及び多発性の心室性期外収縮が認められた。Cycle 4 Day 9 に息切れを訴えたため、アルブテロールを投与したところ、症状が落ち着いたが、同日中に再度息切れを訴えたため、アルブテロールを投与したものの、数分後に呼吸不能となった。その後、患者は心肺停止となり、心配蘇生法にも無反応であった。担当医はこの心肺停止が肺塞栓症によるもので、レナリドミドとの関連性は否定できないと判断された。本剤及びデキサメタゾンとの関連性は否定された。

この患者以外に 2 例が心停止〔患者番号　10-R*　(C16010 試験の本剤群）及び患者番号　11-B*　(C16011 試験)〕、1 例が心肺停止〔患者番号　05-F*　(C16005 試験)〕により死亡したが、試験治療との関連性は否定された。これらの患者の簡潔な経過を 5.3.5.3-2 Section 2.1.2.2 及び Section 2.1.4.3 に示した。

肝機能障害患者が対象に含まれる C16018 試験の 2 例（患者番号　18-A*　及び患者番号　18-K*　）は肝不全により死亡したが、この肝不全は原疾患に関連するものと判断され、試験治療との関連性は否定された（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.17）。

試験治療の初回投与から 90 日以内に 30 例（3%）の死亡が認められた。この期間中に認められた主な死因は、形質細胞性骨髄腫（6 例、1%未満）、心停止（2 例、1%未満）、子宮内膜癌（2 例、1%未満）及び肝不全（2 例、1%未満）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.19）。

Overall safety analysis population（C16010 試験を除く）で認められた試験期間中の死亡の一覧を表 2.7.4.2-7 に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.2-6　複数の患者で認められた死因（overall safety analysis population）

	n (%)
	Overall safety analysis population[a]
Cause of Death	N=990
All Deaths[b]	41 (4)
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	6 (<1)
心停止 Cardiac arrest	2 (<1)
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	2 (<1)
子宮内膜癌 Endometrial cancer	2 (<1)
肝不全 Hepatic failure	2 (<1)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	2 (<1)
敗血症性ショック Septic shock	2 (<1)

Source: 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.16A.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

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）〕

Study No.	Patient ID	Date of Death Cycle/Day	Preferred Term	Relation to Study Drugs
C16003	03-A*	C7D23	心血管障害 Cardiovascular disorder	Not related
	03-B*	C3D24	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
C16004	04-A*	C1D19	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
C16005	05-E*	C4D19	RS ウイルス肺炎 Pneumonia respiratory syncytial viral	Related to izaxomib, lenalidomide, dexamethasone
	05-F*	C7D17	心肺停止 Cardio-respiratory arrest	Not related
C16006	[redacted]	C6D19	敗血症性ショック Septic shock	Not related
	[redacted]	C2D13	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
C16007	07-A*	C1D20	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	Not related
C16008	08-A*	C4D10	心肺停止 Cardio-respiratory arrest	Related to lenalidomide
C16009	09-A*	C1D19	遠隔転移を伴う肺癌 Lung cancer metastatic	Not related
	09-B*	C2D19	遠隔転移を伴う卵巣癌 Ovarian cancer metastatic	Not related
	09-C*	C2D40	腹膜の悪性新生物 Malignant peritoneal neoplasm	Not related
	09-D*	C2D14	子宮内膜癌 Endometrial cancer	Not related
	09-E*	C1D45	直腸癌 Rectal cancer	Not related
	09-F*	C2D22	子宮内膜癌 Endometrial cancer	Not related
C16011	11-A*	C6D62	不整脈 Arrhythmia	Not related
	11-B*	C1D24	心停止 Cardiac arrest	Not related
C16015	15-C*	C1D15	肺炎 Pneumonia	Not related
C16017	[redacted]	C1D35	低酸素症 Hypoxia	Not related
	[redacted]	C1D19	気管支閉塞 Bronchial obstruction	Not related
C16018	18-A*	C0D8	肝不全 Hepatic failure	Not related
	18-B*	C0D13	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Not related
	18-C*	C1D14	敗血症性ショック Septic shock	Not related
	18-G*	C1D22	急性腎不全 Renal failure acute	Not related
	18-K*	C0D13	肝不全 Hepatic failure	Not related
	18-L*	C0D28	膵癌 Pancreatic carcinoma	Not related
	18-M*	C0D17	肝内胆管癌 Cholangiocarcinoma	Not related
	18-N*	C0D17	小細胞肺癌 Small cell lung cancer	Not related
C16020	[redacted]	C1D43	NOT CODED (Report Term: Colon Mass)	Not related

Source: 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.17.
Abbreviations: ID=identification (number).

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1）C16010 試験におけるその他の重篤な有害事象

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いずれかで 1%以上の患者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。C16010 試験の safety population（720 例）では、重篤な有害事象は本剤群の 40%及びプラセボ群の 44%に認められた。

最も発現率の高い重篤な有害事象は、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」（本剤群：18%、プラセボ群：23%）であり、高位語別では「下気道感染および肺感染」（8%及び 12%）であった。その他に本剤群又はプラセボ群の 5%以上の患者に認められた器官別大分類別の重篤な有害事象は、「心臓障害」（6%及び 4%）、「一般・全身障害および投与部

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

位の状態」（5%及び6%）、「胃腸障害」（5%及び2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5%及び6%）、及び「血液およびリンパ系障害」（4%及び5%）であった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.7）。重篤な有害事象（基本語）のうち、本剤群とプラセボ群の間で発現率に5%以上の差が認められたものはなかった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで2%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（6%及び8%）、発熱（3%及び4%）、下痢（2%及び1%未満）、肺塞栓症（いずれも2%）、心房細動（1%及び2%）、形質細胞性骨髄腫（1%及び2%）、貧血（1%未満及び2%）、発熱性好中球減少症（1%未満及び2%）、背部痛（1%未満及び2%）及び気管支炎（1%未満及び2%）で、本剤群及びプラセボ群ともに、最も発現率が高かった重篤な有害事象は肺炎（6%及び8%）であった。

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）

	n (%)		
	Study C16010		Overall Safety
	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Analysis Population[a]
Preferred Term	N=360	N=360	N=990
Patients with at Least 1 SAE[b]	158 (44)	143 (40)	403 (41)
肺炎 Pneumonia	27 (8)	20 (6)	49 (5)
発熱 Pyrexia	14 (4)	10 (3)	27 (3)
下痢 Diarrhoea	2 (<1)	7 (2)	23 (2)
脱水 Dehydration	0	0	19 (2)
急性腎不全 Renal failure acute	4 (1)	5 (1)	18 (2)
嘔吐 Vomiting	[redacted]		15 (2)
血小板減少症 Thrombocytopenia	5 (1)	4 (1)	14 (1)
心房細動 Atrial fibrillation	6 (2)	5 (1)	13 (1)
背部痛 Back pain	6 (2)	1 (<1)	13 (1)
低血圧 Hypotension	[redacted]		12 (1)
悪心 Nausea			11 (1)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	8 (2)	6 (2)	9 (<1)
失神 Syncope	2 (<1)	4 (1)	9 (<1)
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	8 (2)	5 (1)	8 (<1)
形質細胞腫 Plasmacytoma	[redacted]		8 (<1)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	5 (1)	4 (1)	7 (<1)
インフルエンザ Influenza	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
敗血症 Sepsis	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)
貧血 Anaemia	8 (2)	3 (<1)	6 (<1)
心不全 Cardiac failure	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)
肺感染 Lung infection	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)
病的骨折 Pathological fracture	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)
敗血症性ショック Septic shock	5 (1)	2 (<1)	5 (<1)
気管支肺炎 Bronchopneumonia	2 (<1)	4 (1)	4 (<1)
気管支炎 Bronchitis	7 (2)	1 (<1)	3 (<1)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	7 (2)	2 (<1)	3 (<1)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	4 (1)	3 (<1)	3 (<1)
尿路感染 Urinary tract infection	[redacted]		3 (<1)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.7 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.11.7B.

Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; SAE=serious adverse event.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（いずれも23%）。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象のうち、本剤群とプラセボ群の間で発現率に5%以上の差が認められたものはなかった。試験治療との関連性が否定できない器官別大分類別の重篤な有害事象のうち、本剤群又はプラセボ群のいずれかで2%以上に認められたものは、「感染症および寄生虫症」（本剤群：8%、プラセボ群：11%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（3%及び4%）、「血液およびリンパ系障害」（3%及び3%）、「胃腸障害」（3%及び1%未満）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（3%及び1%）、「心臓障害」（2%及び3%）、「血管障害」（いずれも2%）、「代謝および栄養障害」（1%及び2%）、及び「神経系障害」（1%及び2%）であった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.8）。本剤群又はプラセボ群のいずれかで2%以上に認められた試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象（基本語）は肺炎（3%及び5%）、下痢（2%及び1%未満）、発熱（2%及び1%）及び肺塞栓症（1%及び2%）で、本剤群及びプラセボ群ともに、最も発現率が高かった試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は肺炎（3%及び5%）であった。

（2）Overall safety analysis population及びC16010試験におけるその他の重篤な有害事象の比較

Overall safety analysis population（990例）における重篤な有害事象の発現率〔41%（403例）〕は、C16010試験の本剤群（40%）と同程度であった（表2.7.4.2-8）。2%以上に認められた重篤な有害事象は、C16010試験の本剤群と同様であり、その内訳は肺炎（overall safety analysis population：5%、C16010試験の本剤群：6%）、発熱（いずれも3%）、下痢（いずれも2%）、脱水（2%及び0%）、嘔吐（2%及び1%未満）、急性腎不全（2%及び1%）であった。Grade 3の重篤な有害事象は236例（24%）に認められ、Grade 4の重篤な有害事象は51例（5%）に認められた（5.3.5.3-2 表18.1.1.11.9B）。

重篤な有害事象の発現率は、サイクル0（PKサイクル）～1（175/990例、18%）及びサイクル2～6（202/847例、24%）で最も高く、サイクル7～12（82/503例、16%）で低下し始め、サイクル19～24では8/134例、6%であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.10.2A）。重篤な肺炎、発熱、下痢、脱水及び嘔吐の初回発現率は、サイクル0（PKサイクル）～1（肺炎：1%、発熱：1%、下痢：1%未満、脱水：1%未満、嘔吐：1%未満）とサイクル2～6（3%、1%、2%、2%及び1%）で同程度であり、経時的に低下した（サイクル19～24ではいずれの基本語も0%となった）。

Overall safety analysis populationでは、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は186例（19%）に認められた（5.3.5.3-2 表18.1.1.11.11B）。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象で2%以上に認められたものは、C16010試験の本剤群と同様であり、その内訳は肺炎（2%及び3%）及び下痢（いずれも2%）であった。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の多くは、Grade 3の事象（12%）であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.11.12B）。

重篤な有害事象に関する全体的プロファイルと同様に、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も、サイクル0（PKサイクル）～1（63/990例、6%）及びサイクル2～6（95/847例、11%）で最も高く、サイクル7～12（38/503例、8%）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0/48例、0%であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.10.2A）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）試験治療の中止に至った有害事象

試験治療中1剤以上（C16010試験）又は試験治療全て（overall safety analysis population）の投与中止に至った有害事象のうち、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ものの要約を表2.7.4.2-9に示した。

1）C16010試験における試験治療の中止に至った有害事象

C16010試験のsafety population（720例）では、試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象は、本剤群で70例（19%）、プラセボ群で62例（17%）に認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.17）。なお、これらの有害事象には、多発性骨髄腫の進行に伴う徴候及び症状に関連した有害事象も含まれている。試験治療の中止に至った高位語別の有害事象のうち、本剤群又はプラセボ群で1%以上に認められたものは、無力症（本剤群：2%、プラセボ群：1%未満）、心不全NEC（1%未満及び2%）、末梢性ニューロパチーNEC（いずれも1%）、下痢（感染性を除く）（1%及び1%未満）及び入眠および睡眠維持障害 [redacted] であった。

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

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）

	n (%)		
	Study C16010		Overall Safety
	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Analysis Population[a]
Preferred Term	N=360	N=360	N=990
Patients with at Least 1 TEAE resulting in study drug discontinuation[b]	62 (17)	70 (19)	122 (12)
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (<1)	3 (<1)	8 (<1)
下痢 Diarrhoea	3 (<1)	5 (1)	6 (<1)
疲労 Fatigue	3 (<1)	5 (1)	6 (<1)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
肺炎 Pneumonia	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
無力症 Asthenia	[redacted]		4 (<1)
好中球減少症 Neutropenia	3 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
形質細胞腫 Plasmacytoma	[redacted]		4 (<1)
心停止 Cardiac arrest			3 (<1)
食欲減退 Decreased appetite	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
発熱 Pyrexia	[redacted]		3 (<1)
急性腎不全 Renal failure acute			3 (<1)
敗血症性ショック Septic shock	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	[redacted]		2 (<1)
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	0	0	2 (<1)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	0	0	2 (<1)
錯乱状態 Confusional state	0	0	2 (<1)
脱水 Dehydration	0	0	2 (<1)
浮動性めまい Dizziness	[redacted]		2 (<1)
呼吸困難 Dyspnoea			2 (<1)
子宮内膜癌 Endometrial cancer	0	0	2 (<1)
帯状疱疹 Herpes zoster	[redacted]		2 (<1)
悪心 Nausea	0	0	2 (<1)
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胸水 Pleural effusion	0	0	2 (<1)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	2 (<1)
腎不全 Renal failure	[redacted]		2 (<1)
貧血 Anaemia	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心不全 Cardiac failure	4 (1)	1 (<1)	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
激越 Agitation	2 (<1)	1 (<1)	0
不眠症 Insomnia	[redacted]		[redacted]
ミオパチーMyopathy			
好中球数減少 Neutrophil count decreased			
血小板数減少 Platelet count decreased			

Source: C16010 Table 14.4.1.17 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.11.19B.

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 Includes TEAEs leading to discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen for Study C16010 and TEAEs leading to discontinuation of the full study drug regimen for the overall safety analysis population.

試験治療全ての投与中止について検討したところ、safety population の 720 例のうち 85 例（12%）（本剤群：46 例、プラセボ群：39 例）が有害事象（PD を含む）により試験治療全ての投与を中止していた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.2.3）。試験治療全てを中止した主な理由が有害事象であった本剤群（360 例）の患者 46 例（13%）の内訳は以下のとおりである。

・サイクル 1～6 での中止：全体で 28 例（61%）、サイクル 1 で 12 例（26%）、サイクル 1～3 で 16 例（34%）
・サイクル 7～12 での中止：11 例（24%）
・サイクル 13 以降での中止：7 例（15%）

試験治療全てを中止した主な理由が有害事象であったプラセボ群（360 例）の患者 39 例（11%）の内訳は以下のとおりである。

・サイクル 1～6 での中止：全体で 26 例（67%）、サイクル 1 で 6 例（15%）、サイクル 1～3 で 17 例（44%）
・サイクル 7～12 での中止：8 例（21%）
・サイクル 13 以降での中止：5 例（13%）

以上のとおり、試験治療全てを中止した時期は本剤群とプラセボ群で類似していた。

2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における試験治療の中止に至った有害事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における試験治療全ての中止に至った有害事象の発現率（122 例、12%）は、C16010 試験の本剤群（46 例、13%）と同程度であった（表 2.7.4.2-1）。overall safety analysis population で 5 例以上に認められた試験治療全ての中止に至った有害事象と C16010 試験の本剤群で多く認められた試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象と同様であり、その内訳は血小板減少症〔overall safety analysis population：8 例（1%未満）、C16010 試験の本剤群：3 例（1%未満）〕、下痢〔6 例（1%未満）及び 5 例（1%）〕、疲労〔6 例（1%未満）及び 5 例（1%）〕、末梢性ニューロパチー〔6 例（1%未満）及び 2 例（1%未満）〕、肺炎〔5 例（1%未満）及び 1 例（1%未満）〕であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.19B）。Overall safety analysis population で試験治療の中止に至った有害事象のうち、Grade 3 の事象は 6%、Grade 4 の事象は 2%であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.20B）。

試験治療の中止に至った有害事象の発現率はサイクル 0（PK サイクル）～1（37/990 例、4%）及びサイクル 2～6（56/847 例、7%）で最も高く、サイクル 7～12（21/503 例、4%）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 0/48 例、0%であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.10.2A）。

（2）C16010 試験における試験治療の減量に至った有害事象

試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象の発現率は本剤群で 52%、プラセボ群で 44%であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.1）。いずれかの群で 10 例以上に認められた試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象は、好中球減少症（本剤群：27 例、プラセボ群：25 例）、血小板減少症（26 例及び 10 例）、下痢（18 例及び 10 例）、末梢性感覚ニューロパチー（17 例及び 8 例）、不眠症（14 例及び 17 例）、疲労（14 例及び 15 例）、末梢性浮

腫（13 例及び 8 例）、気分変化（11 例及び 12 例）、筋力低下（10 例及び 9 例）、斑状丘疹状皮疹（10 例及び 5 例）及び無力症（5 例及び 10 例）であった（C16010 試験　総括報告書一覧 16.2.7.1A）。

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

（3）特に注目すべき有害事象－新規の原発性悪性腫瘍

原発性悪性腫瘍の発現率は加齢に伴い上昇することが知られており、多発性骨髄腫の診断時年齢の中央値は 70 歳である[2]。多発性骨髄腫には新規の原発性悪性腫瘍のリスク上昇との関連が認められている[3][4][5][6]。その原因として、メルファランへの曝露や造血幹細胞移植に伴う免疫抑制剤への曝露が報告されている。最近、LenDex の投与を受けた患者では、対照と比較して新規の原発性悪性腫瘍の全体的リスクが上昇すると報告された[5]。従来、新規の原発性悪性腫瘍は自発報告だったため、これらの発現率は正確ではない可能性がある。そのため、C16010 試験及び overall safety analysis population における試験治療の投与期間中又は追跡調査期間中の新規の原発性悪性腫瘍の発現率を検討した。

表 2.7.4.9-3 に記載した特に注目すべき有害事象の定義を用いて、新規の原発性悪性腫瘍を特定した。各事象が新規の原発性悪性腫瘍であるか否か、又は原疾患としてのがんの進行であるか否かを鑑別するため、悪性腫瘍の MedDRA 標準検索式（SMQ）に含まれる基本語及び追加の基本語（骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群の転化、及び分類不能な骨髄異形成症候群）について、治験依頼者の医師が臨床的評価を実施した。新規の原発性悪性腫瘍の一覧には、悪性腫瘍が血液腫瘍か固形がんか（さらに皮膚がんか）の鑑別結果を記載した。

1）C16010 試験における新規の原発性悪性腫瘍

C16010 試験の safety population（720 例）では、新規の原発性悪性腫瘍は 15 例に認められ、その内訳は投与期間中の本剤群で 8 例（2%）、プラセボ群で 5 例（1%）及び PFS 追跡調査期間中の各群で 1 例（1%未満）であった。[redacted]で認められた新規の原発性悪性腫瘍[redacted]例の内訳は、骨髄異形成症候群[redacted]例、固形がん[redacted]例〔結腸腺癌（[redacted]例）、遠隔転移を伴う胃癌、悪性新生物（未分化腫瘍）及び胆嚢癌（PFS 追跡調査期間中に発現）（[redacted]例）〕及び皮膚がん[redacted]例であった。新規に固形がんと診断された[redacted]例のうち 4 例は臨床的に関連のある既往歴を有していた。[redacted]で認められた新規の原発性悪性腫瘍[redacted]例の内訳は、骨髄異形成症候群[redacted]例、固形がん[redacted]例〔非小細胞肺癌（PFS 追跡調査期間中に発現）〕及び皮膚がん[redacted]

例であった。骨髄異形成症候群及び非小細胞肺癌と診断された患者では、関連する既往歴は認められなかったが、骨髄異形成症候群が認められた患者はメルファラン、シクロホスファミド、サリドマイド及びASCTによる前治療を受けていた。また、非小細胞肺癌が認められた患者はシクロホスファミド及びサリドマイドによる前治療を受けていた。

