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）（続き）

	n (%)								
	Study C16010								
	Placebo+LenDex N=360			Ixazomib+LenDex N=360			Overall Safety[a] N=990		
	≤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
TEAEs of special interest and/or clinical importance[f]									
便秘 Constipation							110 (24)	122 (32)	46 (28)
血小板減少症 Thrombocytopenia[g]							85 (19)	104 (28)	57 (35)
末梢性浮腫 Oedema peripheral							96 (21)	94 (25)	46 (28)
貧血 Anaemia							97 (22)	89 (24)	36 (22)
好中球減少症 Neutropenia[g]							83 (18)	85 (23)	45 (27)
新規の原発性悪性腫瘍 New primary malignancy							5 (1)	9 (2)	4 (2)
末梢性ニューロパチーPeripheral neuropathy							103 (23)	103 (27)	35 (21)
発疹 Rash							160 (36)	129 (34)	57 (35)
腎機能障害 Renal impairment							36 (8)	45 (12)	25 (15)
脳症 Encephalopathy							5 (1)	2 (<1)	3 (2)
肝機能障害 Liver impairment							57 (13)	35 (9)	9 (5)
低血圧 Hypotension							37 (8)	34 (9)	22 (13)
心不全 Heart failure							15 (3)	10 (3)	5 (3)
不整脈 Arrhythmias							44 (10)	52 (14)	31 (19)
心筋梗塞 Myocardial infarction							3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
血小板減少症 Thrombocytopenia[g]							101 (22)	124 (33)	67 (41)
好中球減少症 Neutropenia[g]							96 (21)	94 (25)	46 (28)

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.

2.7.4.5.1.2 性別

（1）C16010 試験における男女別の有害事象

本剤群では、試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象（44%及び 63%）及び試験治療中 1 剤以上の投与変更に至った有害事象（66%及び 77%）が男性患者よりも女性患者において高い割合で認められた（表 2.7.4.5-2）。プラセボ群では同様の傾向は認められなかった。本剤群において、Grade 3 以上の有害事象、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、男性患者と女性患者で同程度であった。

（2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における男女別に見た有害事象の比較

10%以上の発現率の差を基準として、overall safety analysis population 及び C16010 試験における男女別の比較を行った。

1）有害事象のカテゴリー

男女間で発現率の差が認められた有害事象のカテゴリーはなかった。

試験治療中 1 剤以上の減量に至った有害事象の発現率の男女差は、C16010 試験の本剤群（女性：63%、男性：44%）より overall safety analysis population（女性：44%、男性：37%）で小さかった。また、試験治療中 1 剤以上の投与変更に至った有害事象の発現率の男女差についても、C16010 試験の本剤群（女性：77%、男性：66%）より overall safety analysis population（女性：62%、男性：55%）で小さかった。

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

男女間で発現率の差が認められた主な有害事象は、下痢（男性：35%、女性：49%）、悪心（男性：28%、女性：48%）及び嘔吐（男性：19%、女性：41%）であった。

3）特に注目すべき事象及び臨床的に重要な事象

前述の主な有害事象の下痢、悪心及び嘔吐を除けば、男女間で発現率の差が認められ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 2.7.4.5-2 男女別の有害事象

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

n (%)

	Study C16010					
	Placebo+LenDex N=360		Ixazomib+LenDex N=360		Overall Safety[a] N=990	
	Male N=200	Female N=160	Male N=208	Female N=152	Male N=545	Female N=443
Any TEAE[b]	196 (98)	159 (99)	200 (96)	151 (99)	517 (95)	433 (98)
Grade 3 or higher TEAE	128 (64)	93 (58)	133 (64)	110 (72)	349 (64)	310 (70)
Treatment-related TEAE[c]	173 (87)	144 (90)	184 (88)	145 (95)	452 (83)	392 (88)
Treatment-related Grade 3 or higher TEAE[c]	101 (51)	66 (41)	108 (52)	88 (58)	253 (46)	232 (52)
SAE	93 (47)	65 (41)	82 (39)	61 (40)	212 (39)	191 (43)
Treatment-related SAE[c]	49 (25)	34 (21)	45 (22)	38 (25)	89 (16)	97 (22)
TEAE resulting in dose modification of ≥ 1 agent in the study drug regimen[d]	127 (64)	102 (64)	137 (66)	117 (77)	298 (55)	276 (62)
TEAE resulting in dose reduction of ≥ 1 agent in the study drug regimen	86 (43)	74 (46)	91 (44)	95 (63)	202 (37)	194 (44)
TEAE resulting in discontinuation of ≥ 1 agent in the study drug regimen	41 (21)	21 (13)	46 (22)	24 (16)	Not available	Not available
Adverse events resulting in discontinuation of the study drug regimen	Not available	Not available	Not available	Not available	64 (12)	58 (13)
On-study death[e]	13 (7)	4 (3)	9 (4)	3 (2)	24 (4)	17 (4)
TEAEs that occurred in ≥ 20% of patients, preferred term[f]						
下痢 Diarrhoea[g]					193 (35)	219 (49)
悪心 Nausea[g]					152 (28)	214 (48)
疲労 Fatigue					202 (37)	157 (35)
嘔吐 Vomiting[g]					104 (19)	183 (41)
便秘 Constipation					150 (28)	128 (29)
血小板減少症 Thrombocytopenia[g]					127 (23)	119 (27)
末梢性浮腫 Oedema peripheral					118 (22)	118 (27)
貧血 Anaemia					106 (19)	116 (26)
好中球減少症 Neutropenia[g]					104 (19)	109 (25)

Source: C16010 Table 14.4.1.1C; 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.

表 2.7.4.5-2　男女別の有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）（続き）

	n (%)					
	Study C16010					
	Placebo+LenDex N=360		Ixazomib+LenDex N=360		Overall Safety[a] N=990	
	Male N=200	Female N=160	Male N=208	Female N=152	Male N=545	Female N=443
TEAEs of special interest and/or clinical importance[f]						
新規の原発性悪性腫瘍 New primary malignancy					12 (2)	6 (1)
末梢性ニューロパチーPeripheral neuropathy					130 (24)	111 (25)
発疹 Rash					187 (34)	159 (36)
腎機能障害 Renal impairment					57 (10)	49 (11)
脳症 Encephalopathy					8 (1)	2 (<1)
肝機能障害 Liver impairment					58 (11)	43 (10)
低血圧 Hypotension					46 (8)	47 (11)
心不全 Heart failure					18 (3)	12 (3)
不整脈 Arrhythmias					69 (13)	58 (13)
心筋梗塞 Myocardial infarction					4 (<1)	2 (<1)
血小板減少症 Thrombocytopenia[g]					149 (27)	143 (32)
好中球減少症 Neutropenia[g]					114 (21)	122 (28)

Source: C16010 Table 14.4.1.1C; 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.

2.7.4.5.1.3 人種

（1）C16010 試験における人種別の有害事象

本剤群（白人：86%、アジア人：8%、黒人：2%）では、白人患者とアジア人患者の間で Grade 3 以上の有害事象、減量に至った有害事象、投与変更に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度に差は認められなかった（表 2.7.4.5-3）。本剤群では、アジア人患者よりも白人患者において、重篤な有害事象（それぞれ 30%及び 41%）、及び試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象（7%及び 21%）の頻度が高かった。プラセボ群でも、重篤な有害事象及び試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象について、同様の傾向が認められた。

黒人（本剤群：7 例、プラセボ群：6 例）又はその他（本剤群：6 例、プラセボ群：6 例）の人種については、患者数が少なかったことから、投与群内での比較は行わなかった。

（2）Overall safety analysis population 及び C16010 試験における人種別に見た有害事象の比較

10%以上の発現率の差を基準として、overall safety analysis population 及び C16010 試験におけるにおいて人種別の比較を行った。

1）有害事象のカテゴリー

人種別で発現率の差が認められた有害事象のカテゴリーは以下のとおりである。

- Overall safety analysis population における試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象（白人：50%、アジア人：54%、その他：35%）
  C16010 試験の本剤群における発現率は白人患者で 54%、アジア人患者で 60%であった。
- Overall safety analysis population における重篤な有害事象（白人：40%、アジア人：39%、その他：51%）
  C16010 試験の本剤群での発現率は白人患者で 41%、アジア人患者で 30%であった。
- Overall safety analysis population における試験治療の投与変更に至った有害事象（白人：58%、アジア人：65%、その他：50%）
  C16010 試験の本剤群での発現率は白人患者で 70%、アジア人患者で 67%であった。
- Overall safety analysis population において試験治療の減量に至った有害事象（白人：40%、アジア人：49%、その他：25%）
  C16010 試験の本剤群での白人及びアジア人患者の発現率はそれぞれ 51%及び 57%であった。

C16010 試験の本剤群及び Overall safety analysis population では、Grade 3 以上の有害事象及び死亡の頻度は人種間では 10%以上の差はなかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.5O）。また、試験治療の中止に至った有害事象の発現率に一貫した人種間の差は認められなかった（白人：12%、アジア人：10%、その他：15%）。

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

人種別で発現率の差が認められた主な有害事象は以下のとおりである。

- 下痢（白人：41%、アジア人：53%、その他：41%）
- 悪心（白人：36%、アジア人：33%、その他：49%）
- 疲労（白人：36%、アジア人：22%、その他：52%）
- 嘔吐（白人：26%、アジア人：36%、その他：42%）
- 血小板減少症（基本語）（白人：25%、アジア人：32%、その他：16%）
- 末梢性浮腫（白人：25%、アジア人：10%、その他：27%）
- 好中球減少症（基本語）（白人：22%、アジア人：31%、その他：10%）