新規の原発性悪性腫瘍のために試験治療を中止した患者は、[redacted]で4例（1%）（結腸腺癌、遠隔転移を伴う胃癌、悪性新生物、骨髄異形成症候群）及び[redacted]で1例（1%未満）（骨髄異形成症候群）であった（C16010試験　総括報告書　一覧16.2.7.8）。

2）Overall safety analysis population及びC16010試験における新規の原発性悪性腫瘍の比較

Overall safety analysis population（990例）における新規の原発性悪性腫瘍の発現率〔2%（18例、C16010試験の本剤群の8例を含む）〕（5.3.5.3-2表18.1.1.13.6B）は、C16010試験の本剤群（2%）と同程度であった。

Overall safety analysis populationでは、18例に新規の原発性悪性腫瘍が計19件認められ、その内訳は固形がん17件（皮膚がん11件を含む）、血液腫瘍1件、判定不能1件〔悪性新生物（未分化腫瘍）〕であった（5.3.5.3-2表18.1.1.13.24）。

新規の原発性悪性腫瘍の発現率は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群で同程度（2%）であり、高齢者を主とするこの対象患者集団で予測される背景発現率[3][4]と一致している。レナリドミド／デキサメタゾンによる治療を受けたRRMM患者における新規の原発性悪性腫瘍の発現率は2.7%（19/703例）であり[5]、C16010試験でレナリドミド及びデキサメタゾンによる治療を受けた両群の患者における新規の原発性悪性腫瘍の発現率と同程度であった。以上より、C16010試験及びoverall safety analysis populationでは、新規の原発性悪性腫瘍に関する安全性上の懸念は認められなかった。

（4）臨床的に重要な有害事象

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

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

なお、「血液およびリンパ系障害」に属する有害事象は、複数の因子が関係している可能性があり、レナリドミドや本剤の投与だけでなく、疾患に関連した骨髄抑制が関連している可能性もある（[7][8][9][10][11]）。皮膚障害も、複数の因子が関係している可能性があり、

多発性骨髄腫患者の治療に用いられる抗がん剤以外の複数の薬剤（トリメトプリム／スルファメトキサゾール合剤、アロプリノール、その他の抗生物質など）で報告されている。デキサメタゾンは発疹の治療薬であるが、発疹の原因にもなり得る。発疹は、本剤とレナリドミドの間で重複した毒性であるが、様々な基本語で報告されるため、複数の基本語を併合して評価した。なお、本剤の臨床的に重要な有害事象のうち、発疹、血小板減少症、下痢、悪心、嘔吐、好中球減少症などはレナリドミドの毒性と重複している。臨床的に重要な有害事象及び関連する基本語の一覧を表 2.7.4.9-3 に示した。

本項では、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）を個別に要約した。C16010 試験及び overall safety analysis population における各有害事象の発現率を基本語別及び Grade 別に要約した。C16010 試験の投与群間で有害事象の発現率に 5%以上の差がある場合に発現率に差があると定義し、本剤群の発現率がプラセボ群より高かった臨床的に重要な事象は、発疹（複数の基本語を併合）、胃腸障害〔悪心、嘔吐、下痢（基本語）〕、血小板減少症（複数の基本語を併合）及び末梢性ニューロパチー（複数の基本語を併合）であった。また、C16010 試験の両群間で発現率の差が認められた臨床的に重要な有害事象については、発現までの期間、発現率の経時的変化、累積発現率の経時的変化及び併用薬を示した。

本項では、C16010 試験と overall safety analysis population で集計結果が類似していた場合は、C16010 試験の本剤群と overall safety analysis population との間でデータを比較した。C16010 試験と overall safety analysis population で集計結果に差があった場合は、それぞれ別の項で記述した。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population で認められた臨床的に重要な有害事象を表 2.7.4.2-10 に要約した。

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）

n (%)

Adverse Event Category[b]	Study C16010										Overall Safety Analysis Population[a] N=990	
	Placebo+LenDex N=360					Ixazomib+LenDex N=360						
	TEAE	Related[c]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	Related[c]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	SAE
心臓障害 Cardiac												
心不全 Heart failure	11 (3)	3 (<1)	7 (2)	7 (2)	6 (2)	13 (4)	5 (1)	7 (2)	7 (2)	3 (<1)	30 (3)	16 (2)
不整脈 Arrhythmias	45 (13)	19 (5)	11 (3)	9 (3)	[redacted]	47 (13)	15 (4)	21 (6)	15 (4)	[redacted]	127 (13)	38 (4)
心筋梗塞 Myocardial infarction	6 (2)	[redacted]	4 (1)	5 (1)	3 (<1)	4 (1)	[redacted]	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	5 (<1)
皮膚障害 Dermatologic												
発疹 Rash	75 (21)	56 (16)	5 (1)	0	1 (<1)	125 (35)	93 (26)	16 (4)	0	2 (<1)	346 (35)	9 (<1)
胃腸障害 Gastrointestinal												
悪心 Nausea	74 (21)	29 (8)	[redacted]		0	92 (26)	63 (18)	[redacted]		0	366 (37)	11 (1)
嘔吐 Vomiting	39 (11)	14 (4)	2 (<1)	[redacted]	0	79 (22)	55 (15)	4 (1)	[redacted]	0	287 (29)	15 (2)
下痢 Diarrhoea	130 (36)	64 (18)	8 (2)	2 (<1)	3 (<1)	151 (42)	100 (28)	22 (6)	7 (2)	5 (1)	412 (42)	23 (2)
血液障害 Hematologic												
血小板減少症 Thrombocytopenia	50 (14)	38 (11)	27 (8)	6 (2)	6 (2)	99 (28)	89 (25)	62 (17)	6 (2)	3 (<1)	292 (29)	17 (2)
好中球減少症 Neutropenia	96 (27)	89 (25)	71 (20)	2 (<1)	5 (1)	109 (30)	98 (27)	73 (20)	2 (<1)	3 (<1)	236 (24)	3 (<1)
肝臓障害 Hepatic												
肝機能障害 Liver impairment	19 (5)	11 (3)	4 (1)	[redacted]	1 (<1)	22 (6)	9 (3)	7 (2)	[redacted]	1 (<1)	101 (10)	7 (<1)
神経障害 Nervous												
末梢性ニューロパチー Peripheral neuropathy	77 (21)	65 (18)	7 (2)	0	4 (1)	100 (28)	81 (23)	7 (2)	0	5 (1)	241 (24)	3 (<1)
脳症 Encephalopathy	3 (<1)	1 (<1)	[redacted]		0	2 (<1)	1 (<1)	[redacted]		0	10 (1)	3 (<1)
腎臓障害 Renal												
腎機能障害 Renal impairment	35 (10)	10 (3)	13 (4)	10 (3)	4 (1)	29 (8)	9 (3)	8 (2)	6 (2)	3 (<1)	106 (11)	31 (3)
血管障害 Vascular												
低血圧 Hypotension	20 (6)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	[redacted]	21 (6)	5 (1)	5 (1)	4 (1)	[redacted]	93 (9)	20 (2)

Source: C16010 Table 14.4.1.26 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.6B, and Table 18.1.1.13.8B.

Abbreviation: D/C=adverse events resulting in discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen; LenDex=lenalidomide and dexamethasone; SAE=serious adverse event; 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 The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

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

1）心臓障害（心不全、不整脈及び心筋梗塞）

① 心不全

心不全は、欧米で市販のPIであるカルフィルゾミブで副作用として心関連事象が注意喚起されていることから[12]、臨床的に重要な有害事象とした。解析は心不全のSMQに含まれる基本語を用いて行ったが、基本語の浮腫及び末梢性浮腫は、必ずしも心不全とは限らないため除外した。C16010試験で見られた末梢性浮腫の発現に関しては、別途記述した。

C16010試験のsafety population及びoverall safety analysis populationにおける心不全関連事象を基本語別に要約した。

C16010試験における心不全関連事象

C16010試験（720例）における心不全関連事象〔心不全の改変SMQ（表2.7.4.9-3）により定義〕の発現率は、本剤群で4%（13例）、プラセボ群で3%（11例）であった。Grade 3の事象は本剤群の4例（1%）及びプラセボ群の2例（1%未満）に、Grade 4の事象は各群2例（1%未満）に、Grade 5の事象は本剤群の1例（1%未満）及びプラセボ群の3例（1%未満）に認められた。重篤な有害事象としての心不全関連事象は各群7例（2%）に認められた。試験治療中1剤以上の中止に至った心不全関連事象は、本剤群の3例（1%未満）及びプラセボ群の6例（2%）に認められた。

Grade 4の心不全関連事象が認められた本剤群の2例（患者番号[redacted]：心不全、患者番号　10-QQ*：急性心不全）及びプラセボ群の2例（患者番号[redacted]：心不全及び患者番号[redacted]：心不全）、並びに心不全関連事象による試験期間中の死亡が認められた本剤群の1例（患者番号　10-AA*：拡張機能障害）及びプラセボ群の3例（患者番号　10-A*：心不全、患者番号　10-J*：心原性ショック及び患者番号　10-Q*：急性心不全）の経過を5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3に記述した。なお、心不全関連事象による死亡が認められた4例（本剤群1例、プラセボ群3例）ではいずれも試験治療との関連性は否定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.2-11　心不全関連事象

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

n (%)

	C16010						Overall Safety Analysis Population[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event	2 (<1)	2 (<1)	11 (3)	4 (1)	2 (<1)	13 (4)	11 (1)	3 (<1)	30 (3)
Preferred term[b]									
うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	[redacted]		3 (<1)	[redacted]		5 (1)	7 (<1)	1 (<1)	12 (1)
心不全 Cardiac failure	2 (<1)	2 (<1)	6 (2)	2 (<1)	1 (<1)	4 (1)	7 (<1)	1 (<1)	11 (1)
肺うっ血 Pulmonary congestion	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	3 (<1)
心拡大 Cardiomegaly	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<1)
急性肺水腫 Acute pulmonary oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 Brain natriuretic peptide increased	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
急性心不全 Cardiac failure acute	0	[redacted]	1 (<1)	0	[redacted]	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
拡張機能障害 Diastolic dysfunction	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	1 (<1)
駆出率減少 Ejection fraction decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
左室機能不全 Left ventricular dysfunction	[redacted]	0	[redacted]		0	[redacted]	1 (<1)	0	1 (<1)
肺水腫 Pulmonary oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
心原性ショック Cardiogenic shock	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]
起坐呼吸 Orthopnoea	0	0		0	0		0	0	

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B, and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone

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

b The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

心不全に伴う Grade 1 又は Grade 2 及び Grade 3 以上の浮腫の発現を更に検討するため、心不全の SMQ を用いた検索結果から末梢性浮腫を抽出し、心不全とは別に評価した。本試験で末梢性浮腫が認められた 157 例のうち、91 例（25%）が本剤群、66 例（18%）がプラセボ群であり、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 で、Grade 3 の末梢性浮腫は本剤群の 2%及びプラセボ群の 1%の患者に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.13A）。これらの事象を医学的に検討したところ、浮腫と心不全の併発は両群で同程度であり、本剤群では 4 例（1%）、プラセボ群で 2 例（1%未満）であった。本剤群の 4 例のうち、1 例には虚血性心疾患、冠動脈バイパス術及び高血圧の既往歴が、1 例には高脂血症、病的肥満及び深部静脈血栓症／肺塞栓症の既往歴が、1 例には高血圧、肺動脈血栓塞栓症及び末梢性浮腫の既往歴がそれぞれあり、残りの 1 例では心疾患危険因子は認められなかったが、肺塞栓症及び下肢深部静脈血栓症を併発していた。末梢性浮腫により試験治療を中止した患者はいなかった。したがって、認められた末梢性浮腫の大多数は心機能と関係なく、かつほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であり、おそらくは、デキサメタゾンにより誘発された体液貯留及び PI で報告さ

れている血管透過性亢進作用[13]に関連するものと考えられた。なお、レナリドミドの米国及びEU添付文書に記載されている末梢性浮腫の発現率はレナリドミド／デキサメタゾン併用で26.3%、デキサメタゾン単独で21.1%であり、C16010試験での発現率はこれらと一致していた[7][8]。

Overall safety analysis population及びC16010試験における心不全関連事象の比較

Overall safety analysis population（990例）における心不全に関連する有害事象の発現率〔3%（30例）〕（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.6B）は、C16010試験の本剤群（4%）と同程度であった。Grade 3の事象の発現率は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群と同程度であった（いずれも1%）。同様に、Grade 4の事象の発現率はoverall safety analysis populationとC16010試験の本剤群ともに1%未満であった。

Overall safety analysis populationで、心不全に関連した死亡は2例（1%未満）に認められた（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.4B）。C16010試験の1例（本剤群）とC16007試験の1例が心不全関連事象により死亡した。C16007試験の患者で認められた事象は、本剤との関連性は否定され、原疾患（心臓障害を伴うALアミロイドーシス）との関連性があると判断された。これらの患者の経過を5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3に記述した。

重篤な有害事象としての心不全関連事象の発現率は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群で同程度であった（いずれも2%）。Overall safety analysis populationで認められた重篤な有害事象の内訳は、うっ血性心不全が7例（1%未満）、心不全が6例（1%未満）、肺うっ血、急性心不全、拡張機能障害、及び左室機能不全が各1例（1%未満）であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.6B）。

試験治療の中止に至った心不全の発現率は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群と同程度であった（いずれも1%未満）。Overall safety analysis populationでは急性心不全、うっ血性心不全及び拡張機能障害各1例（1%未満）が試験治療を中止した（5.3.5.3-2 表18.1.1.14.11B）。

C16010試験及びoverall safety analysis populationの結果から、心不全関連事象について安全性上の懸念は認められなかった。

② 不整脈

不整脈は、PIであるカルフィルゾミブで副作用として心関連事象が注意喚起されていることから[12]、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、不整脈のSMQに含まれる基本語を用いて行った。さらに、第1相試験で得られたデータによる薬物濃度－QTc解析の結果を、FDAのQT Interdisciplinary Review Team（IRT）へ提出し、今回の申請用量ではQTcへの影響はないとの見解をQT IRTより受領している（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受理）（2.7.2.3.3.2）。第3相試験の本剤の用量4 mgでは、モデルに基づく解析で推定されたFridericia法による補正QT間隔（QTcF）のベースラインからの平均変化量は0.0710 msec（90%CI：−0.221, 0.363）であった。また、本剤の血漿中濃度とRR間隔との間に明確な関連性は認められず、本剤は心拍数に対して臨床的に考慮すべき影響を及ぼさないことが示唆された。これらの結果を総合すると、本剤の投与に関連する不整脈誘発のリスクは低いと考えられた（2.7.2.3.6）。

C16010 試験の safety population における不整脈及び関連する事象の発現率を表 2.7.4.2-12 に要約した。また、overall safety analysis population における不整脈に関連する有害事象の発現率を基本語別に表 2.7.4.2-13 に要約した。

C16010 試験における不整脈関連事象

C16010 試験（720 例）における不整脈関連事象〔不整脈の SMQ（表 2.7.4.9-3）〕の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（両群とも 13%）。Grade 3 の事象は本剤群で 17 例（5%）及びプラセボ群で 10 例（3%）に、Grade 4 の事象は本剤群で 3 例（1%未満）及びプラセボ群で 1 例（1%未満）に認められ、Grade 5 の事象は本剤群では 1 例（1%未満）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象としての不整脈は、本剤群の 15 例（4%）及びプラセボ群の 9 例（3%）に認められた。試験治療中 1 剤以上の中止に至った不整脈は、[redacted]では[redacted]に認められたが、[redacted]では認められなかった。

本剤群の 1 例（患者番号　10-R* ）は不整脈関連事象（心停止）により死亡したが、試験治療との関連性は否定された。心電図 QT 延長が、[redacted]の 2 例（患者番号[redacted]及び患者番号　10-RR* ）に認められた（Grade 3 が 1 例、Grade 1 が 1 例）が、いずれも試験治療との関連性は否定された。これらの 3 例の経過を 5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3 に記述した。トルサード ド ポアントは両群とも認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.2-12　不整脈関連事象に関する概要（C16010 試験：safety population）

	n (%)	
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360
Cardiac disorders SOC	51 (14)	51 (14)
Grade 3 or higher	13 (4)	22 (6)
Serious	16 (4)	22 (6)
Arrhythmia SMQ	45 (13)	47 (13)
Grade 3	10 (3)	17 (5)
Grade 4	1 (<1)	3 (<1)
Grade 5	[redacted]	
Serious	9 (3)	15 (4)
Arrhythmia resulting in study drug regimen discontinuation	[redacted]	
Use of beta-blockers at study entry	84 (23)	62 (17)
Use of beta-blockers at any time in the study	98 (27)	72 (20)
QTc prolongation (TEAE)	[redacted]	
QTcB		
Maximum mean change from baseline	6.4 msec	6.4 msec
QTcB ≥30 msec increase	50 (17)	59 (19)
QTcB ≥60 msec increase	20 (7)	14 (5)
QTcF		
Maximum mean change from baseline	7.6 msec	8.2 msec
QTcF ≥30 msec increase	40 (13)	49 (16)
QTcF ≥60 msec increase	19 (6)	10 (3)

Source: C16010 Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.4B, Table 14.4.1.7, Table 14.4.1.21, Table 14.4.1.26, Table 14.4.2.2, Table 14.4.4.7, and Table 14.4.4.11.

Abbreviations: QTcB=QT interval corrected using Bazett's formula; QTcF=QT interval corrected using Fridericia's formula; SMQ=standardized MedDRA query; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a Patient 10-R* who died of cardiac arrest.

b Counted above in arrhythmia SMQ.