上記のとおり、Overall safety analysis population で認められた主な有害事象のうち、下痢及び嘔吐の発現率は白人よりアジア人で 10%以上高かったのに対し、疲労及び末梢性浮腫の発現率はアジア人より白人で 10%以上高かった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.12O）。

3）特に注目すべき事象及び臨床的に重要な事象

前述の主な有害事象の下痢、悪心及び嘔吐に加え、発疹（複数の基本語を併合）についても人種別で発現率の差が認められた（白人：34%、アジア人：46%、その他：28%）。血小板減少症（基本語を併合）（白人：29%、アジア人：45%、その他：21%）及び好中球減少症（基本語を併合）（白人：24%、アジア人：38%、その他：11%）についても、人種別で発現率の差が認められ、白人よりもアジア人で高かった（5.3.5.3-2 表18.1.1.13.13O及び表18.1.1.14.9O）。

表 2.7.4.5-3　人種別の有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）

n (%)

	Study C16010										
	Placebo+LenDex N=360				Ixazomib+LenDex N=360				Overall Safety[a] N=990		
	White N=299	Black/ African American N=6	Asian N=34	Other N=6	White N=311	Black/ African American N=7	Asian N=30	Other N=6	White N=785	Asian N=98	Other[b] N=92
Any TEAE[c]	295 (99)	6 (100)	34 (100)	6 (100)	302 (97)	7 (100)	30 (100)	6 (100)	751 (96)	97 (99)	89 (97)
Grade 3 or higher TEAE	184 (62)	5 (83)	20 (59)	6 (100)	211 (68)	5 (71)	20 (67)	4 (67)	524 (67)	70 (71)	58 (63)
Treatment-related TEAE[d]	262 (88)	6 (100)	31 (91)	6 (100)	281 (90)	7 (100)	30 (100)	5 (83)	668 (85)	89 (91)	75 (82)
Treatment-related Grade 3 or higher TEAE[d]	136 (45)	4 (67)	18 (53)	5 (83)	169 (54)	5 (71)	18 (60)	2 (33)	396 (50)	53 (54)	32 (35)
SAE	134 (45)	5 (83)	9 (26)	5 (83)	126 (41)	3 (43)	9 (30)	4 (67)	314 (40)	38 (39)	47 (51)
Treatment-related SAE[d]	70 (23)	2 (33)	6 (18)	3 (50)	73 (23)	2 (29)	7 (23)	1 (17)	150 (19)	21 (21)	15 (16)
TEAE resulting in dose modification of ≥ 1 agent in the study drug regimen[e]	193 (65)	3 (50)	21 (62)	6 (100)	218 (70)	5 (71)	20 (67)	5 (83)	454 (58)	64 (65)	46 (50)
TEAE resulting in dose reduction of ≥ 1 agent in the study drug regimen	133 (44)	2 (33)	14 (41)	6 (100)	158 (51)	3 (43)	17 (57)	2 (33)	317 (40)	48 (49)	23 (25)
TEAE resulting in discontinuation of ≥ 1 agent in the study drug regimen	55 (18)	1 (17)	3 (9)	1 (17)	66 (21)	1 (14)	2 (7)	1 (17)	Not available	Not available	Not available

Source: C16010 Table 14.4.1.1D; 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.

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 "Other" includes black/African American, American Indian/Alaskan Native, and Native Hawaiian/Other Pacific Islander. In addition, TEAEs may not add up to those in 表 2.7.4.2-1, as patients in the "not reported" and "missing" race category (N=15) are not included in this table.

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

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

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

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

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

h 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.

表 2.7.4.5-3　人種別の有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）（続き）

	n (%)										
	Study C16010										
	Placebo+LenDex N=360				Ixazomib+LenDex N=360				Overall Safety[a] N=990		
	White N=299	Black/ African American N=6	Asian N=34	Other N=6	White N=311	Black/ African American N=7	Asian N=30	Other N=6	White N=785	Asian N=98	Other[b] N=92
Adverse events resulting in discontinuation of the study drug regimen	Not available	Not available	Not available	Not available	Not available	Not available	Not available	Not available	98 (12)	10 (10)	14 (15)
On-study death[f]	15 (5)	0	0	0	10 (3)	1 (14)	1 (3)	0	30 (4)	2 (2)	9 (10)
TEAEs that occurred in ≥ 20% of patients, preferred term[g]											
下痢 Diarrhoea[h]									318 (41)	52 (53)	38 (41)
悪心 Nausea[h]									282 (36)	32 (33)	45 (49)
疲労 Fatigue									286 (36)	22 (22)	48 (52)
嘔吐 Vomiting[h]									207 (26)	35 (36)	39 (42)
便秘 Constipation									221 (28)	28 (29)	23 (25)
血小板減少症 Thrombocytopenia[h]									199 (25)	31 (32)	15 (16)
末梢性浮腫 Oedema peripheral									199 (25)	10 (10)	25 (27)
貧血 Anaemia									172 (22)	22 (22)	27 (29)
好中球減少症 Neutropenia[h]									173 (22)	30 (31)	9 (10)

Source: C16010 Table 14.4.1.1D; 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.

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 "Other" includes black/African American, American Indian/Alaskan Native, and Native Hawaiian/Other Pacific Islander. In addition, TEAEs may not add up to those in 表 2.7.4.2-1, as patients in the "not reported" and "missing" race category (N=15) are not included in this table.

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

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

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

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

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

h 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.

表 2.7.4.5-3　人種別の有害事象（C16010 試験：safety population 及び overall safety analysis population）（続き）

	n (%)										
	Study C16010								Overall Safety[a] N=990		
	Placebo+LenDex N=360				Ixazomib+LenDex N=360						
	White N=299	Black/ African American N=6	Asian N=34	Other N=6	White N=311	Black/ African American N=7	Asian N=30	Other N=6	White N=785	Asian N=98	Other[b] N=92
TEAEs of special interest and/or clinical importance[f]											
新規の原発性悪性腫瘍 New primary malignancy									16 (2)	1 (1)	1 (1)
末梢性ニューロパチーPeripheral neuropathy									197 (25)	21 (21)	21 (23)
発疹 Rash									269 (34)	45 (46)	26 (28)
腎機能障害 Renal impairment									85 (11)	8 (8)	12 (13)
脳症 Encephalopathy									4 (<1)	2 (2)	3 (3)
肝機能障害 Liver impairment									75 (10)	12 (12)	13 (14)
低血圧 Hypotension									74 (9)	5 (5)	13 (14)
心不全 Heart failure									27 (3)	3 (3)	0
不整脈 Arrhythmias									106 (14)	6 (6)	14 (15)
心筋梗塞 Myocardial infarction									4 (<1)	1 (1)	1 (1)
血小板減少症 Thrombocytopenia[h]									228 (29)	44 (45)	19 (21)
好中球減少症 Neutropenia[h]									188 (24)	37 (38)	10 (11)

Source: C16010 Table 14.4.1.1D; 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.

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 "Other" includes black/African American, American Indian/Alaskan Native, and Native Hawaiian/Other Pacific Islander. In addition, TEAEs may not add up to those in 表 2.7.4.2-1, as patients in the "not reported" and "missing" race category (N=15) are not included in this table.

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

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

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

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

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

h 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.

2.7.4.5.1.4 Overall safety analysis population における腎機能別の有害事象

Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、ベースライン時の腎機能障害（CrCL の低下）が重度であるほど上昇する傾向が認められた。Overall safety analysis population において、試験治療の中止に至った有害事象及び試験期間中の死亡の頻度は、ベースライン時の腎機能障害の程度に関係なく、同様であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.5O）。

Overall safety analysis population では、主な有害事象のうち下痢、嘔吐、血小板減少症、貧血及び好中球減少症について、ベースライン時の腎機能障害が重度であるほど発現率が上昇する傾向が認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.12O）。

特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象のうち、下痢及び嘔吐に加えて、腎機能障害関連事象（複数の基本語を併合）及び低血圧関連事象（複数の基本語を併合）についても、ベースライン時の腎機能障害が重度であるほど発現率が上昇する傾向が認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.13O）。血小板減少症関連事象（複数の基本語を併合）については、ベースライン時の CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、90 mL/min 以上の群で CrCL が低いほど発現率が上昇する傾向が認められた（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.9O）。

腎機能障害がより重度な患者ほど合併症を有し、骨髄腫の予後が不良であることから、上記のパターンは予想できるものであった。

2.7.4.5.1.5 Overall safety analysis population における肝機能別の有害事象

Overall safety analysis population において、全ての有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療の中止に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度は、ベースライン時の肝機能障害の程度に基づき分類した各群間で同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.5O）。主な有害事象（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.12O）、並びに特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.13O 及び表 18.1.1.14.9O の発現率も、overall safety analysis population の肝機能群間で同程度であった。

2.7.4.5.1.6 Overall safety analysis population における ECOG performance status 別の有害事象

Overall safety analysis population において、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療の中止に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度は、ECOG performance status が 1 であった群と 2 であった群で同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.5O）。主な有害事象（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.12O）、並びに特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.13O 及び表 18.1.1.14.9O）の発現率も、overall safety analysis population の ECOG performance status が 1 であった群と 2 であった群で同程度であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 Overall safety analysis population における地域別の有害事象

Overall safety analysis population において、Grade 3 以上の有害事象、試験治療の中止に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度は、地域間で同程度であった。Overall safety analysis

population では、重篤な有害事象の発現率に地域間で差が認められた。この差は主に、アジアでの発現率が他の地域と比較して低かったことに起因した（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.6O）。

主な有害事象（基本語別）で発現率に地域間差が認められたが、地域間の差に一貫したパターンは認められなかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.14O）。

Overall safety analysis population では、特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象のうち、末梢性ニューロパチー関連事象、発疹関連事象、肝機能障害関連事象、悪心、下痢、嘔吐、血小板減少症関連事象及び好中球減少症関連事象について、発現率に地域間差が認められた。他の地域と比較して 1 つの地域で発現率が 10%を超えて高かった事象は、悪心（北米）、下痢（アジア）、血小板減少症関連事象（アジア）であった。これに対して、他の地域と比較して 1 つの地域で発現率が 10%を超えて低かった事象は、発疹関連事象（欧州）、肝機能障害関連事象（その他の地域）、悪心（欧州）及び血小板減少症関連事象（その他の地域）であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.15O 及び表 18.1.1.14.10O）。

2.7.4.5.2.2 Overall safety analysis population における欧米諸国／欧米諸国以外別の有害事象

Overall safety analysis population において、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療の中止に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度は、欧米諸国と欧米諸国以外で同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.6O）。

Overall safety analysis population における主な有害事象のうち、悪心及び疲労の発現率は欧米諸国以外より欧米諸国で高かったのに対し、好中球減少症の発現率は欧米諸国より欧米諸国以外で高かった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.14O）。

Overall safety analysis population では、特に注目すべき有害事象及び臨床的に重要な有害事象のうち、悪心の発現率は欧米諸国以外よりも欧米諸国で高く、好中球減少症関連事象の発現率は欧米諸国より欧米諸国以外で高かった。（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.15O 及び表 18.1.1.14.10O）。

2.7.4.5.2.3 RRMM Analysis Population における前治療数別の有害事象

RRMM 患者を対象として本剤を検討している C16010 試験とその他の試験とでは、許容される前治療の数に相違がある。前治療歴が 1～3 ラインの患者を適格とした C16010 試験及び C16013 試験を除いた他の試験では、1 ライン以上の前治療歴を有することを必須としたが、前治療の数に上限は設けなかった。この相違は一部の有害事象の発現率に影響を及ぼしている可能性がある（例えば、前治療により骨髄予備能が低下していれば、血液学的事象の発現率が上昇する可能性がある）。

RRMM analysis population では、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、試験治療の中止に至った有害事象、及び試験期間中の死亡の頻度は、前治療数が 1 ライン、2 ライン、3 ライン以上の患者間で同程度であった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.14.6M）。RRMM analysis population では、悪心、嘔吐、疲労及び好中球減少症関連事象の発現率が、前治療数が 3 ライン未満の群よりも 3 ライン以上の群で大きかった。末梢性浮腫及び末梢性ニューロパチー関連事象が認められた割合は、前治療数がライン 3 未満の群よりも 3 ライン以上の群で小さかった（5.3.5.3-2 表 18.1.1.13.14M、表 18.1.1.13.15M 及び表 18.1.1.14.10M）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

強力なCYP3A阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用について、本剤の経口製剤の第1相オープン多施設共同5群逐次登録試験（C16009試験）において評価し、強力なCYP1A2阻害剤について、母集団PK解析の一部として評価した。薬物相互作用試験の結果については、2.7.2を参照のこと。

2.7.4.5.3.1 強力なCYP3A阻害剤（C16009試験の第5群）

クラリスロマイシンと併用したとき、本剤の全身曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。本剤を強力なCYP3A阻害剤と併用する際に用量の調整は不要である。

2.7.4.5.3.2 強力なCYP3A誘導剤（C16009試験の第4群）

本剤とリファンピシンの併用により、本剤の全身曝露量に臨床的に意味のある減少が認められた。本剤と強力なCYP3A誘導剤との併用は推奨されない（2.7.2.2.2.4 (1)）。

2.7.4.5.3.3 強力なCYP1A2阻害剤（母集団PK解析）

母集団PK解析に基づくと、本剤を強力なCYP1A2阻害剤と併用したとき、本剤の全身曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。本剤を強力なCYP1A2阻害剤と併用する際に用量の調整は不要である。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 非臨床生殖発生毒性試験で得られた重要な知見の要約

本剤の臨床開発の裏付けとするため、イキサゾミブ又はイキサゾミブクエン酸エステルを用いて一連の非臨床毒性試験を実施した。生殖発生毒性試験では、被験物質に起因する影響はPIとしての作用と概ね一致しており、過去にボルテゾミブで報告されたものと類似していた[32]。

胚・胎児発生に関する毒性を評価するため、妊娠ラット及びウサギを用いて試験を実施した。妊娠ラットの用量設定試験において、胎児体重の減少、胎児生存率の低下傾向及び着床後死亡の増加が認められた。しかし、これらの所見は最終確定試験では再現されなかった（ラット胚・胎児パラメータに対する無毒性量（NOAEL）は≥0.6 mg/kg（妊娠15日目の平均AUC_{72} [0時間から72時間のAUC] = 1103 hr*ng/mL）。

妊娠ウサギを用いて実施した用量設定試験において、イキサゾミブは、1 mg/kgの投与量で胚・胎児死亡及び着床後死亡をもたらしたが（妊娠19日目の平均AUC_{72} = 1340 hr*ng/mL）、これらの所見は、同じ投与量で実施した最終確定試験では明確には再現されなかった。最終確定試験では、胎児骨格の変異／異常の増加（尾椎、腰椎数、完全過剰肋骨）が≥0.3 mg/kgの投与量で観察された。ウサギの胚・胎児発生についての無毒性量（NOAEL）は0.1 mg/kgであると考えられた（妊娠19日目のAUC_{72} = 497 hr*ng/mL）。

他のプロテアソーム阻害薬（ボルテゾミブ[32]及びカルフィルゾミブ[36]）を投与したラット及びウサギでは、母動物にごくわずかな毒性しか示さない投与量で、胚・胎児死亡が観察されている。イキサゾミブ及び同じクラスの他の薬剤に関するデータから、イキサゾミブはヒトの胚・胎児に影響を及ぼす可能性が考えられる。

2.7.4.5.4.2 臨床試験における妊娠の報告及び転帰

妊婦又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。これまでのところ、臨床開発プログラムで妊娠は報告されていない。妊婦及び授乳婦は本剤の臨床試験への参加対象から除外しており、妊娠可能な女性の参加者だけでなく、男性の参加者に対しても有効な避妊をするよう指導した。

2.7.4.5.4.3 妊娠及び授乳時の使用：結論

本剤が妊娠又は胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性については、ヒトでのデータが得られていない。しかし、動物を用いた胚・胎児発生に関する試験により、本剤には胚・胎児死亡を引き起こす可能性があることが示された。

男性患者及び妊娠可能な女性患者には、投与期間中及び投与期間終了後 90 日間にわたって有効な避妊法を使用するよう指導すべきである。

本剤が母乳中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤が母乳中に移行すること、また乳児が本剤を摂取すれば重篤な副作用が発現するおそれがあることから、女性患者には本剤の投与期間中は授乳をしないよう指導すべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤は透析では除去されない（C16015 試験、5.3.3.3-2）。過量投与時には、患者の観察と適切な支持療法を行うこと。

2.7.4.5.5.1 C16010 試験

C16010 試験で有害事象又は重篤な有害事象として実施医療機関から報告された投薬過誤又は過量投与に関する全ての報告を検討した。さらに、本剤の投与記録を解析して、3 日以内に処方用量の 2 倍以上を服用した患者を特定した。

C16010 試験の患者 720 例のうち 13 例（本剤群：5 例、プラセボ群：8 例）で、有害事象として、試験治療中 1 剤以上の過量投与が報告された（C16010 試験　総括報告書　表 14.4.1.2）。このうち、本剤／プラセボの過量投与は 2 例（各群 1 例）であった。

本剤を過量投与された 1 例（患者番号　10-WW* ）は、診療及び経過観察が必要となり入院した。本患者は、医療従事者の指示があり、まだ実施医療機関にいたにもかかわらず、本剤 3 カプセルを一度に服用し（Cycle 1 の Day 1、8 及び 15 に 4 mg ずつではなく Cycle 1 の Day 1 に 12 mg を服用）、過量投与となった。入院し、服用から約 40 分後に胃洗浄が行われ、その後活性炭が投与され、経過観察を行った。〔注：イキサゾミブは急速に吸収され、T_{max} の中央値は 1 時間である（5.3.5.2-4）。〕過量投与との関連性が否定できない有害事象は認められなかったが、以降の服薬指示の遵守に懸念があったため、本患者は試験を中止した。

過量投与が報告された 13 例について、概要を表 2.7.4.5-4 に示した。なお、報告された有害事象は臨床データベースに基づくものである。13 例中 6 例は安全性データベースにも報告があり、いずれの症例においても過量投与に関連する有害事象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 2.7.4.5-4　過量投与の概要（C16010 試験、臨床データベース）