主な不整脈関連事象は上室性不整脈（本剤群：5%、プラセボ群：7%）で、心室性不整脈の発現率は本剤群が 2%、プラセボ群が 1%未満であった。治験実施計画書に従い、ベースライン時、サイクル 2 の終了後、及び試験の終了時に心電図を測定した。本剤群及びプラセボ群における QTcF 間隔のベースラインから最終評価までの平均変化量には、臨床的に重要な差は認められなかった（それぞれ 4.97 msec 及び 4.64 msec）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.8）。投与後に観察された QTcF の最大値が 500 msec 以上であった患者は、本剤群で 3 例（1%未満）、プラセボ群で 5 例（2%）であった。QTcF のベースラインからの増加量が 60 msec 以上であった患者は、本剤群で 3%、プラセボ群で 6%であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.7）。以上の結果より、本剤と心臓障害（特に不整脈及び QTc 変化）との間に明確な関連性は認められなかった。不整脈関連事象については、患者の心臓関連の既往歴が影響した可能性が高く、不整脈の総発現率、又は Bazett の式で補正した QT 間隔（QTcB）若しくは QTcF の変化に関して両群間に差はないと考えられた。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における不整脈関連事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における不整脈関連事象の発現率〔13%（127 例）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（13%）と同程度であった。Grade 3 の事象の発現率は、overall safety analysis population（4%）と C16010 試験の本剤群（5%）で同

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

程度であった。本剤群の Grade 4 の事象の発現率は overall safety analysis population と C16010 試験ともに 1%未満であった。

[redacted]、overall safety analysis population の 5 例で有害事象として心電図 QT 延長が認められた。このうち、患者番号 03-A* （C16003 試験、本剤単独投与）の有害事象は、本剤との関連性は否定され、事象発現時点でスクリーニング時と比較して QTcF 延長は認められなかった。患者番号[redacted]（C16005 試験、本剤 + LenDex 併用）の有害事象は、試験治療との関連性は否定できないと判断され、事象発現時点でスクリーニング時と比較して 71.1 msec の QTcF 延長が認められた。患者番号[redacted]（C16006 試験、本剤 + MP 併用）の有害事象は、試験治療との関連性は否定され、事象発現時点で臨床的に意義のある QT 延長は認められなかった（QTcF 及び QTcB 未報告）。患者番号[redacted]（C16006 試験、本剤 + MP 併用）の有害事象は、試験治療との関連性が否定できないと判断されたが、事象発現時点で臨床的に意味のある QT 延長は認められなかった（QTcF 及び QTcB 未報告）。患者番号 08-B* （C16008 試験、本剤 + LenDex 併用）では、心電図 QT 延長の有害事象が 2 回認められた。1 回目の事象は試験治療との関連性は否定できないと判断され、事象発現時点でスクリーニング時と比較して 49.4 msec の QTcF 延長が認められた。2 回目の事象は試験治療との関連性は否定され、事象発現時点でスクリーニング時と比較して 39.8 msec の QTcF 延長が認められた。これらの心電図 QT 延長の有害事象は、安全性評価の一環として投与期間中に心電図を連続的にモニタリングする試験で認められた。これらの患者に関する経過を 5.3.5.3-2 Section 4.2.2 に記述した。

重篤な有害事象としての不整脈関連事象の発現率は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度であった（いずれも 4%）。Overall safety analysis population で認められた重篤な有害事象の内訳は、心房細動 13 例（1%）、失神 9 例（1%未満）、心房粗動 5 例（1%未満）、心停止 4 例（1%未満）、心肺停止 3 例（1%未満）、不整脈 2 例（1%未満）、徐脈、上質性頻脈、心室性期外収縮及び三束ブロックが各 1 例（1%未満）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）。

Overall safety analysis population で、Grade 5 の不整脈関連事象は 5 例（1%未満）に認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.4B）。これら 5 例のうち 4 例は、心停止〔患者番号 10-R* （C16010 試験）、患者番号 11-B* （C16011 試験）〕又は心肺停止〔患者番号 05-F* （C16005 試験）、患者番号 08-A* （C16008 試験）〕により死亡した。このうち、患者番号 08-A* （C16008 試験）で認められた心肺停止のみ試験治療（レナリドミド）と関連性は否定できないと判断され、その他 3 例で認められた心停止又は心肺停止は試験治療との関連性は否定された。これら 4 例の経過を 5.3.5.3-2 Section 2.1.2.1（C16010 試験の本剤群）及び Section 2.1.2.2（overall safety analysis population）に、5 例目〔不整脈、患者番号 11-A* （C16011 試験）〕の経過を 5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3 に記述した。

試験治療の中止に至った不整脈関連事象の発現率は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（1%未満）であった。心停止による試験治療の中止が 3 例（1%未満）に認められ、心肺停止による試験治療の中止が 2 例（1%未満）に認められた。心房細動及び心房頻脈による試験治療の中止が各 1 例（1%未満）に認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）。

また、トルサード ド ポアントは認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.2-13　不整脈関連事象（overall safety analysis population）

	Overall Safety Analysis Population[a] N=990		
Preferred Term	Gr 3	Gr 4	All
Patients with at Least 1 TEAE[b]	35 (4)	6 (<1)	127 (13)
心房細動 Atrial fibrillation	11 (1)	1 (<1)	26 (3)
失神 Syncope	17 (2)	0	24 (2)
動悸 Palpitations	0	0	21 (2)
頻脈 Tachycardia	1 (<1)	0	18 (2)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	0	0	11 (1)
心房粗動 Atrial flutter	5 (<1)	1 (<1)	10 (1)
徐脈 Bradycardia	2 (<1)	0	7 (<1)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	2 (<1)	0	7 (<1)
不整脈 Arrhythmia	1 (<1)	0	5 (<1)
心停止 Cardiac arrest	0	3 (<1)	5 (<1)
心肺停止 Cardio-respiratory arrest	0	1 (<1)	3 (<1)
上室性期外収縮 Supraventricular extrasystoles	0	0	3 (<1)
上室性頻脈 Supraventricular tachycardia	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
心室性期外収縮 Ventricular extrasystoles	0	0	3 (<1)
心房頻脈 Atrial tachycardia	0	0	2 (<1)
第一度房室ブロック Atrioventricular block first degree	0	0	2 (<1)
心電図異常 Electrocardiogram abnormal	0	0	1 (<1)
心拍数不整 Heart rate irregular	0	0	1 (<1)
三束ブロック Trifascicular block	1 (<1)	0	1 (<1)
心室性不整脈 Ventricular arrhythmia	1 (<1)	0	1 (<1)

Source:5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviations: Gr=grade; 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 A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

③ 心筋梗塞

心筋梗塞は、レナリドミドの添付文書で警告されていることに加え[7][11]、PI であるカルフィルゾミブで副作用として心関連事象が注意喚起されていることから[12]、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、心筋梗塞の SMQ に含まれる基本語を用いて行った。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における心筋梗塞の発現率を基本語別に表 2.7.4.2-14 に要約した。

C16010 試験における心筋梗塞関連事象

C16010 試験（720 例）における心筋梗塞関連事象〔心筋梗塞の SMQ（表 2.7.4.9-3）〕の発現率は、本剤群で 1%、プラセボ群で 2%であった。Grade 3 の事象は[redacted]には認められず、[redacted]に認められ、Grade 4 の事象は各群 2 例（1%未満）、Grade 5 の事象は各群 1 例（1%未満）に認められた。死亡した 2 例〔本剤群の 1 例（患者番号　10-U*　：心筋梗塞）及びプラセボ群の 1 例（患者番号　10-D*　：心筋梗塞）〕の経過を 5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3 に記述した。なお、患者番号　10-U*　で認められた心筋梗塞は試験治療との関連性は否定され、患者番号　10-D*　で認められた心筋梗塞は試験治療（レナリドミド）との関連性が否定できないと判断された。重篤な有害事象としての心筋梗塞関連事象は、本剤群の 3 例（1%未満）及びプラセボ群の 5 例（1%）に認められた。試験治療中 1

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

剤以上の中止に至った心筋梗塞関連事象は、本剤群の 1 例（1%未満）及びプラセボ群の 3 例（1%未満）に認められた。

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）

n (%)

	Study C16010						Overall Safety Analysis Population[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	[redacted]	2 (<1)	6 (2)	[redacted]	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
Preferred term[c]									
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	[redacted]	1 (<1)	0	[redacted]	3 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
トロポニン増加 Troponin increased	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction	[redacted]	0	[redacted]		0	[redacted]	1 (<1)	0	1 (<1)
急性冠動脈症候群 Acute coronary syndrome	0	[redacted]		0	[redacted]		0	[redacted]	
冠動脈血栓症 Coronary artery thrombosis	0			0			0		

Source: C16010 Table 14.4.1.21and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B, and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における心筋梗塞関連事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における心筋梗塞関連事象の発現率〔1%未満（6 例）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（1%）と同程度であった。Grade 3 の事象の発現率は、overall safety analysis population（1%未満）と C16010 試験の本剤群 [redacted] で同程度であった。同様に、Grade 4 の事象の発現率は overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群ともに 1%未満であった。

重篤な有害事象としての心筋梗塞関連事象は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（いずれも 1%未満）であった。Overall safety analysis population で認められた重篤な有害事象の内訳は、心筋梗塞 3 例（1%未満）、トロポニン増加及び急性心筋梗塞が各 1 例（1%未満）であった。

Overall safety analysis population では、Grade 5 の心筋梗塞関連事象は前述の C16010 試験の患者番号　10-U*　（本剤群）1 例以外に認められなかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.4B）。

試験治療の中止に至った心筋梗塞関連事象は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（いずれも 1%未満）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）。

心筋梗塞に関連する有害事象の発現率は C16010 試験の両群（本剤群：1%、プラセボ群：2%）及び overall safety analysis population（1%未満）のいずれも低く、既存疾患との関連性が見られたことから、これらの有害事象に関する安全性上の懸念は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

④ C16010 試験におけるベースライン時の高リスク患者の心関連事象

C16010 試験の患者の既往歴（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.4.2）から、心疾患危険因子（糖尿病、高血圧、肥満、高コレステロール血症／高脂血症）と心疾患（心筋梗塞、心虚血及び狭心症、うっ血性心不全など）の既往歴又は合併症データを抽出した。これらのデータを解析し、試験開始時から心疾患危険因子が存在していた患者では、本剤群における心疾患の発現リスクがプラセボ群より高かったか否かを検討した。C16010 試験の safety population の 720 例のうち、434 例〔本剤群：199 例（55%）、プラセボ群：235 例（65%）〕が心疾患危険因子又は心疾患の既往歴／合併症を有していた。391 例〔本剤群：180 例（50%）、プラセボ群：211 例（59%）〕が心疾患危険因子を有しており、心疾患の既往歴／合併症を有していた患者は 154 例〔本剤群：66 例（18%）、プラセボ群：88 例（24%）〕であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.1.1.12）。

医学的に検討した結果、心疾患危険因子を有する患者集団における心臓関連の有害事象の発現状況は両群で類似していた。数値的に差が見られた事象は心停止のみであり、[redacted]に認められたが、[redacted]は認められなかった。これら 3 例の事象は、いずれも本剤との関連性が否定された。1 例目（患者番号　10-R* ）では、治験責任医師により、原疾患としての心疾患又は心エコーに使用した造影剤 perflutren が原因であった可能性があると判断された。2 例目（患者番号　10-RR* ）では、試験治療の最終投与後 31 日以降に発現し、急性の心関連事象及び進行性の骨髄腫に起因したと判断された。3 例目（患者番号　10-AA* ）では、基礎疾患としての冠動脈疾患が原因であったと判断された。

この高リスク集団で認められた有害事象を Grade 別に検討したところ、Grade 3 以上の不整脈関連事象は、本剤群で 15 例、プラセボ群で 9 例に認められた。Grade 3 以上の心不全関連事象は、本剤群で 5 例、プラセボ群で 7 例に認められた。Grade 3 以上の心筋梗塞関連事象は、本剤群で 2 例、プラセボ群で 3 例に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.34）。

以上のとおり、心疾患危険因子を有する患者では、本剤群及びプラセボ群ともに心関連事象の発現率に対する影響は認められなかった。心疾患危険因子を有する患者における Grade 3 以上の心関連事象について評価した結果、本剤と心関連事象との間に明らかな関連性は示されなかった。この検討により、心臓障害に関する懸念がないことが裏付けられた。

⑤ C16010 試験における年齢部分集団別の心関連事象

臨床的に重要な心関連事象（心不全、不整脈、心筋梗塞関連事象）を年齢層別に検討した。臨床的に重要なこれらの有害事象の発現率を年齢層別に比較し、本剤群全体での発現率とも比較した。

- 年齢は事前に規定した層別因子ではなかったが、65 歳以下及び 85 歳以上の患者数は両群で同程度であった。しかし、65 歳超 75 歳以下の患者数は本剤群がプラセボ群より多く（それぞれ 144 例及び 125 例）、75 歳超の患者数は本剤群がプラセボ群より少なかった（47 例及び 61 例）。
- 臨床的に重要な心関連事象の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ 20%及び 21%）であった。
- 65 歳以下の患者で認められた不整脈関連事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群ともに 65 歳超 75 歳以下及び 75 歳超の患者と比較して少なかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

・全ての年齢層で臨床的に重要な心関連事象は、本剤群とプラセボ群で類似していた。
・75 歳超の患者における不整脈関連事象は、本剤群では 47 例中 10 例（21%）に、プラセボ群では 61 例中 9 例（15%）に認められた。上室性不整脈（高位語）は、本剤群では 47 例中 5 例（11%）、プラセボ群では 61 例中 7 例（11%）に認められ、心室性不整脈および心停止（高位語）は、本剤群では 47 例中 2 例（4%）、プラセボ群では 61 例中 1 例（2%）に認められた。65 歳超 75 歳以下の患者における不整脈関連事象の発現率は、本剤群（21/144 例、15%）とプラセボ群（18/125 例、14%）で同程度であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.35）。
・心不全関連事象及び心筋梗塞関連事象について検討した場合にも、両群間に意味のある差は認められなかった。

患者に認められた心関連事象を年齢層別に検討した結果、本剤と心関連事象との間に明らかな関連性は示されなかった。ただ、Reece らは、原因は不明ながら、LenDex 併用投与ではデキサメタゾン単独投与と比較して Grade 3/4 の心房細動の発現率が高い（それぞれ 4%及び 1.1%）ことを指摘している[14]。Cancer Care Ontario のレナリドミドの 2012 年版処方集では、高齢者（65 歳超の患者）で心房細動の発現率が有意に高いことが指摘されている[15]。

2）皮膚障害：発疹

表 2.7.4.9-3 に示した基本語を用いて、解析した。発疹は、レナリドミド[7][11]、デキサメタゾン[1][16]及び本剤[17][18][19]で主な副作用として報告されている。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における発疹の発現率を基本語別に要約した。

C16010 試験における発疹関連事象

C16010 試験（720 例）における発疹（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群で 35%、プラセボ群で 21%で、この差は主に Grade 1 又は Grade 2 の事象の頻度差によると考えられた。Grade 3 の発疹は、本剤群の 16 例（4%）及びプラセボ群の 5 例（1%）に認められた。Grade 4 及び Grade 5 の発疹関連事象並びに重篤な発疹関連事象は認められなかった。試験治療中 1 剤以上の中止に至った発疹は、本剤群の 2 例（1%未満）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）に認められた。Grade 3 の急性熱性好中球性皮膚症が 2 例に認められ、[redacted]であった。スティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死融解症は両群とも認められなかった。

表 2.7.4.2-15 発疹関連事象

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

n (%)

	Study C16010						Overall Safety Analysis Population[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	5 (1)	0	75 (21)	16 (4)	0	125 (35)	59 (6)	0	346 (35)
Preferred term[c]									
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (<1)	0	12 (3)	8 (2)	0	32 (9)	22 (2)	0	97 (10)
斑状皮疹 Rash macular	3 (<1)	0	22 (6)	1 (<1)	0	22 (6)	9 (<1)	0	80 (8)
そう痒症 Pruritus	[redacted]	0	25 (7)	[redacted]	0	36 (10)	2 (<1)	0	78 (8)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	3 (<1)	0	0	5 (1)	4 (<1)	0	43 (4)
発疹 Rash	0	0	6 (2)	0	0	13 (4)	1 (<1)	0	41 (4)
丘疹性皮疹 Rash papular	[redacted]	0	2 (<1)	[redacted]	0	12 (3)	8 (<1)	0	34 (3)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	[redacted]	0	2 (<1)	[redacted]	0	9 (3)	4 (<1)	0	23 (2)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	0	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0	13 (1)
蕁麻疹 Urticaria	0	0	3 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	10 (1)
全身性そう痒症 Pruritus generalised	0	0	6 (2)	0	0	4 (1)	0	0	9 (<1)
薬疹 Drug eruption	[redacted]	0	1 (<1)	[redacted]	0	5 (1)	2 (<1)	0	8 (<1)
全身性皮疹 Rash generalised	0	0	1 (<1)	0	0	5 (1)	1 (<1)	0	7 (<1)
急性熱性好中球性皮膚症 Acute febrile neutrophilic dermatosis	[redacted]	0	[redacted]		0	[redacted]	3 (<1)	0	6 (<1)
紫斑 Purpura	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	5 (<1)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	4 (<1)
多形紅斑 Erythema multiforme	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	2 (<1)	0	4 (<1)
膿疱性皮疹 Rash pustular	[redacted]	0	[redacted]		0	[redacted]	3 (<1)	0	4 (<1)
剥脱性発疹 Exfoliative rash	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<1)
毛孔性皮疹 Rash follicular	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	2 (<1)
麻疹様発疹 Rash morbilliform	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	2 (<1)
スティーブンス・ジョンソン症候群 Stevens-Johnson syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)
間質性肉芽腫性皮膚炎 Interstitial granulomatous dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
血管炎性皮疹 Vasculitic rash	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B, and Table 18.1.1.13.6.B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

試験治療中1剤以上の中止に至った発疹関連事象は両群ともに少なかった(2例及び1例)(表2.7.4.2-10)。なお、発疹はレナリドミドの副作用として報告されており、治験実施計画書では発疹関連事象が発現した際はレナリドミドから先に減量する規定を設けていた。発疹関連事象で試験治療中1剤以上を中止した3例のうち、1例(患者番号　10-SS*　本剤群)は発疹が回復せず、本試験を中止した。

発疹関連事象の初回発現率は投与開始後3ヵ月間で最も高く、以降は概ね経時的に低下した(C16010試験　総括報告書　表14.4.1.16)。発疹関連事象を発現した患者において、発疹関連事象発現までの期間の中央値は、本剤群で16.0日、プラセボ群で8.0日であった(C16010試験　総括報告書　表14.4.1.14A)。Grade 3の事象の累積発現率の推移は両群間で類似していた(C16010試験　総括報告書　図14.5.1.7)。

治験実施計画書では、発疹関連事象の管理又は以降のサイクルでの予防的投与を目的として、抗ヒスタミン剤やステロイド剤(経口製剤又は外用剤)などによる対症療法が推奨された。本試験では、抗ヒスタミン剤全身投与の使用率が、プラセボ群(19%)より本剤群(27%)の患者で高かった(C16010試験　総括報告書　表14.4.4.11)。発疹関連事象に対して処方された主な薬剤(いずれかの投与群で10例以上に使用されたもの)は、セチリジン(本剤群:15例、プラセボ群:12例)、prednisone(10例及び3例)、及びベタメタゾン(10例及び3例)であった(C16010試験　総括報告書　表14.4.1.12)。

Overall safety analysis population及びC16010試験における発疹関連事象の比較

Overall safety analysis population(990例)における発疹関連事象の発現率〔35%(346例)〕(5.3.5.3-2 表18.1.1.13.6B)は、C16010試験の本剤群(35%)と同程度であり、事象は主にGrade 1又はGrade 2であった。Grade 3の事象の発現率は、overall safety analysis population(6%)とC16010試験の本剤群(4%)で同程度であった。Grade 4及びGrade 5の事象は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群のいずれでも認められなかった(5.3.5.3-2 表18.1.1.13.4B)。Overall safety analysis populationにおける発疹発現までの期間の中央値は22.0日であった(5.3.5.3-2 表18.1.1.13.1A)。

重篤な有害事象としての発疹関連事象の発現率は、overall safety analysis population(9例、1%未満)とC16010試験の本剤群(0例)で同程度であった。Overall safety analysis populationで認められた重篤な有害事象の内訳は、スティーブンス・ジョンソン症候群が2例(1%未満)(このうち1例は多形水疱性紅斑と報告されたが、MedDRAのコード化に従い、以降はスティーブンス・ジョンソン症候群と記載する。詳細は下記参照)、並びに斑状丘疹状皮疹、斑状皮疹、全身性皮疹、麻疹様発疹、多形紅斑、急性熱性好中球性皮膚症及び間質性肉芽腫性皮膚炎が各1例(1%未満)であった。

Overall safety analysis populationで、重篤な有害事象としてのスティーブンス・ジョンソン症候群は2例認められたが、いずれも回復した(詳細は下記参照)。なお、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死融解症などの重篤な皮膚反応がレナリドミドで報告されており[7][11]、発疹関連事象は本剤だけでなくレナリドミドも影響している可能性が考えられる。

1例目は、C16004試験〔単独で本剤3.95 mg/m^2(固定用量では7.2 mg相当)を週1回投与〕の患者(患者番号　04-D*　)で、重篤な皮膚疾患である多形水疱性紅斑が認められた。本

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

事象は試験治療との関連性が否定できないと判定され、短期間のステロイド全身投与及び他の支持療法の施行後に完全に回復したが、病勢が急速に進行したため、試験を中止した。なお、多形水疱性紅斑はMedDRA第16.0版ではスティーブンス・ジョンソン症候群にコード化されるが、最新の第18.0版では、多形紅斑にコード化される。

2例目は、C16008試験（本剤3.7 mgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用）の患者（患者番号　08-C* ）で、重篤なスティーブンス・ジョンソン症候群が認められた。このスティーブンス・ジョンソン症候群は、レナリドミドとの関連性が否定できないと判断され、本剤及びデキサメタゾンとの関連性は否定された。この患者は、1サイクルの試験治療を完了した後、スティーブンス・ジョンソン症候群により試験を中止し、中止後に完全に回復した。