投与群	患者番号	過量投与の内容	過量投与から 30 日以内に発現した試験治療との関連性が否定できない有害事象（臨床データベース）（程度、転帰）
本剤群	10-WW* [a]	本剤： Cycle 1 で Day 1、8 及び 15 に 4 mg ずつではなく Cycle 1 Day 1 に 12 mg（3 カプセル）を服用	-
	[redacted]	レナリドミド： Cycle 13 Day 1 に 25 mg ではなく 50 mg（2 回分）を服用	-
	[redacted]	デキサメタゾン： Cycle 1 Day 1、8、15 及び 22 に加え、Cycle 1 Day2～7 にも服用	浮動性めまい dizziness（Grade 1、回復） 下痢 diarrhoea（Grade 2、回復）
		レナリドミド： Cycle 1 Day 2 に 25 mg ではなく 50 mg（2 回分）を服用	
	[redacted]	デキサメタゾン： Cycle 3 で 1 回分多く服用	-
	10-VV* [a]	デキサメタゾン： Cycle 1 Day 1、8、15 及び 22 に加え、Cycle 1 Day 2～7 にも服用	-
プラセボ群	[redacted]	プラセボ： Cycle 2 Day 1、8 及び 15 に加え、Cycle 2 Day 2 にも服用	好中球減少症 neutropenia（Grade 4、回復） 血小板減少症 thrombocytopenia（Grade 3、回復）
	[redacted]	デキサメタゾン： Cycle 2 で 1 回分多く服用	-
	[redacted]	レナリドミド： Cycle 5 及び Cycle 7 にそれぞれ 1 回分多く服用	体重増加 weight increased（Grade 2、未回復）
	[redacted]	デキサメタゾン： Cycle 1 で 1 回分多く服用	上腹部痛 abdominal pain upper（Grade 1、回復）
	[redacted]	デキサメタゾン： Cycle 7 Day 1、8、15 及び 22 に 40 mg ではなく 64 mg（用量間違い）を服用	-
	10-HH* [a]	レナリドミド： Cycle 12 Day 1～21 に 15 mg ではなく 25 mg（処方間違い）を服用	-
	[redacted]	レナリドミド： Cycle 11Day 1～21 に 10 mg ではなく 25 mg（処方間違い）を服用	-
	10-XX* [a]	デキサメタゾン： Cycle 1 Day 1、8、15 及び 22 に加え、Cycle 1 Day 2～7 にも服用	虚血性脳卒中 ischaemic stroke（Grade 3、回復） 下気道感染 lower respiratory tract infection（Grade 2、回復）

Source: C16010 Listing 16.2.5.1B, C, D and 16.2.7.1A.
a 安全性データベースにも報告されている症例

上記の 13 例については、過量投与と関連する有害事象は認められなかった。デキサメタゾンの過量投与が認められたプラセボ群の患者（患者番号　10-XX* ）では、過量投与 13 日後に重篤な虚血性脳卒中（Grade 3）が発現したが、本事象はレナリドミドとの関連性が否定できないと判断され、プラセボ及びデキサメタゾンとの関連性は否定された。また、安全性データベースにおいては、過量投与に関連した有害事象はなしと報告されている。

有害事象としての過量投与の解析とは別に、本剤の投与記録を解析して、3日以内に処方用量の2倍以上を服用した患者を2例特定した。1例は患者番号　10-WW*　であり、もう1例（患者番号[redacted]は、有害事象として過量投与は報告されていないが、Cycle 8 の Day 1 と Day 2 に本剤を服用し、この投薬過誤による臨床的に重大な影響は認められなかった。

また、28日間の週1回投与サイクルの16～28日目に行われた可能性のある全ての投与を確認したところ、認められた逸脱は医師の処方によるものであり（管理上の理由により1日又は数日早く次サイクルの1日目を開始した）、明らかな影響は認められなかった。

以上のように、本試験で認められた本剤の過量投与のうち、重大な事例は1例（患者番号10-WW*）のみで、その患者に過量投与に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.5.2 本剤の経口投与試験

本剤の過量投与について、週1回投与試験では3日以内、週2回投与試験では2日以内に処方用量の2倍以上を服用した患者を解析した。

2014年10月2日現在、過量投与又は投薬過誤の報告は、上記のC16010試験からの報告に加え、本剤の経口投与試験で8例（1例はデキサメタゾン、7例は本剤に関するもの）が報告されている。このうち5例〔デキサメタゾンに関する1例：患者番号[redacted]（C16011試験）及び本剤に関する4例：患者番号　08-E*　（C16008試験）、患者番号　08-F*　（C16008試験）、患者番号[redacted]（C16011試験）及び患者番号[redacted]（C16015試験）〕に有害事象は認められなかった。本剤に関する4例のうち、2例（C16008試験）は4日目（週2回投与レジメン）に服用すべき本剤を2日目に服用し、1例（C16015試験）は8日目（週1回投与レジメン）に服用すべき本剤を2日目に服用し、1例（C16011試験）はCycle 1の1日目に2カプセルを服用した。

上記以外の本剤に関する3例では、過量投与／投薬過誤に関連して有害事象が認められた。

- 正しい用量を1、8及び15日目ではなく、1、2及び3日目に服用した1例〔患者番号[redacted]（C16006試験）〕は、その約2週間後に失神が2回発現し、入院した。失神はおそらく本剤の過量投与に続発した多発ニューロパチー（感覚運動性）に関連するものであると報告された。その他の非重篤な事象として、振戦、低血圧、血液毒性、下痢、紅斑及び血小板減少症が認められた。失神、振戦、低血圧、下痢、紅斑、血小板減少症は回復した。血液毒性の転帰は報告されていない。本剤の投与は中止された。本患者は、3週間後（試験治療の最終投与から約6週間後）に痙攣のため入院したが、痙攣は回復した。本事象は本剤との関連性が否定できないと判断された。
- C16005試験の2例（患者番号[redacted]及び患者番号[redacted]）は、用量計算の誤りによって規定より高い用量の投与を受けた。医師が固定用量ではなくBSA換算用量を使用したため、Cycle 1で4 mgを投与すべきであったが、実際は6 mg又は6.6 mgを服用した。この2例で認められた有害事象は、好中球減少症、悪心、下痢、疲労、神経学的症状、血小板数減少、貧血及び低カルシウム血症などであった。いずれも非重篤な有害事象であった。

さらに、C16015試験の1例（患者番号[redacted]、腎機能正常群）で投薬過誤が認められ、治験依頼者に報告された。この患者はCycle 0（PKサイクル）の1日目に、本剤の経口製剤を1回分の3 mgではなく3回分（合計9 mg）服用した。活性炭投与が行われ、非重篤な有

害事象としてGrade 1の紅斑性皮疹、口内乾燥及び腹痛、Grade 2の悪心、嘔吐、頭痛及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、並びにGrade 3の疲労、血小板数減少及び末梢性ニューロパチーが認められた。本剤の投与は中止された。また、週1回又は週2回投与サイクルの最終投与日からサイクル終了日までに行われた可能性のある全ての投与を確認したところ、記録された逸脱は医師の処方によるものであり（例えば、管理上の理由により1日又は数日早く次サイクルの1日目を開始した）、明らかな影響は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用に関する解析は計画又は実施していない。本剤が乱用を招く可能性は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床開発において、本剤が自動車運転や機械操作に及ぼす影響、又は精神機能を障害するか否かを評価するためのデータは収集していない。しかし、本剤は疲労、浮動性めまい、失神、起立性／体位性低血圧、複視又は霧視と関連する可能性があることから、患者には、本剤がこれらに悪影響を及ぼさないことが十分に確認されるまで自動車などの危険を伴う機械を操作する際には注意を払うように指導する必要がある。

2.7.4.5.9 有害作用の用量－反応情報の解析

C16010試験は本申請の根拠となるピボタル試験であることから、本試験についてのみ曝露量－反応解析を実施した。C16010試験の曝露量－安全性解析のため、9つの有害事象（貧血、血小板減少症、好中球減少症、疲労、発疹、末梢性ニューロパチー、悪心、嘔吐及び下痢）を評価した。曝露量の評価単位は1日当たりのAUC（母集団PK解析に基づき個別のクリアランス値から算出）とし、有害事象は各患者の投与期間を通じた最悪Gradeを用いた（カットオフ値に基づき2群に分類した）。ロジスティック回帰分析を行うため、非血液学的有害事象（疲労、発疹、悪心、嘔吐、末梢性ニューロパチー及び下痢）のデータはGrade 2以上とGrade 1以下に分類し、血液学的有害事象（貧血、血小板減少症及び好中球減少症）のデータはGrade 3以上とGrade 2以下に分類した。曝露量と特定の有害事象（発疹、末梢性ニューロパチー、下痢、悪心、嘔吐、疲労、血小板減少症及び貧血）との間に有意な関連性が認められた（$p < 0.05$）。本剤の曝露量と特定の有害事象との間に認められた関連性は、C16010試験で得られた臨床安全性データ及びその他の臨床試験で得られた知見と一致している。詳細は2.7.2を参照のこと。

C16010試験で得られた安全性データに基づくと、本剤を減量した患者は20%であり、本剤の相対用量強度の中央値は高い（97.4%）。また、試験治療全てを中止した患者の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度（それぞれ13%及び11%）であった。したがって、本剤の申請レジメンに従う限りは、本剤を長期間投与する患者における有害事象は、用量調整及び支持療法により効果的に管理できると考えられた。