試験治療の中止に至った発疹関連事象の発現率は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群で同程度（1%未満）であった。Overall safety analysis populationで試験治療の中止に至った発疹が6例で認められ、斑状丘疹状皮疹が2例（1%未満）、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、スティーブンス・ジョンソン症候群及び急性熱性好中球性皮膚症が各1例であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.14.11B）。

3）胃腸障害

① 悪心

悪心は、レナリドミドの主な副作用であり[7][11]、本剤の全臨床試験を通じた有害事象（胃腸障害）の発現状況に基づき、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、悪心（基本語）を用いて行った。

C16010試験のsafety populationにおける悪心・嘔吐及び関連する事象の発現率を表2.7.4.2-16に示した。

C16010試験における悪心

C16010試験（720例）における悪心（基本語）の発現率は、本剤群で26%、プラセボ群で21%であった（表2.7.4.2-16）。Grade 2の事象は本剤群の16例（4%）及びプラセボ群の24例（7%）に、Grade 3の事象は[redacted]に認められたが、[redacted]は認められなかった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.5）。重篤な有害事象としての悪心は、[redacted]に認められたが、[redacted]は認められなかった。試験治療の1剤以上の投与中止に至った悪心は、両群とも認められなかった。

悪心の頻度は本剤群（26%）がプラセボ群（21%）より5%高かったのに対し、本剤群の嘔吐の頻度はプラセボ群の2倍（それぞれ22%及び11%）であった（表2.7.4.2-16）。Grade 3以上の嘔吐の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ1%及び1%未満）であった。悪心及び／又は嘔吐で計3例が入院し、いずれも[redacted]であった。詳細を5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3に示した。

試験治療開始後に嘔吐が発現した場合には、治験実施計画書に従い、5-ヒドロキシトリプタミン3セロトニン受容体（5-HT3）拮抗剤などの標準的な制吐薬が推奨され、医師の判断で制吐薬の予防的投与が行われた。3%（本剤群：5%、プラセボ群：2%）の患者が試験治療開始前から制吐薬の予防的投与を開始し、7%（本剤群：10%、プラセボ群：4%）の患者は試験治療開始後のみ制吐薬を予防的投与された（C16010試験　総括報告書　表14.4.4.16）。悪

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

心に対して投与された主な併用薬（いずれかの投与群で 10 例以上に使用されたもの）は、制吐薬及び腸管運動促進薬であった。悪心に対して処方された主な薬剤は、オンダンセトロン（本剤群：21 例、プラセボ群：14 例）及びメトクロプラミド（本剤群：22 例、プラセボ群：19 例）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.12）。

表 2.7.4.2-16 に従って悪心及び嘔吐を医学的に検討した結果、投与中止に至った事象はなく、脱水や体重減少（いずれも有害事象又は経時的な体重変化として収集された）などの潜在的合併症の発現率に明らかな差は認められなかった。静脈内補液の使用状況は両群間で類似していた。この検討により、悪心及び嘔吐はプラセボ群より本剤群でより高頻度に認められたが、管理を困難にする潜在的合併症は認められなかったことが示唆された。

表 2.7.4.2-16　悪心・嘔吐に関する概要（C16010 試験：safety population）

	n (%)	
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360
Nausea (all grades)	74 (21)	92 (26)
Grade 3 or higher	[redacted]	
Serious		
Nausea resulting in study drug regimen discontinuation	0	0
Vomiting (all grade)	39 (11)	79 (22)
Grade 3 or higher	2 (<1)	4 (1)
Serious	[redacted]	
Vomiting resulting in study drug regimen discontinuation	0	0
Use of prophylactic antiemetics before or on Cycle 1 Day 1	7 (2)	17 (5)
Use of antiemetics starting after Cycle 1 Day 1		
Prophylaxis	16 (4)	36 (10)
TEAE	24 (7)	33 (9)
Prophylaxis or TEAE	34 (9)	52 (14)
Potential complications of nausea and vomiting		
Dehydration	4 (1)	6 (2)
Grade 3 or higher	1 (<1)	2 (<1)
Use of IV solution, additives	72 (20)	71 (20)
Weight decrease (reported as a TEAE)	18 (5)	23 (6)
Mean weight over time (kg)	Baseline weight=76.0 End of treatment=72.9	Baseline weight=76.5 End of treatment=74.5

Source: C16010 Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.4B, Table 14.4.1.7, Table 14.4.1.17, Table 14.4.2.2, Table 14.4.4.5, Table 14.4.4.11, and Table 14.4.4.16.

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

a There were 4 reports of serious nausea and/or vomiting corresponding to 3 patients in the [redacted] C16010 Patient [redacted] was admitted with Grade 3 nausea, vomiting, and diarrhea. C16010 Patient [redacted] was admitted for Grade 3 nausea. C16010 Patient [redacted] was admitted for Grade 2 vomiting.

初回発現率は投与開始後 3 ヵ月間で最も高く、以降は概ね経時的に低下した（C16010 試験総括報告書　表 14.4.1.16）。悪心を発現した患者において、悪心発現までの期間の中央値は、本剤群で 19.0 日、プラセボ群で 38.5 日であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.14A）。Grade 3 の事象の累積発現率は全期間を通じて低かった（C16010 試験　総括報告書　図 14.5.1.7）。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における悪心の比較

悪心の発現率は、overall safety analysis population（990 例）で 37%（366 例）、C16010 試験の本剤群（360 例）で 26%（92 例）であった（表 2.7.4.2-10）。Grade 3 の悪心の発現率は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（いずれも 2%）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.15B）。Overall safety analysis population における悪心発現までの期間の中央値は 15.0 日であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.7A）。

重篤な有害事象としての悪心は、overall safety analysis population の 11 例（1%）及び C16010 試験の本剤群の 2 例（1%未満）に認められた（表 2.7.4.2-10）。悪心による試験治療の中止は、overall safety analysis population では 2 例（1%未満）に認められたが、C16010 試験の本剤群では認められなかった（表 2.7.4.2-9）。

② 嘔吐

嘔吐は、レナリドミドの主な副作用であり[7][11]、本剤の全臨床試験を通じて認められた有害事象（胃腸障害）に基づき、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、嘔吐（基本語）を用いて集計した。

C16010 試験における嘔吐

C16010 試験（720 例）における嘔吐（基本語）の発現率は、本剤群で 22%、プラセボ群で 11%であった（表 2.7.4.2-16）。Grade 2 の事象は本剤群の 19 例（5%）及びプラセボ群の 9 例（3%）に、Grade 3 の事象は本剤群の 4 例（1%）及びプラセボ群の 2 例（1%未満）に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.5）。Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.21）。重篤な有害事象としての嘔吐は、[redacted]に認められたが、[redacted]では認められなかった。試験治療中 1 剤以上の中止に至った嘔吐は、両群とも認められなかった。

嘔吐に対して投与された主な併用薬（いずれかの投与群で 10 例以上に使用されたもの）は、制吐薬及び腸管運動促進薬であり、主な薬剤は、オンダンセトロン（本剤群：15 例、プラセボ群：3 例）及びメトクロプラミド（本剤群：16 例、プラセボ群：5 例）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.12）。発現率はプラセボ群より本剤群で高かったが、両群とも、嘔吐による試験治療中 1 剤以上の中止は認められず（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.42）、脱水や体重減少（いずれも有害事象又は経時的な体重変化として収集された）などの潜在的合併症の発現率に明らかな差は認められなかった。

初回発現率は投与開始後 3 ヵ月間で最も高く、以降は概ね経時的に低下した（C16010 試験総括報告書　表 14.4.1.16）。嘔吐を発現した患者において、嘔吐発現までの期間の中央値は、本剤群で 23.0 日、プラセボ群で 129.0 日であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.14A）。Grade 3 の事象の累積発現率の推移は、本剤群とプラセボ群で類似していた（C16010 試験　総括報告書　図 14.5.1.7）。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における嘔吐の比較

嘔吐の発現率は、overall safety analysis population（990 例）で 29%（287 例）、C16010 試験の本剤群（360 例）で 22%（79 例）であった（表 2.7.4.2-10）。Grade 3 の嘔吐の発現率は、

overall safety analysis population（3%）とC16010試験の本剤群（1%）で同程度であり、どちらの解析対象集団でもGrade 4の事象は認められなかった（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.4B）。Overall safety analysis populationにおける嘔吐発現までの期間の中央値は16.0日であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.14.7A）。重篤な有害事象としての嘔吐の発現率は、overall safety analysis population（15例、2%）とC16010試験の本剤群（2例、1%未満）で同程度であった（表2.7.4.2-10）。嘔吐による試験治療の中止は、overall safety analysis populationでは1例（1%未満）に認められたが、C16010試験の本剤群では認められなかった（5.3.5.3-2 表18.1.1.14.11B）。

③ 下痢

下痢は、レナリドミドの主な副作用であり[7][11]、本剤の全臨床試験を通じて認められた有害事象（胃腸関連事象）に基づき、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、下痢（基本語）を用いて行った。

C16010試験のsafety populationについて、下痢及び関連する事象の発現率を表2.7.4.2-17に示した。

C16010試験における下痢

C16010試験（720例）における下痢（基本語）の発現率は、本剤群で42%、プラセボ群で36%であった（表2.7.4.2-17）。Grade 3の事象は、本剤群の22例（6%）及びプラセボ群の8例（2%）に認められた（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.21）。Grade 4以上の事象は認められなかった。重篤な有害事象としての下痢は、本剤群の7例（2%）及びプラセボ群の3例（1%未満）に認められた。試験治療中1剤以上の中止に至った下痢は、本剤群の5例（1%）及びプラセボ群の3例（1%未満）に認められた。

表 2.7.4.2-17　下痢に関する概要（C16010 試験：safety population）

	n (%)	
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360
Diarrhea (all grades)	130 (36)	151 (42)
Grade 3 or higher	8 (2)	22 (6)
Serious	3 (<1) (includes 1 infectious)	7 (2)
Diarrhea resulting in study drug regimen discontinuation	3 (<1)	5 (1)
Use of antipropulsives	49 (14)	63 (18)
Potential complications of diarrhea		
Dehydration	4 (1)	6 (2)
Grade 3 or higher	1 (<1)	2 (<1)
Use of IV solution, additives	72 (20)	71 (20)
Weight decrease (reported as a TEAE)	18 (5)	23 (6)
Mean weight over time (kg)	Baseline weight=76.0 End of treatment=72.9	Baseline weight=76.5 End of treatment=74.5
Electrolyte abnormalities		
Hyponatraemia	7 (2)	6 (2)
Grade 3 or higher	6 (2)	3 (<1)
Hypokalaemia	33 (9)	40 (11)
Grade 3 or higher	4 (1)	15 (4)
Hypomagnesaemia	14 (4)	14 (4)
Grade 3 or higher	0	0

Source: C16010 Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.4B, Table 14.4.1.7, Table 14.4.1.17, Table 14.4.4.5, and Table 14.4.4.11.
Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; TEAE=treatment-emergent adverse event.

下痢の管理には、支持療法及び投薬や試験治療の投与変更などが用いられた。下痢に対して投与された主な併用薬（いずれかの投与群で 10 例以上に使用されたもの）は止瀉薬であり、主な薬剤は、ロペラミド（本剤群：56 例、プラセボ群：40 例）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.12）。いずれかの薬剤の投与中止に至った下痢は、本剤群で 5 例（1%）及びプラセボ群で 3 例（1%未満）に認められた（表 2.7.4.2-10）。

初回発現率は投与開始後 3 ヵ月間で最も高く、以降は概ね経時的に低下した（C16010 試験総括報告書　表 14.4.1.16）。下痢を発現した患者において、下痢発現までの期間の中央値は、本剤群で 70.0 日、プラセボ群で 82.5 日であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.14A）。Grade 3 の事象の累積発現率の推移は、本剤群とプラセボ群で類似していた（C16010 試験　総括報告書　図 14.5.1.7）。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における下痢の比較

下痢の発現率は、overall safety analysis population（990 例）と C16010 試験の本剤群（360 例）で同程度（いずれも 42%）であった（表 2.7.4.2-10）。Grade 3 の下痢の発現率は、overall safety analysis population（7%）と C16010 試験の本剤群（6%）で同程度であり（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.15B）、Grade 4 の事象はいずれの集団でも認められなかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.4B）。Overall safety analysis population における下痢発現までの期間の中央値は 36.0 日であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.7A）。重篤な有害事象としての下痢の発現率は、overall safety analysis population（23 例、2%）と C16010 試験の本剤群（7 例、2%）で同程度であった。試験治療の中止に至った下痢の発現率は、overall safety analysis population（6 例、1%未満）と

C16010 試験の本剤群（5 例、1%）で同程度に低く、発現した事象は支持療法（止瀉薬等）で管理可能であった（表 2.7.4.2-10）。

4）血液障害

① 血小板減少症

血小板減少症に関連する有害事象は、血小板減少症及び血小板数減少とした。血小板減少症は併用薬であるレナリドミドの副作用であるとともに[7][11]、原疾患の多発性骨髄腫に起因する骨髄抑制に付随して発現する可能性がある。巨核球からの血小板産生は NF-κB に部分的に依存しているため、本剤の 26S プロテアソーム阻害により NF-κB が一時的に阻害されると血小板産生の阻害に至ることがあり、患者に周期的な一過性の血小板減少症が認められることが報告されている[20]。また、血小板産生の最終段階に巨核球プロテアソームが必要であることも示唆されている[21]。

C16010 試験の safety population における血小板減少症及び関連する事象の発現率を表 2.7.4.2-18 に示した。

C16010 試験における血小板減少症関連事象

C16010 試験の 720 例における血小板減少症関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群で 28%、プラセボ群で 14%であった（表 2.7.4.2-18）。Grade 3 の事象は本剤群の 37 例（10%）及びプラセボ群の 16 例（4%）に、Grade 4 の事象は本剤群の 25 例（7%）及びプラセボ群の 11 例（3%）に認められたが、Grade 5 の事象は認められなかった。血小板輸血が必要となった患者の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度（本剤群：6%、プラセボ群：5%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.11）。重篤な有害事象としての血小板減少症関連事象は、両群とも 6 例（2%）に認められた。試験治療中 1 剤以上の中止に至った血小板減少症関連事象は、本剤群の 3 例（1%未満）及びプラセボ群の 6 例（2%）に認められた。

表 2.7.4.2-18　血小板減少症関連事象（C16010 試験：safety population）

	n (%)	
	Placebo+LenDex (N=360)	Ixazomib+LenDex (N=360)
Pooled PTs of thrombocytopenia and platelet count decreased	50 (14)	99 (28)
Thrombocytopenia (all grade)	36 (10)	73 (20)
Grade 3	11 (3)	28 (8)
Grade 4 (<25,000/mm^3)	8 (2)	20 (6)
Serious	5 (1)	4 (1)
Resulting in death	0	0
Thrombocytopenia resulting in study drug regimen discontinuation	3 (<1)	3 (<1)
Platelet count decreased (all grade)	17 (5)[a]	28 (8)
Grade 3 (<50,000-25,000/mm^3)	5 (1)	9 (3)
Grade 4 (<25,000/mm^3)	4 (1)	5 (1)
Platelet count ≤10,000/mm^3	5 (1)	11 (3)
Platelet count ≤5,000/mm^3	1 (<1)	2 (<1)
Serious	1 (<1)	2 (<1)
Resulting in death	0	0
Platelet count decrease resulting in study drug regimen discontinuation	[redacted]	
Use of platelet transfusion	18 (5)	22 (6)
Potential complications of thrombocytopenia (including platelet count decreased)		
Hemorrhage	58 (16)	64 (18)
Grade 3	3 (<1)	4 (1)
Grade 4	[redacted]	
Serious	4 (1)	5 (1)
Resulting in death	1 (<1)[b]	0
Most common hemorrhage		
Epistaxis	14 (4)	16 (4)
Use of platelet transfusions	18 (5)	22 (6)

Source: C16010 Table 14.4.1.2, Table 14.4.1.5, Table 14.4.1.7, Table 14.4.1.13A, Table 14.4.1.13B, Table 14.4.4.17, Table 14.4.1.20, Table 14.4.1.22, Table 14.4.4.11, Listing 16.2.7.19, and Listing 16.2.8.1A

Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; PTs=preferred terms.

a One patient had a report of both thrombocytopenia and platelet count decreased so counted once in the pooled total.

b C16010 Patient 10-K* died of a cerebral haemorrhage in the setting of disease progression; last platelet count before death was 22,000/mm^3.

サイクル 1～3 では、血小板数の中央値は概ね周期的なパターンを示し、両群とも 14 日目前後に最低値に達し（C16010 試験　総括報告書　図 14.3.2.14）、次の投与までにベースライン値に回復した（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.3）。

同様に、血小板減少症が認められた患者でも周期的なパターンを示し、多くの場合、次のサイクルの開始までに回復した。減量基準を満たさない血小板減少症（関連する有害事象を伴わない）が認められた場合は、投与延期や減量が行われなかった。減量に至った血小板減少症は本剤群で 26 例、プラセボ群で 10 例であった。血小板減少症関連事象で試験治療を中止した本剤群の 3 例のうち、2 例の中止は PD に伴うものであった（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.6.1B）。

サイクル 4 以降も血小板数を 1 日目のみ測定しているが、同様に次の投与までにベースライン値に回復する傾向があった（C16010 試験　総括報告書　図 14.4.4.1）。サイクル 26 で血小板数が測定された本剤群の 2 例（患者番号[redacted]及び患者番号[redacted]では、蓄積

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

毒性は認められなかった（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.8.1）。血液学的検査パラメータのベースラインからの平均変化量については、2.7.4.3.1.1 項で記述した。

血小板減少症関連事象が認められた患者において、関連する出血事象の有無を確認した。出血事象（出血の SMQ に含まれる有害事象）の発現率は、本剤群（18%）とプラセボ群（16%）で同程度であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.20）。Grade 3/4 の血小板減少症関連事象の発現率は、プラセボ群より本剤群で高かったが（本剤群：17%、プラセボ群：8%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26）、Grade 3 以上の出血事象の発現率は、本剤群 7 例（2%）とプラセボ群 4 例（1%未満）で同程度であった（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.7.19）。

Grade 3 又は Grade 4 の血小板減少症関連事象が認められた 5 例（本剤群：3 例、プラセボ群：2 例）において、出血事象が認められた。これらの患者に関する詳細は、5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3 に示した。

臨床検査データに基づくと、血小板数が Grade 0、1 又は 2 から Grade 3/4（低値）へ変化した患者は、プラセボ群（10%）より本剤群（25%）で多く認められ（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.4）、本剤群の 11 例（3%）及びプラセボ群の 5 例（1%）では 10×10^9/L 以下の血小板数が、本剤群の 2 例（1%未満）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）では 5×10^9/L 以下の血小板数が認められた（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.8.1 及び一覧 16.2.8.1A）。

血小板減少症関連事象の初回発現率は投与開始後 3 ヵ月間で最も高く、以降は概ね経時的に低下した（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.16）。血小板減少症関連事象を発現した患者において、血小板減少関連事象発現までの期間の中央値は、本剤群で 44.0 日、プラセボ群で 56.5 日であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.14A）。Grade 3 の事象の累積発現率の推移は両群間で類似していた（C16010 試験　総括報告書　図 14.5.1.7）。

血小板減少症は重度になることもあるが、標準的な治療方針に従った血小板輸血により管理可能であった。本試験では、血小板減少症関連事象に対する血小板輸血の実施率が、本剤群（14 例、4%）とプラセボ群（15 例、4%）で同程度であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.12）。このように、本剤による血小板減少症関連事象は本剤の延期や減量に加え、標準的な治療方針に従った血小板輸血により管理可能であることが示唆された。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における血小板減少症関連事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における血小板減少症関連事象（複数の基本語を併合）の発現率〔29%（292 例）〕（5.3.5.3-2　表 18.1.1.13.8B）は、C16010 試験の本剤群（28%）と同程度であった。Grade 3 の事象の発現率は、overall safety analysis population（11%）と C16010 試験の本剤群（10%）で同程度であった。また、Grade 4 の事象は overall safety analysis population の 8%及び C16010 試験の本剤群の 7%の患者に認められた。Overall safety analysis population における血小板減少症関連事象発現までの期間の中央値は 29.0 日であった（5.3.5.3-2　表 18.1.1.14.7A）。

血小板輸血を受けた患者の割合は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（いずれも 6%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.11 及び 5.3.5.3-2　表 18.1.1.6.1B）。

重篤な有害事象としての血小板減少症関連事象は、overall safety analysis population の 2%及び C16010 試験の本剤群の 2%の患者に認められた。血小板減少症関連事象による試験治療の中止は、overall safety analysis population では 8 例（1%未満）、C16010 試験の本剤群では 3 例（1%未満）に認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.12B）。

② 好中球減少症

好中球減少症に関連する有害事象は、好中球減少症及び好中球数減少とした。好中球減少症は骨髄腫治療薬（レナリドミド、シクロホスファミド、メルファランなど）の広く認識された副作用であるとともに、原疾患としての多発性骨髄腫に起因する骨髄抑制としても発現する可能性がある。また、レナリドミドは好中球減少症を引き起こす可能性があり（33～42%）、投与変更及び感染のモニタリングが推奨される[7][11]。

C16010 試験の safety population について、Grade 3 以上の好中球減少症関連事象が認められた患者で時間的に関連性のある Grade 3 以上の感染症および寄生虫症（器官別大分類）発現率を表 2.7.4.2-19 に示した。C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における好中球減少症関連事象の発現率を表 2.7.4.2-20 に要約した。

C16010 試験における好中球減少症関連事象

好中球減少症関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ 30%及び 27%）であったことから、LenDex に本剤を追加することにより、好中球減少症関連事象の発現率は増加しないと考えられた。Grade 3 の事象は本剤群の 57 例（16%）及びプラセボ群の 51 例（14%）に、Grade 4 の事象は本剤群の 16 例（4%）及びプラセボ群の 20 例（6%）に認められたが、Grade 5 の事象は認められなかった。重篤な有害事象としての好中球減少症関連事象は、両群とも 2 例（1%未満）に認められた。試験治療中の 1 剤以上の中止に至った好中球減少症関連事象は、本剤群の 3 例（1%未満）及びプラセボ群の 5 例（1%）に認められた。

好中球数のベースライン値が Grade 0、1 又は 2 で、その後に Grade 4（低値）へ変化した患者の割合は、本剤群で 4%、プラセボ群で 7%であった（2.7.4.3.1.1）。

Grade 3 以上の好中球減少症関連事象の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（20%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.26）。コロニー刺激因子を使用した患者の割合は、本剤群で 21%、プラセボ群で 17%であった。

Grade 3 以上の好中球減少症関連事象と同時に認められた Grade 3 以上の感染症の発現率は、本剤群（2%）とプラセボ群（3%）で同程度であった（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では、重篤な感染症が本剤群の 6 例（2%）及びプラセボ群の 10 例（3%）に認められた。2 例以上において Grade 3 以上の好中球減少症関連事象と同時に認められた重篤な感染症は、肺炎 9 例〔本剤群：3 例、プラセボ群：6 例、うち 1 例は敗血症性ショックも発現。〕、気道感染 2 例（本剤群：1 例、プラセボ群：1 例）及び敗血症性ショック 3 例（本剤群：1 例、プラセボ群：2 例）であった。その他は、本剤群で真菌性肺炎が 1 例、プラセボ群で皮膚感染及び下気道感染が各 1 例であった。真菌性肺炎（患者番号 10-CC* ）は、Grade 5 であり、試験治療に含まれるいずれの薬剤とも関連性が否定できないと判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

発熱性好中球減少症についても検討を行った。発熱性好中球減少症は9例〔本剤群：2例（1%未満）、プラセボ群：7例（2%）〕に認められた。本剤群の1例は、重篤な有害事象としての感染症（肺炎）を併発していた。本剤群のもう1例では感染症は報告されなかったが、有害事象としてインフルエンザ様疾患を併発していた。プラセボ群の7例ではいずれも感染症の併発が認められた。プラセボ群の7例のうち、4例は重篤な有害事象としての感染症〔シュードモナス性敗血症、皮膚感染、肺炎及び大腸菌性敗血症（各1例1件）〕を併発し、3例は非重篤な感染症〔インフルエンザ及び肺感染（1例2件）、大腸菌性菌血症、上気道感染（各1例1件）〕を併発していた。全ての発熱性好中球減少症は回復し、発熱性好中球減少症又は併発した感染症による投与中止は認められなかった（C16010試験　総括報告書　一覧16.2.7.1A）。

多発性骨髄腫患者では、疾患とその治療の両方が感染リスクを高める要因となる。骨髄毒性を有する薬剤の使用に伴う好中球減少症は、感染リスクを高める可能性があるが、疾患の活動期には感染リスクが上昇し、治療により奏効が得られれば感染のリスクは低下する[22]。C16010試験の本剤群とプラセボ群では、Grade 3以上の好中球減少症関連事象の発現率（いずれも20%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.26）、「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に属する事象の発現率（それぞれ72%及び69%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.2）、Grade 3以上の「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に属する事象の発現率（18%及び22%）（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.4B）、コロニー刺激因子の使用頻度（21%及び17%）は、いずれも同程度であった。Grade 3以上の好中球減少症関連事象と重篤な感染症との関連性を検討した結果、プラセボ群と比較して本剤群の患者にリスクの上昇は認められなかった。

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）

	n (%)	
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360
Patients with ≥Grade 3 TEAE of neutropenia/neutrophil count decreased and an associated ≥Grade 3 TEAE in Infections and infestations SOC	11 (3)	8 (2)
Serious ≥Grade 3 infection concurrent with ≥Grade 3 neutropenia	10 (3)	6 (2)
Fatal concurrent infection	0	1 (<1)
Febrile neutropenia (≥Grade 3) with concurrent infection	7 (2)	2 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.2 and Listing 16.2.7.1A.

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

Overall safety analysis population及びC16010試験における好中球減少症関連事象の比較

好中球減少症関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、overall safety analysis population（990例）で24%（236例）、C16010試験の本剤群（360例）で30%（109例）であった（表2.7.4.2-20）。Grade 3の事象の発現率は、overall safety analysis population（14%）とC16010

試験の本剤群（16%）で同程度であった。Grade 4 の事象は overall safety analysis population の3%及び C16010 試験の本剤群の 4%の患者に認められた。

重篤な有害事象としての好中球減少症関連事象は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（いずれも 1%未満）であった。試験治療の中止に至った好中球減少症関連事象の発現率は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（1%未満）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.12B）。

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）

n (%)

	Study C16010						Overall Safety Analysis Population[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	51 (14)	20 (6)	96 (27)	57 (16)	16 (4)	109 (30)	139 (14)	30 (3)	236 (24)
Preferred term[c]									
好中球減少症 Neutropenia	42 (12)	16 (4)	79 (22)	53 (15)	14 (4)	95 (26)	128 (13)	27 (3)	213 (22)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	11 (3)	4 (1)	20 (6)	8 (2)	2 (<1)	20 (6)	15 (2)	3 (<1)	29 (3)

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.8B and Table 18.1.1.13.11B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

5）肝臓障害：肝機能障害

肝機能障害に関連する有害事象を検討するため、SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に含まれる基本語について解析した。なお、レナリドミドの添付文書[7][11]では肝機能障害が記載されている。低アルブミン血症は多発性骨髄腫患者で認められることが多く、多発性骨髄腫の予後因子として、International Staging System 病期分類のパラメータとされている[23]。したがって、この患者集団では、低アルブミン血症は肝機能障害と関連しない場合が多い。また、ALP 増加も肝臓ではなく骨の影響に起因している可能性がある。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population で認められた肝機能障害関連事象を基本語別に表 2.7.4.2-21 に要約した。さらに、C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における潜在的な薬物性肝障害の発現率を表 2.7.4.2-22 に示した。

C16010 試験における肝機能障害関連事象

C16010 試験 720 例における肝機能障害関連事象（表 2.7.4.9-3 に示した SMQ により定義）の発現率は、本剤群（6%）とプラセボ群（5%）で同程度であり、これらの事象に関する安全性上の懸念は認められなかった。Grade 3 の事象は本剤群の 7 例（2%）及びプラセボ群の 4 例（1%）に認められたが、Grade 4 又は Grade 5 の事象は両群とも認められなかった。重篤な肝機能障害関連事象は、[redacted]高ビリルビン血症が認められたが、

[redacted]では認められなかった。試験治療中1剤以上の中止に至った肝機能障害関連事象は、両群とも1例（1%未満）に認められた。いずれの事象も試験開始後早期（Cycle 3Day 17及びCycle 5Day 31）に認められた。

臨床検査結果がHy's lawの生化学的検査基準（アミノトランスフェラーゼ値がULNの3倍を超え、ALP値がULNの2倍未満であり、ビリルビン値がULNの2倍以上である）に該当したのは2例（各群1例）であった（表2.7.4.2-22）。[redacted]の1例（患者番号　10-TT*）では、サイクル1で発現した敗血症及び敗血症性ショックに続発した肝機能検査値の変化が認められ、更に合併症として多臓器不全及び低酸素後脳症が認められた。敗血症及び多臓器不全の併存による交絡があったため、本患者はHy's lawの基準を完全には満たさなかった。[redacted]の1例（患者番号　10-UU*）では、Grade 3の高ビリルビン血症、Grade 3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びGrade 3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められ、試験治療の休薬中に回復したが、いずれも試験治療との関連性が否定できないと判断された。

本剤群の1例（患者番号　10-VV*）で、有害事象として薬物性肝障害が3件認められた。本患者は投与変更を行うことなく試験治療が継続され、1サイクル以上にわたり再発なく経過した。実施医療機関はこれらの事象をGrade 3の薬物性肝障害と判定したが、検査値はGrade 3の所見と整合していなかった。投与変更は行われず、再発も明確には認められなかった。詳細は5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3に示した。

Overall safety analysis population及びC16010試験における肝機能障害関連事象の比較

Overall safety analysis population（990例）における肝機能障害関連事象（複数の基本語を併合の発現率〔10%（101例）〕（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.6B）は、C16010試験の本剤群（6%）と同程度であった。Grade 3の事象の発現率は、overall safety analysis population（4%）とC16010試験の本剤群（2%）で同程度であった。Grade 4の事象は、overall safety analysis populationでは4例（1%未満）に認められたが、C16010試験の本剤群では認められなかった。Grade 5の事象は、C16018試験（肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験）にのみ認められ、肝不全が2例（1%未満）であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.4B）。肝不全により死亡した患者番号　18-A*（C16018試験）及び患者番号　18-K*（C16018試験）はいずれも原疾患に関連すると判定され、試験治療との関連性は否定された（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.17）。

重篤な肝機能障害関連事象は、overall safety analysis populationでは7例（1%未満）に認められたが、C16010試験の本剤群では認められなかった。Overall safety analysis populationで認められた重篤な有害事象の内訳は、肝不全が3例（1%未満）〔C16018試験：2例、C16009試験：1例（原疾患として結腸癌を有する患者番号　09-L*）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腹水及びトランスアミナーゼ増加が各1例（1%未満）であった。これらの患者は試験登録前に肝機能障害を有していたため、試験治療との関連性は否定された。

試験治療の中止に至った肝機能障害関連事象の発現率は、overall safety analysis populationが3例（1%未満）とC16010試験の本剤群が1例（1%未満）で同程度であった（5.3.5.3-2 表18.1.1.14.11B）。そのうち1例は、前項に示した薬物性肝障害が認められた患者番号　10-VV*（C16010試験）であった。いずれも経過を5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3に記述した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C16018 試験（肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験）において、肝性脳症が 2 例に認められた。2 例のうち 1 例（患者番号　18-N* ）では、Hy's law の生化学的検査基準を満たす検査値異常が認められた。この患者の経過を 5.3.5.3-2 Section 3.2.3.1 に記述した。もう 1 例（患者番号　18-H* ）は転移性結腸直腸癌（複数の肝転移）の患者で、本試験の重度肝機能障害コホートに登録されていた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

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）

n (%)

	Study C16010						Overall Safety		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360			Analysis Population[a] N=990		
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	4 (1)	0	19 (5)	7 (2)	0	22 (6)	38 (4)	4 (<1)	101 (10)
Preferred term[c]									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (<1)	0	11 (3)	2 (<1)	0	6 (2)	9 (<1)	0	37 (4)
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)	0	6 (2)	1 (<1)	0	3 (<1)	7 (<1)	0	28 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (<1)	0	0	6 (2)	5 (<1)	0	24 (2)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	7 (<1)	0	21 (2)
高ビリルビン血症 Hyperbilirubinaemia	[redacted]	0	5 (1)	[redacted]	0	1 (<1)	8 (<1)	2 (<1)	14 (1)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	0	0	2 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
腹水 Ascites	0	0	0	0	0	0	4 (<1)	0	8 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	5 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0	7 (<1)
肝不全 Hepatic failure	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	3 (<1)
アンモニア増加 Ammonia increased	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (<1)
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	[redacted]	0	[redacted]		0	[redacted]	1 (<1)	0	2 (<1)
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	1 (<1)	0	2 (<1)
脂肪肝 Hepatic steatosis	[redacted]	0		[redacted]	0		1 (<1)	0	2 (<1)
肝細胞損傷 Hepatocellular injury	0	0		0	0		0	0	2 (<1)
肝機能検査異常 Liver function test abnormal	0	0		0	0		0	0	2 (<1)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
胆汁うっ滞 Cholestasis	[redacted]	0	[redacted]		0	[redacted]	1 (<1)	0	1 (<1)
胆汁うっ滞性肝炎 Hepatitis cholestatic		0			0		1 (<1)	0	1 (<1)
肝毒性 Hepatotoxicity	0	0	[redacted]	0	0		0	0	1 (<1)
黄疸 Jaundice	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常 Gamma-glutamyltransferase abnormal	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B, and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

Overall safety analysis population（990 例）において、ALT 又は AST の検査値が 1 回以上 ULN の 3 倍を超えた患者の割合は C16010 試験の本剤群と同程度であった（C10610 試験の本剤群：2%、overall safety analysis population：5%）。また、ALT 又は AST の検査値が 1 回以上 ULN の 5 倍を超えた患者の割合も C16010 試験の本剤群と同程度であった（C16010 試験の本剤群：1%、overall safety analysis population：2%）。Overall safety analysis population で認められた ALT 又は AST 増加の内訳は、ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST の検査値の増加が 1 回以上認められた患者は 45 例（5%）、5 倍を超える増加は 20 例（2%）、10 倍を超える増加は 3 例（1%未満）に認められたが、20 倍を超える増加は認められなかった。ULN の 2 倍を超えるビリルビン増加が 20 例（2%）に認められた。Overall safety analysis population の 3 例（1%未満）に Hy's law の基準を満たす臨床検査値が得られたと判定された（表 2.7.4.2-22）。

前項に記述した C16010 試験の 2 例（各群 1 例）の他に Hy's law の生化学的検査基準を満たしたのは C16018 試験の 1 例と C16005 試験の 1 例であった。C16018 試験の 1 例（患者番号　18-N* ）は、重度肝機能障害コホートで本剤 1.5 mg の投与を 1 回受けた。最終投与から 14 日後、本患者は Grade 3 の非小細胞肺癌の増悪のため入院し、最終的にはホスピス外来での緩和ケアに移行し、基礎疾患である非小細胞肺癌のため死亡した。本患者は、他に重要な合併症（既存の肝機能障害、肝硬変、及び既知の非小細胞肺癌及び膵癌からの肝転移）が認められたため、Hy's law の基準を満たしていない。C16005 試験の 1 例（患者番号　05-G* ）は、サイクル 3 で発現した敗血症に続発して肝酵素値の変化が認められた。敗血症への対処として試験治療を休薬したところ、肝機能値はベースライン値近くまで回復した。また、サイクル 4 の 1 日目にレナリドミドを減量して試験治療を再開したが、再投与に伴う肝酵素値上昇は認められなかった。敗血症の併存による交絡があったため、この患者も Hy's law の基準を完全には満たさなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

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）

	n (%)		
	Study C16010		Overall Safety Analysis Population[a]
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360	N=990
Category			
Potential Hy's law cases[b]	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)[c]
Marked elevations of AST			
>3×ULN	[redacted]		31 (3)
>5×ULN	2 (<1)	1 (<1)	12 (1)
>10×ULN	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
>20×ULN	0	0	0
Marked elevations of ALT			
>3×ULN	3 (<1)	4 (1)	31 (3)
>5×ULN	3 (<1)	4 (1)	11 (1)
>10×ULN	[redacted]		2 (<1)
>20×ULN			[redacted]
Marked elevations of ALT or AST			
>3×ULN	3 (<1)	6 (2)	45 (5)
>5×ULN	2 (<1)	4 (1)	20 (2)
>10×ULN	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
>20×ULN	[redacted]		[redacted]
Any elevations of bilirubin: elevated to >2×ULN	5 (1)	7 (2)	20 (2)
Any elevations of alkaline phosphatase: elevated to >1.5×ULN	not available	not available	91 (9)
Any elevations of ALT or AST accompanied by elevated bilirubin			
>1.5×ULN	not available	not available	8 (<1)
>2.0×ULN	not available	not available	6 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.4.15 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.7.6B.

Abbreviations: ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; LenDex=lenalidomide and dexamethasone; ULN=upper limit of normal.

a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034. For Studies C16009 and C16017, ALT or AST must have been <2.5×ULN. However, ALT and AST may have been elevated up to 5×ULN if the elevation could have been reasonably ascribed to the presence of disease in the liver.

b Patients with any elevated ALT or AST of >3×ULN, ALP <2×ULN, and associated with an increase in bilirubin ≥2×ULN.

c Patient　10-TT*　(ixazomib regimen) in Study C16010 is counted once in the ixazomib+LenDex regimen of Study C16010 and the overall safety analysis population.