2.7.4.6 C16010 試験の 2 回目中間解析結果

2.7.4.6.1 安全性解析対象集団における安全性成績

2.7.4.6.1.1 患者の内訳

1 回目の中間解析の安全性解析対象集団は本剤群で 360 例、プラセボ群 360 例であった。1 回目の中間解析以降に、プラセボ群の 1 例（患者番号[redacted] で投与期間中に誤って本剤群用のキットが配付され、サイクル 21 の Day 1 に本剤が服用された（サイクル 1～20 でプラセボ、サイクル 21 は Day1 に本剤を服用し、Day8 及び Day15 は何も服用せず、サイクル 22～29 で再びプラセボを服用）（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　一覧 16.2.5.1B）。そのため、当該患者はプラセボ群の安全性解析対象から除外し、本剤群の安全性解析対象に含めたため、2 回目の中間解析の安全性解析対象は本剤群で 361 例、プラセボ群で 359 例となった。

データカットオフ時点（2015 年 7 月 12 日）で、269 例〔本剤群 136 例（38%）及びプラセボ群 133 例（37%）〕が試験治療の投与を継続し、453 例〔本剤群 224 例（62%）及びプラセボ群 229 例（63%）〕が試験治療を中止した。主な試験治療の中止理由は、PD〔本剤群 124 例（34%）及びプラセボ群 146 例（40%）〕及び有害事象〔本剤群 60 例（17%）及びプラセボ群 50 例（14%）〕であった（表 2.7.4.6-1）。

また、計 52 例（本剤群 31 例及びプラセボ群 21 例）が「その他」の理由により投与を中止した。これら 52 例の中止理由の内訳は、40 例が同意撤回（うち 37 例は追跡調査への参加に同意）、5 例が造血幹細胞移植を受けるため、2 例が患者及び医師の判断（全般的健康状態の悪化など）、2 例は各実施医療機関の基準に基づく PD 診断、1 例は多発性骨髄腫に対する別のレジメンを開始するため、1 例は試験治療開始前の重篤な有害事象により試験治療を 1 回も受けなかったため、もう 1 例は ECOG performance status の悪化であった（C16010 試験　総括報告書　補遺 1　一覧 16.2.1.2）。

表 2.7.4.6-1　患者の内訳（C16010 試験：ITT population）（2 回目の中間解析）

Parameter	Placebo+LenDex N=362	Ixazomib+LenDex N=360	Total N=722
Discontinued study treatment	229 (63)	224 (62)[a]	453 (63)
Primary reason off study treatment			
Adverse event	50 (14)	60 (17)	110 (15)
Withdrawal by patient	11 (3)	8 (2)	19 (3)
Protocol violation	1 (<1)	0	1 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)
Progressive disease	146 (40)	124 (34)	270 (37)
Other	21 (6)	31 (9)[a]	52 (7)
Ongoing on treatment	133 (37)	136 (38)	269 (37)

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 2.1.a.

a A total of 222 patients in the ixazomib regimen discontinued study treatment after it was started; the 2 remaining patients (1 off study by withdrawal by patient and 1 for other reasons) discontinued the study before receiving any study drug.

2.7.4.6.1.2 曝露状況

2015 年 7 月 12 日データカットオフ時点において、試験治療のサイクル数の中央値は、本剤群で 17.0 サイクル、プラセボ群で 15.0 サイクルであった。試験治療を 18 サイクル以上投与された患者は本剤群で 174 例（48 %）、プラセボ群で 156 例（43%）であり、24 サイクル

以上投与された患者は本剤群で84例（23%）、プラセボ群で81例（23%）と両群で同程度であった（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.1.1.4D）。曝露状況を表2.7.4.6-2に示した。

表 2.7.4.6-2　曝露状況（C16010試験：safety population）（2回目の中間解析）

	Placebo+LenDex, N=359			Ixazomib+LenDex, N=361		
	Placebo N=359	Lenalidomide N=359	Dexamethasone N=358	Ixazomib N=361	Lenalidomide N=360	Dexamethasone N=360
Overall treatment duration (days) of study drug						
Mean (std dev)	432.7 (254.17)	437.7 (254.53)	429.0 (252.42)	438.9 (264.23)	453.1 (264.56)	447.5 (260.82)
Median	429.0	434.0	415.0	446.0	479.5	478.0
Min, max	1, 955	2, 958	1, 955	1, 961	7, 967	1, 968
Number of treatment cycles[a]						
Mean (std dev)	15.5 (8.89)	15.6 (8.93)	15.4 (8.88)	15.6 (9.14)	16.0 (9.22)	15.8 (9.08)
Median	15.0	15.0	15.0	15.0	16.0	16.0
Min, max	1, 34	1, 34	1, 34	1, 34	1, 34	1, 34
Number of patients reaching treatment cycles, n (%)						
≥1	359 (100)	359 (100)	358 (100)	361 (100)	360 (100)	360 (100)
≥2	347 (97)	348 (97)	345 (96)	345 (96)	344 (95)	344 (95)
≥3	333 (93)	332 (92)	331 (92)	336 (93)	335 (93)	336 (93)
≥4	323 (90)	322 (90)	322 (90)	326 (90)	328 (91)	328 (91)
≥5	309 (86)	308 (86)	306 (85)	309 (86)	311 (86)	310 (86)
≥6	296 (82)	295 (82)	293 (82)	292 (81)	295 (82)	295 (82)
≥12	223 (62)	227 (63)	222 (62)	226 (63)	230 (64)	230 (64)
≥16	178 (50)	179 (50)	175 (49)	179 (50)	186 (52)	185 (51)
≥18	152 (42)	156 (43)	151 (42)	164 (45)	169 (47)	167 (46)
≥ 24	79 (22)	79 (22)	74 (21)	76 (21)	81 (22)	77 (21)
≥ 30	21 (6)	22 (6)	21 (6)	23 (6)	27 (7)	24 (7)
≥ 32	9 (3)	9 (3)	9 (3)	7 (2)	9 (2)	9 (2)
≥ 34	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	5 (1)	6 (2)	5 (1)
Relative study drug dose intensity (%)[b]						
Mean (std dev)	94.9 (10.77)	87.6 (22.57)	85.0 (20.12)	92.7 (10.79)	84.1 (22.64)	82.6 (20.30)
Median	98.8	96.6	94.9	97.4	93.8	92.2
Min, max	33, 100	10, 226	23, 175	33, 100	14, 220	22, 130
Total amount of dose taken (mg)						
Mean (std dev)	179.7 (105.44)	6641.6 (4625.06)	2092.4 (1318.64)	175.5 (106.08)	6590.7 (4577.92)	2087.5 (1336.97)
Median	180.0	5790.0	1936.0	168.0	5880.0	1902.0
Min, max	4, 408	20, 17350	40, 5400	4, 408	70, 17850	40, 5440
Total number of doses taken						
Mean (std dev)	45.7 (26.49)	318.7 (186.67)	59.6 (35.21)	45.6 (27.15)	324.8 (191.99)	61.1 (36.23)
Median	45.0	315.0	60.0	45.0	336.0	63.5
Min, max	1, 102	2, 704	1, 135	1, 102	3, 714	1, 186

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 14.1.1.4A, Table 14.1.1.4B, and Table 14.1.1.4C.

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

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

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

(1) 曝露状況：MLN9708

本剤／プラセボの投与サイクル数の中央値は、本剤群及びプラセボ群いずれでも15.0サイクル（範囲：1～34サイクル）であった。全体で、本剤／プラセボを18サイクル以上投与された患者は本剤群で164例（45%）、プラセボ群で152例（42%）で、このうち24サイクル以上投与された患者は本剤群で76例（21%）、プラセボ群で79例（22%）で両群で同程度であった。本剤／プラセボの投与サイクル数の最大値は、本剤群及びプラセボ群いずれも34サイクルであった。本剤／プラセボの相対用量強度の中央値は、本剤群で97.4%（範囲：33～100%）、プラセボ群で98.8%（範囲：33～100%）と、同程度であった（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.1.1.4A）。

(2) 曝露状況：レナリドミド

レナリドミドの投与サイクル数の中央値は、本剤群で16.0サイクル（範囲：1～34サイクル）、プラセボ群で15.0サイクル（範囲：1～34サイクル）であった。全体で、レナリドミドを18サイクル以上投与された患者は本剤群で169例（47%）、プラセボ群で156例（43%）で、このうち24サイクル以上投与された患者は本剤群で81例（22%）、プラセボ群で79例（22%）であった。レナリドミドの投与サイクル数の最大値は、本剤群及びプラセボ群いずれも34サイクルであった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は本剤群で93.8%（範囲：14～220%）、プラセボ群で96.6%（範囲：10～226%）であり、同程度であった（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.1.1.4B）。

(3) 曝露状況：デキサメタゾン

デキサメタゾンの投与サイクル数の中央値は、本剤群で16.0サイクル（範囲：1～34サイクル）、プラセボ群で15.0サイクル（範囲：1～34サイクル）であった。全体で、デキサメタゾンを18サイクル以上投与された患者は本剤群で167例(46%)、プラセボ群で151例(42%)で、このうち24サイクル以上投与された患者は本剤群で77例（21%）、プラセボ群で74例（21%）であった。デキサメタゾンの投与サイクル数の最大値は、本剤群及びプラセボ群いずれも34サイクルであった。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は本剤群で92.2%（範囲：22～130%）、プラセボ群で94.9%（範囲：23～175%）であり、同程度であった（C16010試験　総括報告書　補遺1　表14.1.1.4C）。

2.7.4.6.1.3 安全性の結果

安全性の結果は1回目中間解析と同様の傾向であった（表2.7.4.6-3）。1回目の中間解析から観察期間の延長（8.5ヵ月）により発現率の上昇が認められたものの、有害事象及び試験治療と関連性が否定できない有害事象の発現率は1回目の中間解析と同様に本剤群とプラセボ群は同程度であった。また、重篤な有害事象及び試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象の発現率も1回目の中間解析と同様に本剤群とプラセボ群は同程度であった。観察期間の延長によりGrade 3以上の有害事象を含めた有害事象の発現率は上昇したものの、群間差は変わらなかったことから、1回目中間解析から2回目中間解析で本剤の安全性プロファイルの変化は認められず、本剤とLenDex併用による蓄積性を示す傾向は認められなかった。詳細は2.7.6.5に記述した。

表 2.7.4.6-3　有害事象の要約（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析）

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

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 2.3.b.