6）神経障害

① 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーはボルテゾミブの用量を制限する毒性として知られており、ボルテゾミブ単独の静脈内投与を受けた患者では35%、LenDexとの併用でボルテゾミブの静脈内投与を受けた患者では80%の頻度で本事象が報告されている[24][25]。また、末梢性ニューロパチーは多発性骨髄腫患者の20%でも報告されている[26]。これらのことから、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、高位語「末梢性ニューロパチーNEC」に含まれる基本語（神経炎を除く）を用いて行った。

C16010試験のsafety population及びoverall safety analysis populationにおける末梢性ニューロパチーの発現率を基本語別に表2.7.4.2-23に要約した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C16010 試験における末梢性ニューロパチー関連事象

C16010 試験（720 例）における末梢性ニューロパチー関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群で 28%（100 例）、プラセボ群で 21%（77 例）であった。この差は主に、本剤群で Grade 1 又は Grade 2 の事象の頻度が高かったことに起因すると考えられた。Grade 3 の事象は両群とも 7 例（2%）に認められた。Grade 4 以上の事象又は重篤な有害事象としての末梢性ニューロパチー関連事象は、両群とも認められなかった。試験治療中 1 剤以上の中止に至った末梢性ニューロパチー関連事象は、本剤群の 5 例(1%)及びプラセボ群の 4 例(1%)に認められた。この発現率については、プラセボ対照デザインのほか、ボルテゾミブ（69%）やサリドマイド（45%）などの神経毒性を有する薬剤による前治療（C16010 試験　総括報告書　表 10.e）、多発性骨髄腫でのニューロパチーの背景発現率を踏まえて解釈する必要がある。治療歴のない患者において 80%超で無症候性ニューロパチーが認められたとの報告もある[26]。

本剤群では、末梢性感覚ニューロパチーが 67 例（19%）、末梢性ニューロパチーが 37 例（10%）、末梢性感覚運動ニューロパチーが 1 例（1%未満）、末梢性運動ニューロパチーが 1 例（1%未満）に認められた。末梢性ニューロパチー関連事象の最悪 Grade は、Grade 1 が 64 例（18%）、Grade 2 が 29 例（8%）、Grade 3 が 7 例（2%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.5）。

プラセボ群では、末梢性感覚ニューロパチーが 50 例（14%）、末梢性ニューロパチーが 29 例（8%）、末梢性感覚運動ニューロパチーが 2 例（1%未満）、末梢性運動ニューロパチーが 1 例（1%未満）に認められた。末梢性ニューロパチー関連事象の最悪 Grade は、Grade 1 が 51 例（14%）、Grade 2 が 19 例（5%）、Grade 3 が 7 例（2%）であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.5）。

190 例（26%）〔本剤群：82 例（23%）、プラセボ群：108 例（30%）〕には、ベースライン時点で末梢性ニューロパチーの既往歴又は合併症が認められた（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.4.2）。また、医師による末梢性ニューロパチーの既往歴の記録がない場合でも、各群の 50%以上の患者が MY-20 PRO 質問票で少なくとも手足のチクチク感を報告していた（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.6.12B）。さらに、有害事象として末梢性ニューロパチー関連事象が認められた 177 例のうち、32 例（17%）〔本剤群：15 例（18%）、プラセボ群：17 例（16%）〕は、ベースラインから状態の悪化が認められていた（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.7.5）。なお、治験実施計画書に従い、ベースライン時に末梢性ニューロパチーが認められる場合、疼痛を伴わない Grade 1 以下の患者は適格としていた。

疼痛を伴う末梢性ニューロパチーの発現率は、本剤群で 3%（12/360 例）、プラセボ群で 2%（7/360 例）であった。疼痛を伴う患者の多くは、本剤群（10/12 例）及びプラセボ群（5/7 例）ともに Grade 1 又は Grade 2 であった。これら 19 例のうち 6 例（各群 3 例）は、ベースライン時に末梢性ニューロパチーが認められなかった。疼痛を伴う末梢性ニューロパチーの初発までの期間の中央値は、プラセボ群（169 日／サイクル 6）より本剤群（116.5 日／サイクル 5）で短かったが、治療が必要となった患者の割合は、プラセボ群［57%（4/7 例）］より本剤群［33%（4/12 例）］で少なかった。

末梢性ニューロパチー関連事象による試験治療の中止の頻度は、両群とも同程度であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.42）。

末梢性ニューロパチー関連事象の初回発現率は投与開始後3ヵ月間で最も高く、以降は概ね経時的に低下した（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.16）。Grade 3の事象の累積発現率の推移は、両群間で類似していた（C16010試験　総括報告書　図14.5.1.7）。

末梢性ニューロパチー関連事象の発現率は、累積用量が180 mg（15サイクル）まで経時的に増加し、発現率は本剤群で28%、プラセボ群で21%であった。末梢性ニューロパチー関連事象を発現した患者において、末梢性ニューロパチー関連事象発現までの期間の中央値は、本剤群で116.0日、プラセボ群で113.0日だった（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.14A）。Grade 3の末梢性ニューロパチー関連事象の発現率は両群とも同程度（2%）で、累積用量の増加に伴う明らかな増加は認められなかった（C16010試験　総括報告書　図14.5.1.13）。

末梢性ニューロパチー関連事象に対して、いずれかの投与群で10例以上に使用された併用薬はなかった。本剤群〔80%（80/100例）〕及びプラセボ群〔77%（59/77例）〕の患者の多くが、末梢性ニューロパチー関連事象の治療を目的とする併用薬は投与されなかった（C16010試験　総括報告書　一覧16.2.7.5）。

表2.7.4.2-23　末梢性ニューロパチー関連事象

n (%)

	Study C16010						Overall Safety Analysis Population[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	7 (2)	0	77 (21)	7 (2)	0	100 (28)	18 (2)	0	241 (24)
Preferred term[c]									
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	3 (<1)	0	29 (8)	1 (<1)	0	37 (10)	8 (<1)	0	125 (13)
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	3 (<1)	0	50 (14)	5 (1)	0	67 (19)	9 (<1)	0	122 (12)
末梢性運動ニューロパチー Peripheral motor neuropathy	[redacted]	0	1 (<1)	[redacted]	0	1 (<1)	0	0	4 (<1)
末梢性感覚運動ニューロパチー Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.5 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B, and Table 18.1.1.13.6B.
Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.
a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.
b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.
c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

Overall safety analysis population及びC16010試験における末梢性ニューロパチー関連事象の比較

Overall safety analysis population（990例）における末梢性ニューロパチー関連事象（複数の基本語を併合）の発現率〔24%（241例）〕（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.6B）は、C16010試験の本剤群（28%）と同程度であった。Grade 3の事象の発現率は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群で同程度（いずれも2%）であった。Grade 4以上の事象は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群ともに認められなかった。Overall safety analysis

population における末梢性ニューロパチー関連事象発現までの期間の中央値は 85.0 日であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.1A）。

重篤な有害事象としての末梢性ニューロパチー関連事象は、overall safety analysis population では3例(1%未満)に認められたが、C16010試験の本剤群では認められなかった。Overall safety analysis population で認められた重篤な有害事象の内訳は、末梢性ニューロパチーが 2 例（1%未満）及び末梢性感覚ニューロパチーが 1 例（1%未満）であった。

末梢性ニューロパチー関連事象による試験治療の中止は、overall safety analysis population では 10 例（1%）、C16010 試験の本剤群では 5 例（1%）に認められた。Overall safety analysis population において試験治療の中止に至った末梢性ニューロパチー関連事象の内訳は、末梢性ニューロパチー6例(1%未満)と末梢性感覚ニューロパチー4例(1%未満)であった(5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）。

② 脳症

脳症は、対象患者集団の背景を考慮した臨床データベースの検索結果に基づき、臨床的に重要な有害事象に指定した。解析は、SMQ「非感染性脳症／譫妄」（狭域）に含まれる基本語を用いて行った。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における脳症関連事象の発現率を基本語別に表 2.7.4.2-24 に要約した。

C16010 試験における脳症関連事象

C16010 試験（720 例）の本剤群及びプラセボ群では、脳症関連事象（複数の基本語を併合）に含まれる有害事象の発現率は 1%未満であった。脳症関連事象が認められた 5 例（本剤群：2 例、プラセボ群：3 例）では、既往歴又は併発した有害事象と脳症関連事象との関連が認められた（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.4.2 及び一覧 16.2.7.1A）。

Grade 3 の事象は本剤群では[redacted]、プラセボ群では[redacted]
Grade 4 以上の事象は両群とも認められなかった。重篤な有害事象としての脳症関連事象は、本剤群では[redacted]、プラセボ群では[redacted]。試験治療中 1 剤以上の中止に至った脳症関連事象は、両群とも認められなかった。

脳症関連事象が認められた 5 例のうち 1 例は、Hy's law の生化学的検査基準を満たした患者番号　10-UU*（6[redacted]歳男性、[redacted]）で、脳症（Grade 2）が認められた（5.3.5.3-2 Section 3.2.3.1）。脳症関連事象が認められた他の患者については、以下に示した。

患者番号　10-T*（6[redacted]歳男性、[redacted]）において、Cycle 7 Day 8 に重篤な Grade 3 の譫妄が認められた。本患者には糖尿病及び全身性の脱力の既往歴があった。本事象は Cycle 7Day 17 に回復し、本剤との関連性は否定され、デキサメタゾンとの関連性が否定できないと判定された。本事象と関連する有害事象は、肺炎（Grade 2）、疼痛（全身）（Grade 2）、無力症（全身性の脱力の悪化）(Grade 3)、低カリウム血症(Grade 2)及び血液量増加症(Grade 2)であった。本患者は PD のために試験治療を中止し、試験治療中止 15 日後に誤嚥性肺炎により死亡した。

患者番号　10-W*（7[redacted]歳男性、[redacted]）は、深部静脈血栓症の既往歴を有しており、Cycle 6Day 22 に失神のため病院に搬送され、救急治療室で心肺停止となり、同日に上室性頻

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

脈（Grade 3）、低血圧（Grade 3）、高血糖（ステロイド誘発性高血糖）（Grade 3）及び低カルシウム血症(Grade 3)が認められた。本患者は蘇生し、心エコー検査で肺塞栓症(Grade 4)が認められ、入院の翌日にはアシドーシス（Grade 3）が認められた。その後、Cycle 6Day 24には心房細動（Grade 3）、腎機能不全（Grade 2）、低カルシウム血症（Grade 4）及び貧血の悪化(Grade 3)、Cycle 6Day 29には血管性脳症(Grade 3)が認められた。肺塞栓症(Grade 4)のために試験治療が中止され、死亡した。肺塞栓症はレナリドミドとの関連性が否定できないと判定され、高血糖はデキサメタゾンとの関連性が否定できないと判定されたが、いずれも本剤との関連性は否定された。心肺停止、上室性頻脈、低血圧、アシドーシス、心房細動、腎機能不全、低カルシウム血症、貧血の悪化及び血管性脳症は、いずれも試験治療との関連性は否定され、肺塞栓症が血管性脳症の病因と判定された。

患者番号[redacted]（5[redacted]歳男性、[redacted]）では、Cycle 4Day 27に有害事象として譫妄（Grade 2）が認められた。本患者には高血圧、慢性高血糖、クレアチニン増加（腎不全）及び背部痛／肩痛の既往歴があった。本事象と関連する重要な有害事象は、緑膿菌性肺炎（Grade 4）、菌血症（Grade 3）、慢性腎不全（Grade 3）、間欠性洞性頻脈（Grade 1）、間欠性低カリウム血症（Grade 1）、RSウイルス感染（Grade 2）、及び間欠性激越（Grade 2）であった。緑膿菌性肺炎（Grade 4）により試験治療が中止され、譫妄は試験治療の最終投与から35日後に回復した。譫妄と試験治療との関連性は否定された。

患者番号[redacted]（6[redacted]歳女性、[redacted]）では、Cycle 1Day 2に有害事象として譫妄（Grade 2）が認められた。本患者には不安、背部痛、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、慢性腎臓病、高コレステロール血症、睡眠障害、激越、高血糖、クレアチニン増加及び高マグネシウム血症の既往歴があった。本事象と関連する重要な有害事象は、精神病（Grade 3）、激越の悪化（Grade 2）及び脱水（Grade 1）であった。譫妄はCycle 1Day 7に回復し、譫妄と試験治療との関連性は否定された。

なお、脳症に関連する可能性のある事象として 、高位語「発作およびてんかん発作NEC」に含まれる有害事象は、本剤群では[redacted]、プラセボ群では[redacted]（C16010試験　総括報告書　表14.4.1.2）。

Overall safety analysis population及びC16010試験における脳症関連事象の比較

Overall safety analysis population（990例）における脳症関連事象（複数の基本語を併合）の発現率〔1%（10例）〕（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.6B）は、C16010試験の本剤群（1%未満）と同程度であった。Grade 3の事象は、overall safety analysis populationの5例（1%未満）及びC16010試験の本剤群の[redacted]に認められた。Grade 4以上の事象は、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群ともに認められなかった。

重篤な有害事象としての脳症関連事象は、overall safety analysis populationの3例(1%未満)及びC16010試験の本剤群の[redacted]に認められた。Overall safety analysis populationで認められた重篤な有害事象の内訳は、譫妄、可逆性後白質脳症症候群及び血管性脳症が各1例（1%未満）であった。これらの患者のうち2例はC16010試験の本剤群の患者（上述の患者番号　10-T*　及び患者番号　10-W*　）で、1例はC16009試験の患者であった。

C16009試験の第1群(ケトコナゾールとの薬物相互作用試験)で本剤を投与された患者(6[redacted]歳女性、患者番号　09-I*　で、重篤な可逆性後白質脳症症候群（Grade 3）が認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

本患者は、Cycle 1 では本剤 2.5 mg を Day 1 及び Day 15 に、ケトコナゾール 400 mg/day を Day 12 から Day 25 に投与された。Cycle 2 Day 1 に本剤 5.5 mg が投与され、悪心（Grade 1）、嘔吐（Grade 1）及び下痢（Grade 1）が認められ、その後、小発作てんかん（Grade 1）、失神（Grade 2）、脱水（Grade 2）、起立性低血圧（Grade 3）等が認められた。Cycle 2 Day 10 に患者は視覚障害及び体調不良を訴え、痙攣発作が発現し、MRI 検査の結果から可逆性後白質脳症症候群（Grade 3）と診断された。発作予防のためにレベチラセタムが静脈内投与され、本剤の投与は中止された。可逆性後白質脳症症候群は Cycle 2 Day33 に回復した。本事象は本剤との関連性が否定できないと判断され、ケトコナゾールとの関連性は否定された。

肝機能障害患者を対象とした本剤の PK 試験（C16018 試験）で 2 例（患者番号　18-H*　及び患者番号　18-N*　）に肝性脳症が認められた（5.3.5.3-2 Section 2.1.4）。

脳症による試験治療の中止は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群ともに認められなかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）。

表 2.7.4.2-24　脳症関連事象

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

n (%)

	Study C16010						Overall Safety		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360			Analysis Population[a] N=990		
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	[redacted]	0	3 (<1)	[redacted]	0	2 (<1)	5 (<1)	0	10 (1)
Preferred term[c]									
譫妄 Delirium	[redacted]	0	2 (<1)	[redacted]	0	1 (<1)	2 (<1)	0	5 (<1)
肝性脳症 Hepatic encephalopathy	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)
脳症 Encephalopathy	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	1 (<1)
可逆性後白質脳症症候群 Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血管性脳症 Vascular encephalopathy	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B, and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

7）腎臓障害：腎機能障害

腎機能障害は多発性骨髄腫進行の主な合併症であることから、臨床的に重要な事象とした。解析は、急性腎不全の SMQ に含まれる基本語を用いて行った。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における腎機能障害に関連する有害事象の発現率を基本語別に表 2.7.4.2-25 に示した。

C16010 試験における腎機能障害関連事象

C16010 試験（720 例）における腎機能障害関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ 8%及び 10%）であった（C16010 試験　総括報告書

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 14.4.1.22）。Grade 3 の事象は本剤群の 6 例（2%）及びプラセボ群の 10 例（3%）に認められ、Grade 4 の事象は本剤群の 2 例（1%未満）及びプラセボ群の 3 例（1%未満）に認められたが、Grade 5 の事象は認められなかった。重篤な有害事象としての腎機能障害関連事象は、本剤群の 6 例（2%）及びプラセボ群の 10 例（3%）に認められた。試験治療中 1 剤以上の中止に至った腎機能障害関連事象は、本剤群の 3 例（1%未満）及びプラセボ群の 4 例（1%）に認められた。

腎不全又は急性腎不全が認められた 36 例（本剤群：15 例、プラセボ群：21 例）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.22）で発現した事象の内訳を以下に示した。

- PD に関連した事象は 9 例（本剤群：5 例、プラセボ群：4 例）であり、このうち 1 例[redacted]では一時的な透析も必要となった。
- 敗血症に関連して発現した事象は 10 例（本剤群：4 例、プラセボ群：6 例）であり、10 例中 1 例[redacted]では一時的な透析も必要となった。
- 他の有害事象に関連した事象は 5 例（本剤群：2 例、プラセボ群：3 例）であった。
- 胃腸障害に関連して発現した事象は 3 例（本剤群：2 例、プラセボ群：1 例）であった。
- 病因不明の事象は 9 例（本剤群：2 例、プラセボ群：7 例）であり、最終データ入力時点では 8 例（本剤群：2 例、プラセボ群：6 例）が回復し、1 例[redacted]が未回復であった。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における腎機能障害関連事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における腎機能障害関連事象（複数の基本語を併合）の発現率〔11%（106 例）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験の本剤群（8%）と同程度であった。Grade 3 の事象の発現率は、overall safety analysis population（28 例、3%）と C16010 試験の本剤群（6 例、2%）で同程度であった。同様に、Grade 4 の事象は overall safety analysis population の 4 例（1%未満）及び C16010 試験の本剤群の 2 例（1%未満）に認められた。

Overall safety analysis population で、C16005 試験の 1 例が骨髄腫の進行に関連する末期腎不全のために透析が必要となった。

重篤な有害事象としての腎機能障害関連事象の発現率は、overall safety analysis population で（31 例、3%）と C16010 試験の本剤群（6 例、2%）で同程度であった。Overall safety analysis population で認められた重篤な有害事象の内訳は、急性腎不全が 18 例（2%）、血中クレアチニン増加が 5 例（1%未満）、腎不全が 5 例（1%未満）、腎機能障害、腎尿細管壊死及び尿細管間質性腎炎が各 1 例（1%未満）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）。上記の 31 例のうち 1 例〔患者番号　18-G*（C16018 試験）〕は試験治療との関連性が否定された急性腎不全により死亡した（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.4B 及び表 18.1.1.13.17）。

試験治療の中止に至った腎機能障害については、overall safety analysis population では急性腎不全が 3 例（1%未満）、血中クレアチニン増加及び腎不全が各 2 例（1%未満）、腎機能障害が 1 例（1%未満）であった。このうち、急性腎不全 3 例（1%未満）はいずれも C16010 試験の本剤群であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

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）

n (%)

	Study C16010						Overall Safety		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360			Analysis Population[a] N=990		
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	10 (3)	3 (<1)	35 (10)	6 (2)	2 (<1)	29 (8)	28 (3)	4 (<1)	106 (11)
Preferred term[c]									
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	1 (<1)	[redacted]	10 (3)	1 (<1)	[redacted]	9 (3)	10 (1)	1 (<1)	54 (5)
急性腎不全 Renal failure acute	7 (2)	1 (<1)	11 (3)	2 (<1)	2 (<1)	9 (3)	11 (1)	2 (<1)	25 (3)
腎不全 Renal failure	1 (<1)	[redacted]	10 (3)	2 (<1)	[redacted]	6 (2)	7 (<1)	1 (<1)	18 (2)
血中尿素増加 Blood urea increased	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	5 (<1)
糸球体濾過率減少 Glomerular filtration rate decreased	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	5 (<1)
腎機能障害 Renal impairment	[redacted]	0	5 (1)	[redacted]	0	2 (<1)	[redacted]	1 (<1)	5 (<1)
腎クレアチニン・クリアランス減少 Creatinine renal clearance decreased	0	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0	4 (<1)
腎前性腎不全 Prerenal failure	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	1 (<1)	0	2 (<1)
無尿 Anuria	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
高窒素血症 Azotaemia	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	1 (<1)
乏尿 Oliguria	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
蛋白尿 Proteinuria	0	0	[redacted]	0	0	[redacted]	0	0	1 (<1)
腎尿細管壊死 Renal tubular necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
尿細管間質性腎炎 Tubulointerstitial nephritis	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿量減少 Urine output decreased	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

8）血管障害：低血圧

低血圧は、市販の PI であるボルテゾミブで報告されている副作用に基づき[24][25][27]、臨床的に重要な有害事象とした。解析は、高位語「低血圧性障害」に含まれる基本語（全身性炎症反応症候群及び血管麻痺症候群を除く）及び高位語「血管検査 NEC（血圧測定を含む）」に含まれる基本語（血圧低下に関連する基本語のみを含める）を用いて行った。

C16010 試験の safety population 及び overall safety analysis population における低血圧の発現率を基本語別に表 2.7.4.2-26 に要約した。

C16010 試験における低血圧関連事象

C16010 試験（720 例）における低血圧関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度（各群 6%）であった。低血圧関連事象が認められた 41 例（本剤群：21 例、プラセボ群：20 例）のうち、その後に転倒、浮動性めまい、失神又は失神寸前事象が認められた患者は各群で同程度（本剤群：4 例、プラセボ群：5 例）であった（C16010 試験総括報告書　一覧 16.2.7.1A）。これらの後発事象は少なく、主に一過性で、9 例中 7 例が Grade 1 又は Grade 2 であり、9 例中 8 例が試験治療に関する処置を必要としなかった。9 例のうち 1 例〔患者番号[redacted]では、重篤な起立性低血圧（Grade 3）及び失神（Grade 3）が認められた。

Grade 3 の低血圧関連事象は本剤群の 4 例（1%）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）に認められ、Grade 4 の事象は両群とも認められず、Grade 5 の事象は本剤群では 1 例（1%未満）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。

Grade 3 の低血圧関連事象が認められた患者の経過を 5.3.5.3-2 Section 2.1.4.3 に記述した。低血圧関連事象により死亡した本剤群の患者については、以下に示した。

患者番号　10-S*（本剤群）は、サイクル 12 の 38 日目に心血管不全により死亡した。本患者には、心不全、左室の線維症及び肥大、肺水腫並びに肺気腫の現病歴が認められていた。心血管不全と試験治療との関連性は否定された。

重篤な有害事象としての低血圧関連事象は、本剤群の 4 例（1%）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）に認められた。試験治療中 1 剤以上の中止に至った低血圧関連事象は、本剤群では心血管不全 1 例〔1%未満、死亡した患者（患者番号　10-S*）〕に認められたが、プラセボ群では認められなかった。

Overall safety analysis population 及び C16010 試験における低血圧関連事象の比較

Overall safety analysis population（990 例）における低血圧関連事象（複数の基本語を併合）の発現率〔9%（93 例）〕（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.6B）は、C16010 試験（720 例）の本剤群（6%）と同程度であった。Grade 3 の事象の発現率は、overall safety analysis population（2%）と C16010 試験の本剤群（1%）で同程度であった。Grade 4 の事象は、overall safety analysis population では 2 例（1%未満）に認められたが、C16010 試験の本剤群では認められなかった。Grade 5 の低血圧関連事象は 1 例認められ、患者番号　10-S*（C16010 試験、本剤群）が心血管不全により死亡した（上述）。

重篤な有害事象としての低血圧関連事象の発現率は、overall safety analysis population〔2%（20 例）〕と C16010 試験の本剤群〔1%（4 例）〕で同程度であった。Overall safety analysis population で認められた重篤な有害事象の内訳は、低血圧が 12 例（1%）、起立性低血圧が 7 例（1%未満）、心血管不全が 1 例（1%未満）であった。

心血管不全による試験治療の中止は、overall safety analysis population で 1 例（1%未満）（C16010 試験の本剤群）に認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.11B）。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.2-26　低血圧関連事象

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

n (%)

	Study C16010						Overall Safety		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360			Analysis Population[a] N=990		
	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All
Any event[b]	1 (<1)	0	20 (6)	4 (1)	0	21 (6)	21 (2)	2 (<1)	93 (9)
Preferred term [c]									
低血圧 Hypotension	[redacted]	0	15 (4)	[redacted]	0	17 (5)	14 (1)	2 (<1)	71 (7)
起立性低血圧 Orthostatic hypotension		0	5 (1)		0	3 (<1)	7 (<1)	0	21 (2)
収縮期血圧低下 Blood pressure systolic decreased	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
心血管不全 Cardiovascular insufficiency	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: C16010 Table 14.4.1.21 and Table 14.4.1.22; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.4B and Table 18.1.1.13.6B.

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

b A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in Table 2.7.4.9-3.

（5）注目すべき有害事象

本項に記述する注目すべき有害事象は、C16010 試験における血栓関連事象及び帯状疱疹、overall safety analysis population における腫瘍崩壊症候群及び横断性脊髄炎、並びに本剤（経口製剤）の医師主導臨床試験における重篤な有害事象である。

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

1）C16010 試験

① 血栓関連事象

静脈血栓塞栓症のリスクは一般集団では 1%強であるが、がん患者では上昇する（発現率は約 7%）。多発性骨髄腫患者でも発現率は高く（約 3～10%）、レナリドミド及びデキサメタゾンの投与を受けた RRMM 患者では更に高い発現率（8～16%）が報告されている[28][29]。レナリドミド及びデキサメタゾンの投与を受ける患者には、静脈血栓塞栓症の予防策が推奨されている[28][30]。

C16010 試験では、治験実施計画書で血栓予防が規定され、97%の患者に抗血栓薬が投与され（本剤群 96%、プラセボ群 98%）（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.11）、最も高頻度で使用された薬剤は両群ともアスピリンであった。全体で 91%の患者に抗血栓薬が予防的に投与された。

LenDex への本剤の追加により、静脈血栓塞栓症のリスクは上昇しなかった。SMQ「静脈の塞栓および血栓」を用いた検討では、血栓塞栓症が本剤群の 24 例（7%）及びプラセボ群の 36 例（10%）で認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.14）。動脈血栓症の SMQ「動脈の塞栓および血栓」を用いた検討では、動脈血栓塞栓症は少なかった（本剤群：1%、プラセボ群：2%）。血栓塞栓症を発現した患者において、血栓塞栓症発現までの期間の中央値は 120 日（およそサイクル 4）で、25 例（本剤群：14 例、プラセボ群：11 例）では、試験治療の開始後 90 日以内に血栓塞栓症が認められた。本剤群では、7 例において最初の 3 サイクルで Grade 3 以上の血栓塞栓症が認められ、そのうち 4 例はアスピリン、もう 1 例はエノキサパリンナトリウムを血栓予防として使用中と報告されたが、2 例は血栓予防の報告がなかった。Grade 3 の血栓塞栓症は本剤群の 8 例（2%）及びプラセボ群の 10 例（3%）に認められ、Grade 4 の血栓塞栓症は両群とも 1 例（1%未満）に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.21）。2 例（各群 1 例）が肺塞栓症により試験期間中に死亡した。C16010 試験の両群における血栓関連事象の発現率は、LenDex の投与を受けた RRMM 患者に関する文献報告値と一致していた[14]。

LenDex に本剤を追加することにより、血栓塞栓症による投与中止の増加は認められなかった。[redacted]では 2 例（肺塞栓症及び深部静脈血栓症が各 1 例）、[redacted]では 2 例（いずれも肺塞栓症）が試験治療中 1 剤以上を中止し、このうち、試験治療全てを中止した 2 例（本剤群及びプラセボ群各 1 例）はいずれも肺塞栓症で、転帰は死亡であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.2.3）。この他、[redacted]では 1 例が網膜静脈血栓症によりレナリドミドのみを中止した（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.2.3）。本患者は、PD まで本剤及びデキサメタゾンの投与を更に 12 サイクル継続したが、事象の再発／悪化は認められなかった（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.5.1C 及び一覧 16.2.5.1B）。

② 帯状疱疹

帯状疱疹は、潜伏感染していた帯状疱疹ウイルスの再活性化により発現する。水痘の罹患歴や水痘ワクチンの接種歴を有する人は誰でも帯状疱疹を発症する可能性がある。年齢を問わず発症するが、好発年齢は 50～79 歳である[31]。全体での帯状疱疹の発症率は 3.2 例／1000 人・年であるが、60～69 歳群では 6.9 例、70～79 歳群では 9.5 例に増加する。さらに、直近にがん治療を受けた患者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者及び移植を受けた患者では、他の集団と比較して発症率が 3 倍以上高いと報告されている[31]。ボルテゾミブの投与を受けた患者では、帯状疱疹の発現率は 6～12.8%である[24][27]。C16010 試験では、有害事象としての帯状疱疹が 20 例〔本剤群：14 例（4%）、プラセボ群：6 例（2%）〕に認められ、Grade 3 の事象は 3 例（本剤群：2 例、プラセボ群：1 例）に認められたが、Grade 4 の事象は認められなかった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.5）。重篤な有害事象が 4 例（本剤群：3 例、プラセボ群：1 例）に認められた（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.2.2）。帯状疱疹の再活性化までの期間の中央値は 6 サイクル（範囲：2～14 サイクル）であり、19 例（本剤群：13 例、プラセボ群：6 例）が本事象に対する治療を受けた。治療担当医の判断に従って、約 3 分の 2 の患者〔本剤群：247 例（67%）、プラセボ群：237 例（66%）〕が抗ウイルス剤の予防的投与を受けた（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.8.9A）。抗ウイルス剤の予防的投与を受けた患者における帯状疱疹の発現率は低かった〔本剤群：1/247 例（0.4%）、

プラセボ群：1/237 例（0.4%）〕。抗ウイルス剤の予防的投与を受けなかった 236 例では、18 例（8%）に帯状疱疹が認められた〔本剤群：13/113 例（12%）、プラセボ群：5/123 例（4%）〕（C16010 試験　総括報告書　一覧 16.2.8.9A 及び一覧 16.2.7.1A）。

2 例（本剤群）が帯状疱疹により試験治療を中止した（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.2.3）。データカットオフ時点で、2 例（各群 1 例）を除く全例が回復していた。有害事象として帯状疱疹が認められた 20 例のうち、2 例（各群 1 例）は抗ウイルス剤の予防的投与を受けており、4 例（本剤群：3 例、プラセボ群：1 例）は事象発現時にリンパ球数が低値であった。

以上のとおり、抗ウイルス剤の予防的投与を治療担当医の判断で行った結果、帯状疱疹は管理可能であった。

2）Overall safety analysis population

① 腫瘍崩壊症候群

本剤は細胞傷害性薬剤であり、治療前の腫瘍量が多い患者では、適切な臨床検査及び支持療法により腫瘍崩壊症候群の発現をモニタリングすべきである。データカットオフ時点では腫瘍崩壊症候群の発現率は 1%未満であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.11.1B）。

② 横断性脊髄炎

患者番号　08-D*　（C16008 試験）において本剤投与に伴う重篤な有害事象として横断性脊髄炎が認められたが、その特徴は十分に明らかにされなかった。本剤が横断性脊髄炎を引き起こすか否かは不明であるが、本剤が横断性脊髄炎の一因となった可能性は否定できない。

3）医師主導臨床試験：血栓性血小板減少性紫斑病

本剤の 5.5 mg 経口製剤の医師主導臨床試験において、7[redacted]歳の女性患者〔患者番号[redacted]（X16001 試験）〕に本剤との関連性が否定できない重篤な血栓性血小板減少性紫斑病が認められ、更に血小板数減少及び下痢も認められたが、その後回復した。

(6) 長期投与における有害事象

C16010 試験及び overall safety analysis population に関して、長期投与における有害事象に関する評価を行った。

C16010 試験（720 例）において、12 サイクル以上の投与を完了した患者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。本剤群では、有害事象のカテゴリー（全 Grade の有害事象、試験治療との関連性が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象、投与変更に至った有害事象、試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象）の大半で、投与の継続に伴った発現率の低下が認められた。本剤群では、試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象がサイクル 13～18 で主に発現し、同様のパターンがプラセボ群でも認められた。

C16010 試験において、本剤の投与変更の頻度はサイクル 1～6 で最も高く、以降は経時的に低下した。レナリドミドの投与変更の頻度もサイクル 1～6 で最も高く、次に高かったのは

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

サイクル 7～12 であったが、以降は低下した。デキサメタゾンの投与変更の頻度はサイクル 1～6 で最も高く、次に高かったのはサイクル 20 以降であった。したがって、経時的にレジメン内で異なる薬剤の投与変更が行われた可能性があり、本剤レジメンに長期投与での忍容性が認められ、蓄積毒性の証拠は認められなかったことが示された。

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）

	Cycles 1 through 6		Cycles 7 through 12		Cycles 13 through 18		Cycles ≥19	
	Placebo+ LenDex N=205	Ixazomib+ LenDex N=214	Placebo+ LenDex N=205	Ixazomib+ LenDex N=214	Placebo+ LenDex N=174	Ixazomib+ LenDex N=184	Placebo+ LenDex N=61	Ixazomib+ LenDex N=68
Any TEAE	194 (95)	200 (93)	182 (89)	186 (87)	130 (75)	130 (71)	36 (59)	44 (65)
Grade 3 or higher TEAE	70 (34)	91 (43)	57 (28)	71 (33)	33 (19)	43 (23)	11 (18)	7 (10)
Drug regimen-related TEAE[a]	161 (79)	183 (86)	114 (56)	133 (62)	74 (43)	90 (49)	17 (28)	22 (32)
Drug regimen-related Grade 3 or higher TEAE[a]	50 (24)	62 (29)	32 (16)	50 (23)	14 (8)	33 (18)	7 (11)	3 (4)
SAE	39 (19)	36 (17)	38 (19)	34 (16)	20 (11)	17 (9)	7 (11)	3 (4)
Drug regimen-related SAE[a]	22 (11)	19 (9)	16 (8)	16 (7)	4 (2)	10 (5)	2 (3)	1 (1)
TEAE resulting in study drug dose modification[b]	82 (40)	105 (49)	66 (32)	87 (41)	34 (20)	51 (28)	11 (18)	4 (6)
TEAE resulting in study drug dose reduction	62 (30)	77 (36)	46 (22)	57 (27)	15 (9)	30 (16)	7 (11)	3 (4)
TEAE resulting in study drug discontinuation	3 (1)	4 (2)	6 (3)	7 (3)	7 (4)	12 (7)	[redacted]	
On-study death[c]	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)	0

Source: C16010 Table 14.4.1.1A.

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

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

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

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

Overall safety analysis population（990 例）における平均投与サイクル数は 9.2（範囲：1～69）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.5.1A）。このうち、325 例（33%）は本剤を 12 サイクル以上投与され、58 例（6%）は本剤を 24 サイクル以上投与された。本剤の最大投与サイクル数は 69 サイクル（約 4 年）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.5.2A）。本安全性概要のデータカットオフ時点で、375 例（37%）が本剤の投与を継続していた。

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

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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

C16010 試験の本剤群若しくはプラセボ群の 30%以上又は overall safety analysis population の 30%以上の患者に認められた器官別大分類別有害事象を表 2.7.4.2-28 に示した。

（1）C16010 試験における器官別大分類別の有害事象

C16010 試験（720 例）における主な器官別大分類別有害事象は、本剤群とプラセボ群で同程度の割合（差は 10%未満）で認められ、その内訳は「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（表 2.7.4.2-28）。

（2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における器官別大分類別の有害事象の比較

Overall safety analysis population における高頻度に認められた有害事象は、「胃腸障害」（75%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（67%）、「感染症および寄生虫症」（56%）、「神経系障害」（54%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（51%）の器官別大分類に属するものであった（表 2.7.4.2-28）。

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）

	n (%)		
	Study C16010		Overall Safety
	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Analysis Population[a]
System Organ Class	N=360	N=360	N=990
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	238 (66)	260 (72)	741 (75)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	249 (69)	259 (72)	550 (56)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	224 (62)	225 (63)	660 (67)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	214 (59)	215 (60)	506 (51)
神経系障害 Nervous system disorders	197 (55)	212 (59)	530 (54)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	129 (36)	178 (49)	469 (47)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	155 (43)	168 (47)	462 (47)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	147 (41)	150 (42)	417 (42)
精神障害 Psychiatric disorders	133 (37)	119 (33)	305 (31)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	110 (31)	116 (32)	434 (44)
臨床検査 Investigations	95 (26)	113 (31)	319 (32)

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

Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

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

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

以下に該当する有害事象の経過を個々の試験の総括報告書に記載した。

・全ての死亡（試験治療の最終投与後 30 日以内に認められた試験期間中の死亡）

・全ての重篤な有害事象

・有害事象による全ての中止

・Grade 3 以上の腎機能関連事象〔腎機能検査値（クレアチニン増加など）及び腎不全／腎機能障害用語を含む〕や新規の原発性悪性腫瘍など、臨床的な重要性から注目すべきと判断されたその他の重要な有害事象

また、評価資料における本剤との関連性が否定できない試験期間中の死亡及び日本人患者に発現した本剤との関連性の否定できない重篤な有害事象の経過を 2.7.6 に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

C16010 試験（720 例）及び overall safety analysis population（990 例）のうち、血液学的検査値がベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から試験中に Grade 3 又は 4 へ変化した患者の要約を表 2.7.4.3-1 に示した。

2.7.4.3.1.1 C16010 試験における血液学的検査の結果

ベースライン時のヘモグロビン値が Grade 0、1 又は 2 から Grade 3（低値）へ変化した患者の割合は、本剤群で 11%、プラセボ群で 13%であった。Grade 3（高値）への変化は、[redacted]で 1 例（1%未満）に認められたが、[redacted]では認められなかった。ヘモグロビン値の Grade 4（低値又は高値）への変化は認められなかった。また、投与期間中の平均ヘモグロビン値は両群とも一定であった。

ベースライン時の血小板数が Grade 0、1 又は 2 で、その後に Grade 3（低値）へ変化した患者の割合は、本剤群で 14%、プラセボ群で 6%であった。Grade 4（低値）への変化は、本剤群の 11%及びプラセボ群の 4%の患者に認められた。各サイクルの 1 日目における血小板数の平均値について、本剤群ではサイクル 8 以降、プラセボ群ではサイクル 5 以降から減少が認められた。サイクル内では（最初の 3 サイクルは 7、14 及び 21 日目に評価を実施）では、両群とも平均血小板数の一過性の減少が観察された。各サイクルの 14 日目及び 21 日目で認められた平均血小板数の一過性の減少は、プラセボ群より本剤群で顕著であった。最終評価時点での平均血小板数は、本剤群で 172.8×10^9/L（平均変化量：-28.7×10^9/L）、プラセボ群で 176×10^9/L（平均変化量：-27.8×10^9/L）であった。Grade 3/4 の血小板減少症／血小板数減少の発現率は、プラセボ群より本剤群で高かったが（本剤群：17%、プラセボ群：8%）、Grade 3 以上の出血事象の発現率は同程度（本剤群：2%、プラセボ群：1%未満）であった。本剤を投与する患者ではプラセボより血小板数の減少がより高頻度で認められたが、血小板輸血の頻度（それぞれ 6%及び 5%）など臨床経過は同様であると考えられた。このように、本剤投与に伴う血小板減少症は一過性であり、治験実施計画書に規定された減量基準に従った投与変更及び標準的な診療ガイドラインに従った血小板輸血等によって管理可能と考えられる。

ベースライン時の好中球数が Grade 0、1 又は 2 から Grade 3（低値）へ変化した患者の割合は、本剤群で 18%、プラセボ群で 21%であった。Grade 4（低値）への変化は、本剤群の 4%及びプラセボ群の 7%の患者に認められた。

サイクル開始時点の白血球数の平均値は両群ともに同程度に減少した。

2.7.4.3.1.2 Overall safety analysis population 及び C16010 試験における血液学的検査結果の比較

Overall safety analysis population において、ベースライン時のヘモグロビン値が Grade 0、1 又は 2 で、その後に Grade 3（低値）へ変化した患者の割合（10%）は、C16010 試験の本剤群（11%）と同程度であった。Grade 4（低値）への変化は 6 例（1%）に認められたのに対し、C16010 試験の本剤群では認められなかった。

ベースライン時の血小板数が Grade 0、1 又は 2 で、その後に Grade 3（低値）へ変化した患者の割合は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（14%）であった。血小板数の Grade 4（低値）への変化が認められた患者の割合も、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（それぞれ 10%及び 11%）であった。血小板減少症のために試験治療を中止した患者の割合は低く、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度（1%未満）であった。

ベースライン時の好中球数が Grade 0、1 又は 2 であった患者 628 例のうち Grade 3（低値）へ変化した患者の割合（16%）は、C16010 試験の本剤群（18%）と同程度であった。Grade 4（低値）への変化が認められた患者の割合は、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群ともに 4%であった。

Overall safety analysis population における血小板数の変化量（減少）の中央値は、C16010 試験の本剤群で観察された平均変化量と一致していた。ヘモグロビン値及び好中球数のベースラインからの変化量は、全ての評価時点で概ね小さく、同程度であった。

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）

Parameter	Shifted to Grade 3 n/N (%)	Shifted to Grade 4 n/N (%)
Hemoglobin (shift to low)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	44/350 (13)	0/350
Ixazomib+LenDex	40/349 (11)	0/349
Overall Safety Analysis Population[a]	74/717 (10)	6/717 (1)
Platelets (shift to low)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	21/353 (6)	13/353 (4)
Ixazomib+LenDex	50/358 (14)	39/358 (11)
Overall Safety Analysis Population[a]	100/732 (14)	76/732 (10)
Neutrophils (shift to low)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	70/338 (21)	23/338 (7)
Ixazomib+LenDex	59/328 (18)	14/328 (4)
Overall Safety Analysis Population[a]	101/628 (16)	25/628 (4)