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

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

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

c Discontinuation of full study regimen data are given for the intent-to-treat population (N=362 for placebo + LenDex and N=360 for ixazomib + LenDex).

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

表 2.7.4.6-4　本剤群又はプラセボ群の 10%以上の患者に認められた有害事象（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析）

	n (%)									
	Placebo+LenDex N=359					Ixazomib+LenDex N=361				
Preferred Term	TEAE	Related[a]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	Related[a]	Grade ≥3	SAE	D/C
下痢 Diarrhoea	139 (39)	75 (21)	9 (3)	2 (<1)	3 (<1)	164 (45)	110 (30)	23 (6)	9 (2)	6 (2)
便秘 Constipation	94 (26)	58 (16)	1 (<1)	1 (<1)	[redacted]	126 (35)	71 (20)	1 (<1)	1 (<1)	[redacted]
疲労 Fatigue	102 (28)	67 (19)	10 (3)	[redacted]	3 (<1)	106 (29)	75 (21)	13 (4)	[redacted]	5 (1)
悪心 Nausea	79 (22)	32 (9)	[redacted]		0	104 (29)	69 (19)	[redacted]		0
貧血 Anaemia	98 (27)	57 (16)	48 (13)	8 (2)	2 (<1)	103 (29)	60 (17)	34 (9)	3 (<1)	2 (<1)
好中球減少症 Neutropenia	92 (26)	83 (23)	71 (20)	2 (<1)	3 (<1)	103 (29)	93 (26)	74 (20)	2 (<1)	3 (<1)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	73 (20)	35 (10)	4 (1)	1 (<1)	0	101 (28)	47 (13)	8 (2)	1 (<1)	0
背部痛 Back pain	62 (17)	1 (<1)	9 (3)	7 (2)	[redacted]	87 (24)	5 (1)	3 (<1)	2 (<1)	[redacted]
血小板減少症 Thrombocytopenia	41 (11)	32 (9)	22 (6)	5 (1)	4 (1)	86 (24)	77 (21)	55 (15)	5 (1)	4 (1)
嘔吐 Vomiting	42 (12)	15 (4)	2 (<1)	[redacted]	0	84 (23)	59 (16)	4 (1)	[redacted]	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	70 (19)	15 (4)	3 (<1)	2 (<1)	0	83 (23)	14 (4)	2 (<1)	1 (<1)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	73 (20)	5 (1)	0	0	0	81 (22)	8 (2)	0	0	0
不眠症 Insomnia[b]	98 (27)	75 (21)	11 (3)	0	[redacted]	73 (20)	54 (15)	7 (2)	0	[redacted]
末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	53 (15)	45 (13)	4 (1)	0	1 (<1)	69 (19)	56 (16)	6 (2)	0	7 (2)
筋痙縮 Muscle spasms[b]	95 (26)	68 (19)	[redacted]	0	[redacted]	66 (18)	42 (12)	[redacted]	0	[redacted]
気管支炎 Bronchitis	51 (14)	13 (4)	7 (2)	8 (2)	0	60 (17)	15 (4)	1 (<1)	3 (<1)	0
無力症 Asthenia	57 (16)	30 (8)	3 (<1)	[redacted]		58 (16)	33 (9)	8 (2)	[redacted]	

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 2.3.e.

Abbreviations: D/C=adverse events resulting in discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen; 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 TEAEs that occurred more frequently (≥5%) in the placebo regimen than the ixazomib regimen were insomnia, muscle spasms, and pyrexia.

表 2.7.4.6-4　本剤群又はプラセボ群の 10%以上の患者に認められた有害事象（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析）（続き）

	n (%)									
	Placebo+LenDex N=359					Ixazomib+LenDex N=361				
Preferred Term	TEAE	Related[a]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	Related[a]	Grade ≥3	SAE	D/C
咳嗽 Cough	57 (16)	9 (3)	0	0	0	58 (16)	4 (1)	0	0	0
発熱 Pyrexia[b]	75 (21)	18 (5)	7 (2)	16 (4)	3 (<1)	56 (16)	15 (4)	4 (1)	12 (3)	1 (<1)
浮動性めまい Dizziness	35 (10)	18 (5)	1 (<1)	0	[redacted]	49 (14)	23 (6)	2 (<1)	0	[redacted]
低カリウム血症 Hypokalaemia	37 (10)	11 (3)	5 (1)	1 (<1)	0	47 (13)	10 (3)	16 (4)	1 (<1)	0
食欲減退 Decreased appetite	38 (11)	15 (4)	4 (1)	[redacted]	2 (<1)	46 (13)	23 (6)	4 (1)	[redacted]	2 (<1)
関節痛 Arthralgia	39 (11)	1 (<1)	1 (<1)	[redacted]	0	45 (12)	3 (<1)	5 (1)	[redacted]	0
頭痛 Headache	42 (12)	9 (3)	1 (<1)	0	[redacted]	44 (12)	12 (3)	1 (<1)	0	[redacted]
四肢痛 Pain in extremity	31 (9)	4 (1)	2 (<1)	[redacted]	0	43 (12)	6 (2)	1 (<1)	[redacted]	0
肺炎 Pneumonia	44 (12)	26 (7)	31 (9)	31 (9)	3 (<1)	41 (11)	22 (6)	29 (8)	26 (7)	1 (<1)
呼吸困難 Dyspnoea	40 (11)	10 (3)	5 (1)	4 (1)	[redacted]	40 (11)	10 (3)	2 (<1)	2 (<1)	[redacted]
そう痒症 Pruritus	25 (7)	19 (5)	[redacted]	0	0	38 (11)	21 (6)	[redacted]	0	0
白内障 Cataract	37 (10)	20 (6)	14 (4)	[redacted]	[redacted]	28 (8)	17 (5)	11 (3)	[redacted]	[redacted]
振戦 Tremor	37 (10)	24 (7)	[redacted]	0	0	21 (6)	11 (3)	[redacted]	0	0

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 2.3.e.

Abbreviations: D/C=adverse events resulting in discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen; 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 TEAEs that occurred more frequently (≥5%) in the placebo regimen than the ixazomib regimen were insomnia, muscle spasms, and pyrexia.

試験期間中の死亡は720例中38例〔本剤群：15例（4%）、プラセボ群：23例（6%）〕に認められた（C16010試験　治験総括報告書　補遺1　表14.4.1.1）。1回目の中間解析以降に認められた死亡は9例（本剤群：3例、プラセボ群：6例）であった（表2.7.4.6-5）。本剤群で認められた死亡は肺炎、突然死、急性呼吸窮迫症候群が各1例で、プラセボ群で認められた死亡は心停止が3例、脳出血、インフルエンザ性肺炎及び心筋梗塞が各1例であった。このうち本剤群で認められた突然死（患者番号　10-KK*）及びプラセボ群で認められた心停止（患者番号　10-FF*）は試験治療との関連性は否定できないと判断された。本剤との関連性が否定できない死亡に関する詳細は2.7.6.5補遺に記述した。

表2.7.4.6-5　1回目の中間解析以降に認められた試験期間中の死亡の一覧
（C16010試験：safety population）（2回目の中間解析）

Patient ID	Date of Death Cycle/Day	Preferred Term	Relation to Study Drugs
Placebo+LenDex			
10-DD*	C14D21	心停止 Cardiac arrest	Not related
10-EE*	C14D41	脳出血 Cerebral haemorrhage	Not related
10-FF*	C25D10	心停止 Cardiac arrest	Related to placebo and lenalidomide
10-GG*	C16D32	インフルエンザ性肺炎 Pneumonia influenzal	Not related
10-HH*	C25D22	心筋梗塞 Myocardial infarction	Not related
10-II*	C26D29	心停止 Cardiac arrest	Not related
Ixazomib+LenDex			
10-JJ*	C22D22	肺炎 Pneumonia	Not related
10-KK*	C30D5	突然死 Sudden death	Related to ixazomib and lenalidomide
10-LL*	C16D29	急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	Not related

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 2.3.1.
Abbreviations: ID=identification (number).

特に注目すべき有害事象（新規の原発性悪性腫瘍）及び臨床的に重要な有害事象（心不全、不整脈、心筋梗塞、発疹、悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症、好中球減少症、肝機能障害、末梢性ニューロパチー、脳症、腎機能障害及び低血圧）はいずれも、1回目の中間解析と同様の傾向を示した（表2.7.4.6-6）。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.4.6-6　臨床的に重要な有害事象（C16010 試験：safety population）（2 回目の中間解析）

	n (%)									
	Placebo+LenDex N=359					Ixazomib+LenDex N=361				
Adverse Event Category[a]	TEAE	Related[b]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	Related[b]	Grade ≥3	SAE	D/C
心臓障害 Cardiac										
心不全 Heart failure	14 (4)	5 (1)	9 (3)	9 (3)	6 (2)	16 (4)	6 (2)	10 (3)	9 (2)	3 (<1)
不整脈 Arrhythmias	53 (15)	22 (6)	14 (4)	12 (3)	1 (<1)	56 (16)	18 (5)	22 (6)	16 (4)	4 (1)
心筋梗塞 Myocardial infarction	8 (2)	[redacted]	5 (1)	6 (2)	3 (<1)	5 (1)	[redacted]	4 (1)	4 (1)	1 (<1)
皮膚障害 Dermatologic										
発疹 Rash	82 (23)	57 (16)	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)	131 (36)	98 (27)	18 (5)	1 (<1)	3 (<1)
胃腸障害 Gastrointestinal										
悪心 Nausea	79 (22)	32 (9)	[redacted]		0	104 (29)	69 (19)	[redacted]		0
嘔吐 Vomiting	42 (12)	15 (4)	2 (<1)	[redacted]	0	84 (23)	59 (16)	4 (1)	[redacted]	0
下痢 Diarrhoea	139 (39)	75 (21)	9 (3)	2 (<1)	3 (<1)	164 (45)	110 (30)	23 (6)	9 (2)	6 (2)
血液障害 Hematologic										
血小板減少症 Thrombocytopenia	57 (16)	44 (12)	32 (9)	6 (2)	7 (2)	112 (31)	101 (28)	69 (19)	7 (2)	5 (1)
好中球減少症 Neutropenia	111 (31)	101 (28)	85 (24)	2 (<1)	5 (1)	118 (33)	107 (30)	81 (22)	2 (<1)	3 (<1)
肝臓障害 Hepatic										
肝機能障害 Liver impairment	21 (6)	11 (3)	4 (1)	[redacted]	1 (<1)	26 (7)	12 (3)	7 (2)	[redacted]	1 (<1)
神経障害 Nervous										
末梢性ニューロパチー Peripheral neuropathy	78 (22)	66 (18)	6 (2)	0	2 (<1)	97 (27)	81 (22)	9 (2)	0	9 (2)
脳症 Encephalopathy	4 (1)	1 (<1)	[redacted]		0	2 (<1)	1 (<1)	[redacted]		0
腎臓障害 Renal										
腎機能障害 Renal impairment	41 (11)	12 (3)	16 (4)	12 (3)	5 (1)	31 (9)	11 (3)	9 (2)	6 (2)	3 (<1)
血管障害 Vascular										
低血圧 Hypotension	21 (6)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	[redacted]	22 (6)	5 (1)	5 (1)	4 (1)	[redacted]

Source: C16010 CSR Addendum 1 Table 2.3.u.

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

b 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.

臨床検査値、バイタルサイン等については 1 回目の中間解析と同様に新たな安全性に対する懸念はなかった。

PI であるカルフィルゾミブ投与により間質性肺疾患、高血圧（高血圧クリーゼ含む）及び肺高血圧症が報告されていることから[12]、2 回目の中間解析ではこれらの事象について解析を行った。その結果、SMQ「間質性肺疾患（広域）」に含まれる有害事象は本剤群で 4 例（1%）、

プラセボ群で7例（2%）に認められた。また、高血圧（基本語として、高血圧、高血圧クリーゼ、肺高血圧症を併合）は本剤群で24例（7%）、プラセボ群で19例（5%）に認められた（C16010試験　総括報告書　補遺1　表33.6.1.5.1、表14.4.1.25、一覧16.2.7.1.A）。いずれも両群ともに発現率は低く、投与群間に差はなかった。

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

1回目の中間解析以降、[redacted]1例で過量投与が認められた。本患者（患者番号[redacted]）はCycle 19 Day21以降のCycle 19 Day 22からCycle 19 Day 29もレナリドミドの投与を継続したため、レナリドミドを8回分過量投与されたが、この過量投与に関連した毒性は認められなかった（C16010試験　総括報告書　補遺1　一覧16.2.5.1.C、16.2.7.1.A）。

2.7.4.6.2 日本人部分集団における安全性成績（2回目の中間解析）

2.7.4.6.2.1 患者の内訳

C16010試験の722例のうち、日本人は本剤群20例、プラセボ群21例の計41例であった。全ての日本人患者が安全性解析対象に含まれ、データカットオフ時点（2015年7月12日）で、27例〔本剤群12例（60%）及びプラセボ群15例（71%）〕が試験治療を継続し、14例〔本剤群8例（40%）及びプラセボ群6例（29%）〕が試験治療を中止した。主な試験治療の中止理由は、PD〔本剤群5例（25%）及びプラセボ群3例（14%）〕及び有害事象〔本剤群2例（10%）及びプラセボ群2例（10%）〕であった（表2.7.4.6-7）。なお、試験治療の中止理由となった有害事象は、[redacted]では急性心不全（播種性血管内凝固を併発）及び筋炎各1例であり、[redacted]では食欲減退及び末梢性感覚ニューロパチー各1例であった（C16010試験　総括報告書　補遺1　一覧16.2.1.1及び16.2.7.1A）。

また、計2例（本剤群及びプラセボ群各1例）が「その他」の理由により投与を中止した（C16010試験　総括報告書　補遺1　一覧16.2.1.1）。いずれも患者の意志により試験治療中止となったが、PFS及びOS調査は引き続き実施されている。

表 2.7.4.6-7　患者の内訳（C16010 試験：ITT population、日本人部分集団）

Parameter	Placebo+LenDex N=21 n (%)	Ixazomib + LenDex N=20 n (%)	Total N=41 n (%)
Subjects Randomized[a]	21 (100)	20 (100)	41 (100)
Safety Population[b]	21 (100)	20 (100)	41 (100)
Subjects Discontinued Study Treatment	6 (29)	8 (40)	14 (34)
Primary Reason Off Study Treatment			
Adverse Event	2 (10)	2 (10)	4 (10)
Withdrawal by Subject	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Progressive Disease	3 (14)	5 (25)	8 (20)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0
Other	1 (5)	1 (5)	2 (5)
Missing	0	0	0
Ongoing on Treatment	15 (71)	12 (60)	27 (66)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.1.1.1.

a Subjects Randomized reflect the number of subjects randomized into the study.

b Safety population is defined as all subjects who received at least 1 dose of any study drug.

2.7.4.6.2.2 曝露状況

2015 年 7 月 12 日データカットオフ時点において、試験治療のサイクル数の中央値は、本剤群で 15.5 サイクル、プラセボ群で 16.0 サイクルであった。試験治療を 18 サイクル以上投与された患者は本剤群で 5 例（25%）、プラセボ群で 4 例（19%）であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.1.1.4D）。日本人部分集団における曝露状況を表 2.7.4.6-8 に示した。

表 2.7.4.6-8 曝露状況（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

	Placebo+LenDex, N=21			Ixazomib+LenDex, N=20		
	Placebo N=21	Lenalidomide N=21	Dexamethasone N=21	Ixazomib N=20	Lenalidomide N=20	Dexamethasone N=20
Overall treatment duration (days) of study drug						
Mean (std dev)	408.3 (156.95)	413.2 (156.69)	389.3 (167.25)	383.5 (166.81)	360.6 (183.55)	385.6 (166.36)
Median	442.0	448.0	442.0	450.0	430.0	453.5
Min, max	43, 576	48, 579	43, 576	8, 589	7, 594	8, 589
Number of treatment cycles[a]						
Mean (std dev)	14.2 (5.28)	14.2 (5.28)	13.6 (5.65)	13.7 (6.12)	12.7 (6.52)	13.7 (6.10)
Median	16.0	16.0	16.0	15.5	15.0	15.5
Min, max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Number of patients reaching treatment cycles, n (%)						
>=1	21 (100)	21 (100)	21 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
>=2	21 (100)	21 (100)	21 (100)	18 (90)	17 (85)	18 (90)
>=3	20 (95)	20 (95)	20 (95)	18 (90)	17 (85)	18 (90)
>=4	19 (90)	19 (90)	19 (90)	18 (90)	17 (85)	18 (90)
>=5	19 (90)	19 (90)	18 (86)	17 (85)	16 (80)	17 (85)
>=6	18 (86)	18 (86)	17 (81)	17 (85)	16 (80)	17 (85)
>=7	18 (86)	18 (86)	17 (81)	17 (85)	16 (80)	17 (85)
>=8	18 (86)	18 (86)	17 (81)	17 (85)	16 (80)	17 (85)
>=9	18 (86)	18 (86)	17 (81)	16 (80)	15 (75)	16 (80)
>=10	17 (81)	17 (81)	16 (76)	15 (75)	14 (70)	15 (75)
>=11	16 (76)	16 (76)	15 (71)	15 (75)	14 (70)	15 (75)
>=12	16 (76)	16 (76)	15 (71)	14 (70)	13 (65)	14 (70)
>=13	16 (76)	16 (76)	15 (71)	14 (70)	13 (65)	14 (70)
>=14	16 (76)	16 (76)	15 (71)	13 (65)	12 (60)	13 (65)
>=15	16 (76)	16 (76)	15 (71)	13 (65)	12 (60)	13 (65)
>=16	14 (67)	14 (67)	13 (62)	10 (50)	9 (45)	10 (50)
>=17	7 (33)	7 (33)	6 (29)	9 (45)	8 (40)	9 (45)
>=18	4 (19)	4 (19)	3 (14)	5 (25)	4 (20)	5 (25)
>=19	3 (14)	3 (14)	3 (14)	3 (15)	2 (10)	3 (15)
>=20	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	2 (10)
>=21	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
[redacted]						
Relative study drug dose intensity (%)[b]						
Mean (std dev)	98.2 (3.16)	92.2 (15.52)	92.4 (10.09)	88.7 (14.02)	69.4 (26.55)	82.7 (20.40)
Median	100.0	97.6	96.9	96.9	63.5	94.1
Min, max	86, 100	62, 128	63, 100	62, 100	20, 100	50, 100
Total amount of dose taken (mg)						
Mean (std dev)	167.2 (61.60)	5545.5 (2849.26)	2024.0 (849.39)	146.9 (72.10)	4046.8 (3308.65)	1850.6 (984.76)
Median	188.0	5655.0	2420.0	171.0	3377.5	2320.0
Min, max	24, 248	410, 9450	280, 2960	8, 260	70, 11175	80, 2984
Total number of doses taken						
Mean (std dev)	42.0 (15.44)	292.1 (107.07)	52.7 (22.19)	39.8 (17.98)	256.5 (137.11)	52.3 (23.62)
Median	47.0	326.0	62.0	46.5	309.5	61.0
Min, max	6, 62	41, 433	7, 82	2, 65	7, 447	2, 83