Patients with Select Grade 0, 1, or 2 Hematology Values at Baseline With Shift to Grade 3 or 4 Abnormalities as Worst Value on Study
Source: C16010 Table 14.4.4.4 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.7.5B.
Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.
a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

C16010 試験及び overall safety analysis population において ALT、AST、ビリルビン、クレアチニン又はリン酸塩の測定値がベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から試験中に Grade 3 又は 4 へ変化した患者の要約を表 2.7.4.3-2 に示した。

2.7.4.3.2.1 C16010 試験における血液生化学的検査の結果

C16010 試験における肝機能パラメータの平均変化量は小さく、両群で同程度であった。ただし、両群とも早期の投与サイクルで ALP 増加が認められた。これは奏効例での骨芽細胞刺激によるものと考えられた。

ベースライン時の ALT、AST 及びビリルビン値が Grade 0、1 又は 2 から Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は低かった（両群とも 1%未満）。ALP 値については、試験期間中に Grade 3 以上になった患者はいなかった。

C16010 試験における腎機能検査値の平均変化量は小さく、プラセボ群と本剤群で同程度であった。ベースライン時のクレアチニン値が Grade 0、1 又は 2 から Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は低かった（両群とも 2%以下）（5.3.5.3-2 表 3.g）。

リン酸塩の測定値が最悪値として Grade 3 又は 4 へ変化した割合は、本剤群で Grade 3 は 9%、Grade 4 は[redacted]であったのに対して、プラセボ群はそれぞれ 6%及び[redacted]であった。

2.7.4.3.2.2 Overall safety analysis population 及び C16010 試験における血液生化学的検査結果の比較

Overall safety analysis population（990 例）において、ベースライン時の ALT、ALP、AST、ビリルビン又はクレアチニン値が Grade 0、1 又は 2 で、その後に Grade 3 へ変化した患者の割合は 1%以下であった。この結果は C16010 試験の本剤群での値（1%以下）と同程度であった（表 2.7.4.3-2）。ビリルビン又はクレアチニン値の Grade 4 への変化が認められた患者は 1%未満であり、AST、ALT 又は ALP 値の Grade 4 への変化が認められた患者はいなかった。リン酸塩の測定値が最悪値として Grade 3（それぞれ 6%及び 9%）又は Grade 4（両群とも 1%未満）へ変化した患者の割合も、overall safety analysis population と C16010 試験の本剤群で同程度であった。

Overall safety analysis population において、投与開始後早期の ALP 値の増加量の中央値は、C16010 試験の本剤群で観察された平均変化量と一致していた。

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）

Parameter	Shifted to Grade 3 n/N (%)	Shifted to Grade 4 n/N (%)
ALT (shift to high)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	3/349 (1)	0/349
Ixazomib+LenDex	5/355 (1)	0/355
Overall Safety Analysis Population[a]	8/734 (1)	0/734
Alkaline phosphatase (shift to high)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	0	0
Ixazomib+LenDex	0	0
Overall Safety Analysis Population[a]	3/728 (<1)	0/728
AST (shift to high)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	3/348 (1)	0/348
Ixazomib+LenDex	2/356 (1)	0/356
Overall Safety Analysis Population[a]	8/734 (1)	0/734
Bilirubin (shift to high)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	2/350 (1)	[redacted]
Ixazomib+LenDex	3/352 (1)	
Overall Safety Analysis Population[a]	6/720 (1)	1/720 (<1)
Creatinine (shift to high)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	6/355 (2)	1/355 (<1)
Ixazomib+LenDex	5/356 (1)	1/356 (<1)
Overall Safety Analysis Population[a]	10/725 (1)	1/725 (<1)
Phosphate (shift to low)		
Study C16010		
Placebo+LenDex	20/354 (6)	[redacted]
Ixazomib+LenDex	32/356 (9)	
Overall Safety Analysis Population[a]	44/708 (6)	2/708 (<1)

Patients with Grade 0, 1, or 2 Chemistry Values at Baseline with Shift to Grade 3 or 4 Abnormalities as Worst Value on Study
Source: C16010 Table 14.4.4.2 and 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.7.5B.
Abbreviation: LenDex=lenalidomide and dexamethasone.
No shifts to Grade 3 or 4 from Grades 0, 1, or 2 at Baseline were seen for alkaline phosphatase (shift to high) in Study C16010.
a Studies C16003, C16004, C16005, C16006, C16007, C16008, C16009, C16010, C16011, C16013, C16015, C16017, C16018, C16020, and TB-MC010034.

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

2.7.4.4.1 ピボタル C16010 試験におけるバイタルサイン

C16010 試験で得られた収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数のデータを検討した結果、測定値の 25～75%の分布、平均値、及び中央値は類似し、試験期間を通じて一貫しており、臨床上の懸念は認められなかった。外れ値の検討でも、臨床上の懸念を示唆する傾向は認められなかった。本剤群及びプラセボ群におけるベースラインから最終評価時点までの平均変化量はそれぞれ、収縮期血圧で−4.18 mmHg 及び−4.14 mmHg、拡張期血圧で−2.74 mmHg 及び−2.26 mmHg、心拍数で−1.66 beats/min 及び−2.39 beats/min、体重で−1.40 kg 及び−1.85 kg であった（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.4.5）。これらのデータから、本剤の追加により様々なバイタルサインパラメータの平均値及び中央値に影響は生じなかったことが示された。

2.7.4.4.2 臨床試験における心電図検査の結果

C16010 試験では、本剤群とプラセボ群の間で、QTcF 間隔のベースラインから最終評価時点までの平均変化量に臨床的に意義のある差は認められなかった。投与後に観察された QTcF の最大値が 500 msec 以上であった患者は、本剤群で 3 例（1%未満）、プラセボ群で 5 例（2%）であった。QTcF のベースラインからの増加量が 60 msec 以上であった患者は、本剤群で 3%、プラセボ群で 6%であった。不整脈と QTcB 又は QTcF 延長との潜在的関連性について評価した結果、本剤群とプラセボ群で心関連事象の発現率は同程度であった。治験実施計画書に従い、スクリーニング時、サイクル 2 の 1 日目、及び試験終了時に心電図測定の実施を必須とした。それらの心電図の評価結果と不整脈の報告に基づくと、QTc 延長と不整脈との間に関連性は認められなかったが、患者の心関連の既往歴が試験治療後に発現した事象に交絡した可能性が高い。4 つの第 1 相試験で得られたデータの併合解析により、本剤の臨床使用時に認められる曝露量では、QTc 間隔の延長を引き起こしたり、心拍数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性はないことが示唆された。本剤によりヒトで QTc 間隔延長が生じないことを確認するため、それらの 4 試験（245 例）で、静脈内投与では 0.2～6.8 mg、経口投与では 0.2～8.9 mg の用量範囲にわたり PK 評価に合わせて各 3 回の心電図測定を実施し、QTc 間隔と本剤の血漿中濃度の関連性についてモデルを構築した。全濃度値の 26%は 4 mg を週 1 回投与時の C_{max} の幾何平均よりも高く、予想の治療域内の値だけでなく、治療域を上回る値も認められた。線形混合効果モデルでデータを十分に説明できたことから、本剤による QTc 変化量の予測には、そのモデルを使用した。第 3 相試験の用量 4 mg では、モデルから予測された QTcF のベースラインからの平均変化量は 0.07 msec（90% CI：−0.22～0.36）であった。また、本剤の濃度と RR 間隔との間に明確な関連性は認められず、本剤は心拍数に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、本剤投与に関連する不整脈誘発のリスクは低いと考えられた（2.7.2）。

2.7.4.4.3 非臨床データ

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠した in vitro の hERG（human *ether-a-go-go* related gene）アッセイ、ビーグル犬を用いたテレメトリー試験及び反復投与毒性試験で得られたデータから、本剤は末梢神経系に影響を及ぼす可能性があるものの、心血管系、呼吸器系又は中枢神経系に対して影響を及ぼす可能性は低いことが示された（2.6.2.4）。

GLP に準拠した Ames 試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常誘発試験で得られた in vitro データ、並びにマウスを用いた骨髄小核試験及びコメット試験で得られた in vivo データによると、本剤は遺伝毒性のリスクをもたらさないと考えられる（2.6.6.4）。本剤は in vitro にて光毒性の誘導について陰性であったことから、本剤が光安全性に対するリスクがないことがデータから示された（2.6.6.8.2）。本剤及び同じクラスに属する他の薬剤のデータに基づくと、本剤はヒトの胚・胎児に影響を及ぼす可能性がある（2.7.4.5.4.1 項を参照）（2.6.6.6）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

有害事象の部分集団解析に関して、内因性要因〔年齢、性別、人種、腎機能（ベースラインの CrCL に基づく）、肝機能（ベースラインの ALT 若しくは AST 又は総ビリルビンに基

づく）及びECOG performance status〕については2.7.4.5.1項に、外因性要因（地域及び欧米諸国／欧米諸国以外）については2.7.4.5.2項に示した。また、RRMM analysis populationにおける前治療数別の有害事象を2.7.4.5.2.3項に示した。

C16010試験では、有害事象の全体的要約について記述した。年齢、性別及び人種の部分集団における有害事象の差については、部分集団間の発現率の差が10%以上という基準を満たした場合に差があったと記載した。25例未満の部分集団については、患者数が少なかったことから、投与群間の比較は行わなかった。

Overall safety analysis populationでは、有害事象の全体的要約、主な有害事象（overall safety analysis populationの患者の20%以上に認められた有害事象：下痢、悪心、疲労、嘔吐、便秘、血小板減少症、末梢性浮腫、貧血及び好中球減少症）、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（末梢性ニューロパチー、発疹、腎機能障害、脳症、肝機能障害、低血圧、心不全、不整脈、心筋梗塞、血小板減少症、好中球減少症、悪心、嘔吐及び下痢）について記述した。

年齢、性別及び人種については、overall safety analysis populationとC16010試験の本剤群の間で比較を行った。腎機能、肝機能、ECOG performance status、地域、及び欧米諸国／欧米諸国以外については、overall safety analysis populationをベースとして検討した。

Overall safety analysis populationで有害事象の発現率に差があるとは、C16010試験と同様に部分集団間で発現率の差が10%以上ある場合とし、それに加え、患者数が限られている（25例以上50例以下の）部分集団については、いずれか2つの部分集団間で発現率の差が20%以上ある場合と定義した。25例未満の部分集団については差を特定しなかった。

有害事象を年齢別、男女別、人種別、腎機能別、肝機能別、ECOG performance status別、地域別、欧米諸国／欧米諸国以外別、及び前治療数別に要約したところ、いずれの部分集団間でも有害事象に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.7.4.5.1 内因性要因

C16010試験のsafety population及びoverall safety analysis populationについて、年齢別（65歳以下、65歳超75歳以下、75歳超）、男女別（男性、女性）及び人種別（白人、黒人、アジア人、その他）に見た有害事象の全体的要約をそれぞれ表2.7.4.5-1、表2.7.4.5-2及び表2.7.4.5-3に示した。

2.7.4.5.1.1 年齢

（1）C16010試験における年齢別の有害事象

本剤群では、65歳以下の患者よりも65歳超75歳以下の患者において、Grade 3以上の有害事象（それぞれ62%及び72%）及び試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象（46%及び57%）が高い割合で認められた（表2.7.4.5-1）。プラセボ群においても、Grade 3以上の有害事象（58%及び65%）及び試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象（39%及び48%）について同様の傾向が認められた。本剤群では、重篤な有害事象、試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象及び試験期間中の死亡の頻度は、65歳超75歳以下の患者と65歳以下の患者で同程度であった。プラセボ群では、試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象及び

死亡については同様の傾向が認められたが、重篤な有害事象の頻度は65歳以下の患者よりも65歳超75歳以下の患者で高かった（それぞれ36%及び50%）。

本剤群では、65歳超75歳以下の患者よりも75歳超の患者において、試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象（それぞれ17%及び36%）及び試験治療全ての中止に至った有害事象（それぞれ12%及び28%）が高い割合で認められた（表2.7.4.5-1）。試験期間中の死亡〔75歳超：5例（11%）、65歳超75歳以下：1例（1%未満）〕に数値上の差が認められたが、これについては患者数が少ないことを考慮すべきである。程度に差はあったものの、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。本剤群では、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、及び試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象の頻度は、75歳超の患者と65歳超75歳以下の患者で同程度であった。プラセボ群においても、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象、及び試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象について同様の傾向が認められた。両群の転帰が類似していたことに基づくと、75歳超の患者における上記の結果は、75歳以下の患者と比較して75歳超の高齢患者で併存疾患の増加、生理的予備能の低下、虚弱及び身体障害が多く認められるとの知見を反映している可能性がある（[33][34][35]）。

最も若年の年齢層（65歳以下）では、本剤群及びプラセボ群共に一部の例外を除いて、上記の各カテゴリーの有害事象の発現率は少なかった。

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が、本剤群では75歳超の3例（肺塞栓症、脳卒中に起因する昏睡はレナリドミドとの関連性が否定できない死亡、真菌性肺炎はレジメン全体との関連性が否定できない死亡）に認められ、プラセボ群では65歳超75歳以下の2例（いずれもレナリドミドとの関連性が否定できない死亡）に認められた。

（2）Overall safety analysis population及びC16010試験における年齢別の有害事象の比較

10%以上の発現率の差を基準として、overall safety analysis population及びC16010試験における年齢別の比較を行った。年齢層間の比較では、加齢に伴い発現率が上昇する有害事象に注目する。

1）有害事象のカテゴリー

65歳未満の年齢層と比較して、65歳以上75歳未満又は75歳以上の年齢層で発現率が高かった有害事象のカテゴリーは以下のとおりである。

- Grade 3以上の有害事象（65歳未満：61%、65歳以上75歳未満：70%、75歳以上：76%）
  C16010試験の本剤群での発現率も同程度であった（62%、72%及び77%）。
- 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（40%、54%及び62%）
  C16010試験の本剤群での発現率も同程度であった（51%、56%及び64%）。
- 試験治療の投与変更に至った有害事象（51%、63%及び66%）
  C16010試験の本剤群での発現率は全体的に高かったが、年齢層間のパターンは類似していた（65%、74%及び81%）。
- 試験治療の減量に至った有害事象（32%、46%及び46%）
  C16010試験の本剤群での発現率は全体的に高かったが、年齢層間のパターンは類似していた（46%、57%及び57%）。

・試験治療の中止に至った有害事象

65 歳以上 75 歳未満の年齢層よりも 75 歳以上の年齢層で発現率が高かった（65 歳未満：11%、65 歳以上 75 歳未満：10%、75 歳以上：20%）。C16010 試験の本剤群での発現率も同程度であった（9%、12%及び 28%）。

重篤な有害事象は overall safety analysis population（65 歳未満：39%、65 歳以上 75 歳未満：40%、75 歳以上：47%）及び C16010 試験（37%、42%、40%）いずれにおいても年齢層間は同程度であった。また、死亡の頻度も overall safety analysis population（65 歳未満：4%、65 歳以上 75 歳未満：3%、75 歳以上：7%）及び C16010 試験（4%、1%未満、11%）いずれにおいても年齢層間で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象、及び試験治療の投与変更、減量又は投与中止に至った有害事象の発現率は、ベースライン時の年齢が高いほど上昇する傾向が認められた。このパターンは、C16010 試験のプラセボ群と本剤群の両方で認められた。そのため、この傾向は本剤の影響ではなく年齢の影響によるものである可能性が高い。

2）主な有害事象（基本語別、overall safety analysis population の 20%以上）

65 歳未満の年齢層と比較して、65 歳以上 75 歳未満又は 75 歳以上の年齢層で発現率が高かった主な有害事象は以下のとおりである。

・下痢（36%、47%及び 43%）

・血小板減少症（19%、28%及び 35%）

65 歳以上 75 歳未満の年齢層よりも 75 歳以上の年齢層で 10%以上発現率が高かった主な有害事象はなかった。

3）特に注目すべき事象及び臨床的に重要な事象

血小板減少症関連事象は、65 歳未満の年齢層と 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の年齢層との間に発現率の差が認められた（65 歳未満：22%、65 歳以上 75 歳未満：33%、75 歳以上：41%）。また、不整脈も、年齢の上昇に伴い、発現率の上昇が認められた（65 歳未満：10%、65 歳以上 75 歳未満：14%、75 歳以上：19%）。高齢者集団における発現率は合併症の影響を受ける可能性がある。65 歳以上 75 歳未満の年齢層よりも 75 歳以上の年齢層で 10%以上発現率が高かった特に注目すべき事象及び臨床的に重要な事象はなかった。

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）

n (%)

	Study C16010						Overall Safety[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360					
	≤65 years N=174	>65 and ≤75 years N=125	>75 years N=61	≤65 years N=169	>65 and ≤75 years N=144	>75 years N=47	<65 years N=450	≥65 and <75 years N=376	≥75 years N=164
Any TEAE[b]	172 (99)	123 (98)	60 (98)	160 (95)	144 (100)	47 (100)	426 (95)	365 (97)	160 (98)
Grade 3 or higher TEAE	101 (58)	81 (65)	39 (64)	104 (62)	103 (72)	36 (77)	273 (61)	262 (70)	124 (76)
Treatment-related TEAE[c]	150 (86)	115 (92)	52 (85)	147 (87)	136 (94)	46 (98)	365 (81)	340 (90)	139 (85)
Treatment-related Grade 3 or higher TEAE[c]	72 (41)	68 (54)	27 (44)	86 (51)	80 (56)	30 (64)	181 (40)	203 (54)	101 (62)
SAE	63 (36)	62 (50)	33 (54)	63 (37)	61 (42)	19 (40)	174 (39)	152 (40)	77 (47)
Treatment-related SAE[c]	34 (20)	34 (27)	15 (25)	37 (22)	36 (25)	10 (21)	70 (16)	75 (20)	41 (25)
TEAE resulting in dose modification of ≥ 1 agent in the study drug regimen[d]	103 (59)	81 (65)	45 (74)	110 (65)	106 (74)	38 (81)	230 (51)	236 (63)	109 (66)
TEAE resulting in dose reduction of ≥ 1 agent in the study drug regimen	68 (39)	60 (48)	32 (52)	77 (46)	82 (57)	27 (57)	146 (32)	174 (46)	76 (46)
TEAE resulting in discontinuation of ≥ 1 agent in the study drug regimen	24 (14)	22 (18)	16 (26)	28 (17)	25 (17)	17 (36)	Not available	Not available	Not available
Adverse events resulting in discontinuation of the study drug regimen	15 (9)	15 (12)	10 (16)	16 (9)	17 (12)	13 (28)	51 (11)	39 (10)	32 (20)
On-study death[e]	5 (3)	7 (6)	5 (8)	6 (4)	1 (<1)	5 (11)	19 (4)	11 (3)	11 (7)
TEAEs that occurred in ≥ 20% of patients, preferred term[f]									
下痢 Diarrhoea[g]							164 (36)	177 (47)	71 (43)
悪心 Nausea[g]							167 (37)	146 (39)	53 (32)
疲労 Fatigue							148 (33)	158 (42)	53 (32)
嘔吐 Vomiting[g]							127 (28)	113 (30)	47 (29)

Source: C16010 Table 14.4.1.1B; 5.3.5.3-2 Table 18.1.1.13.12O, Table 18.1.1.13.13O, Table 18.1.1.14.5O, and Table 18.1.1.14.9O.

Abbreviations: LenDex=lenalidomide and dexamethasone; SAE=serious adverse event; 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 A patient is counted once for each preferred term. Percentages use the number of treated patients as the denominator.

c TEAEs assessed by the investigator as related to any drug in the drug combination were considered to be treatment related.

d Dose modification includes dose delay, dose reduction, and drug discontinuation.

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

f Shaded cells indicate data that were not summarized for these TEAE categories.

g TEAEs of clinical importance that occurred in ≥20% of patients are listed only once in the table under TEAEs that occurred in ≥20% of patients by PT with the exception of thrombocytopenia and neutropenia which are TEAEs of clinical importance that occurred in ≥20% of patients and are listed in both sections of the table due to pooling of preferred terms for the TEAEs of clinical importance.