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

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

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

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

(1) 曝露状況：MLN9708

本剤／プラセボの投与サイクル数の中央値は、本剤群は15.5サイクル（範囲：[redacted]サイクル）でプラセボ群は16.0サイクル（範囲：[redacted]サイクル）であった。全体で、本剤／プラセボを18サイクル以上投与された患者は本剤群で5例（25%）、プラセボ群で4例（19%）であった。本剤／プラセボの投与サイクル数の最大値は、本剤群は[redacted]サイクル、プラセボ群は[redacted]サイクルであった。本剤／プラセボの相対用量強度の中央値は、本剤群で96.9%（範囲：62～100%）、プラセボ群で100.0%（範囲：86～100%）と、同程度であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.1.1.4A）。

(2) 曝露状況：レナリドミド

レナリドミドの投与サイクル数の中央値は、本剤群で15.0サイクル（範囲：[redacted]サイクル）、プラセボ群で16.0サイクル（範囲：[redacted]サイクル）であった。全体で、レナリドミドを18サイクル以上投与された患者は本剤群で4例（20%）、プラセボ群で4例（19%）であった。レナリドミドの投与サイクル数の最大値は、本剤群は[redacted]サイクル、プラセボ群は[redacted]サイクルであった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は本剤群で63.5%（範囲：20～100%）、プラセボ群で97.6%（範囲：62～128%）と本剤群で低かった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.1.1.4B）。

レナリドミドの相対用量強度が50%未満となった患者は、本剤群では6例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。6例中3例では、レナリドミドの用量強度の低下に影響する合併症が認められた。患者番号　10-QQ*　は、ベースラインのヘモグロビンが7.3 g/dLであり、治験開始後、サイクル1でGrade 4の急性心不全が認められ治験を早期中止した。患者番号[redacted]は、寛解導入後、大量化学療法を伴う造血幹細胞移植後の早期に再発した患者であり、治験開始時に骨髄機能は回復途中であった。治験開始後、高Gradeの好中球減少症及び血小板減少症が複数回発現し、また、同時に狭心症が発現したことより、次サイクルの開始が延期となり、レナリドミドが減量された。患者番号[redacted]は、治験開始3年前より投薬を要するそう痒症を合併していた。治験開始後、複数回の発疹関連事象が発現したため、レナリドミドを休薬及び減量した。残りの3例（患者番号　10-YY*　、　10-ZZ*　及び　10-AAA*）は、登録時に有していた腎機能障害のためレナリドミドの開始用量が10 mgであった。3例中2例（患者番号　10-YY*　及び　10-ZZ*　）は、有害事象のためレナリドミドを10 mgから更に一段階減量（5 mg）した。また、患者番号　10-AAA*　は、治験開始後に認められた皮疹のため、サイクル1の8日目からレナリドミドを休薬し、サイクル1終了時点で患者がこれ以上の試験治療を拒否したため、治験を中止した。

(3) 曝露状況：デキサメタゾン

デキサメタゾンの投与サイクル数の中央値は、本剤群で15.5サイクル（範囲：[redacted]サイクル）、プラセボ群で16.0サイクル（範囲：[redacted]サイクル）であった。全体で、デキサメタゾンを18サイクル以上投与された患者は本剤群で5例（25%）、プラセボ群で3例（14%）であった。デキサメタゾンの投与サイクル数の最大値は、本剤群は[redacted]サイクル、プラセボ群は[redacted]サイクルであった。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は本剤群で94.1%（範囲：

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

50～100%）、プラセボ群で96.9%（範囲：63～100%）であり、同程度であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.1.1.4C）。

2.7.4.6.2.3 安全性成績

日本人部分集団及び全集団における有害事象の要約を表2.7.4.6-9に示した。

日本人部分集団において、いずれの有害事象のカテゴリーにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で発現率が上昇する傾向は認められなかった。有害事象及び試験治療との関連性が否定できない有害事象は、本剤群及びプラセボ群の全例に認められた。Grade 3以上の有害事象は、本剤群で15例（75%）、プラセボ群で18例（86%）に認められ、試験治療との関連性が否定できないGrade 3以上の有害事象は、本剤群で13例(65%)、プラセボ群で17例(81%)に認められ、いずれも本剤群の方が発現率が低かった。両群とも患者ごとの有害事象の最悪GradeはGrade 3が最も多かった〔本剤群：11例（55%）、プラセボ群：16例（76%）〕（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.5）。Grade 4の有害事象は本剤群で4例（20%）、プラセボ群で2例（10%）に認められ、Grade 5の有害事象はいずれにも認められなかった（日本人部分集団解析　表14.4.1.5）。

重篤な有害事象は、本剤群で5例（25%）、プラセボ群で6例（29%）に認められ、同程度であった。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は、本剤群で4例（20%）、プラセボ群で5例（24%）に認められた。日本人部分集団では試験期間中に死亡した患者はいなかった。試験治療の変更に至った有害事象は、本剤群では15例（75%）、プラセボ群では18例（86%）と本剤群の方が少なく、試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象〔それぞれ3例（15%）及び3例（14%）〕及び試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象〔12例（60%）及び12例（57%）〕の発現率は両群で同程度であった。

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

表 2.7.4.6-9　有害事象の要約（C16010 試験 : safety population、日本人部分集団及び全集団）

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

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.1.; C16010 CSR Addendum 1 Table 14.4.1.1.
Abbreviations: SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
a Dose modification includes dose reduction, dose increasing, dose delay, and dose discontinuation.

（1）主な有害事象

日本人部分集団全体で 5 例以上に認められた主な有害事象を表 2.7.4.6-10 に示した。

日本人部分集団（41 例）でいずれかの群で 4 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎〔本剤群：11 例（55%）、プラセボ群：5 例（24%）〕、下痢〔10 例（50%）及び 8 例（38%）〕、倦怠感〔9 例（45%）及び 5 例（24%）〕、嘔吐〔9 例（45%）及び 5 例（24%）〕、悪心〔8 例（40%）及び 1 例（5%）〕、便秘〔7 例（35%）及び 7 例（33%）〕、味覚異常〔7 例（35%）及び 5 例（24%）〕、斑状丘疹状皮疹〔7 例（35%）及び 3 例（14%）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔5 例（25%）及び 4 例（19%）〕、齲歯〔5 例（25%）及び 3 例（14%）〕、血小板数減少〔5 例（25%）及び 1 例（5%）〕、好中球減少症〔4 例（20%）及び 5 例（24%）〕、上気道感染〔4 例（20%）及び 5 例（24%）〕、不眠症〔4 例（20%）及び 3 例（14%）〕、貧血〔4 例（20%）及び 2 例（10%）〕、食欲減退〔4 例（20%）及び 1 例（5%）〕、浮動性めまい[redacted]、白血球減少症[redacted]、気管支炎〔3 例（15%）及び 6 例（29%）〕、リンパ球数減少〔3 例（15%）及び 6 例（29%）〕、好中球数減少〔3 例（15%）及び 6 例（29%）〕、白血球数減少〔3 例（15%）及び 5 例（24%）〕、咽頭炎〔2 例（10%）及び 5 例（24%）〕及び傾眠〔2 例（10%）及び 4 例（19%）〕であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.2）。このうち、本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く認められた有害事象は、嘔吐、悪心、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹、鼻咽頭炎、倦怠感、白血球減少症及び血小板数減少であった。本剤群よりプラセボ群で 4 例以上多く認められた有害事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.2）。

表 2.7.4.6-10　全体で 5 例以上に認められた主な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

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

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.3.

全集団（361 例）及び日本人部分集団（20 例）いずれにおいても本剤群での発現率が高い（全集団：10%以上、日本人部分集団：4 例以上）有害事象は下痢〔全集団：164 例（45%）、日本人部分集団：10 例（50%）〕、便秘〔126 例（35%）及び 7 例（35%）〕、悪心〔104 例（29%）及び 8 例（40%）〕、貧血〔103 例（29%）及び 4 例（20%）〕、好中球減少症〔103 例（29%）及び 4 例（20%）〕、嘔吐〔84 例（23%）及び 9 例（45%）〕、上気道感染〔83 例（23%）及び 4 例（20%）〕、鼻咽頭炎〔81 例（22%）及び 11 例（55%）〕、不眠症〔73 例（20%）及び 4 例（20%）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔69 例（19%）及び 5 例（25%）〕、浮動性めまい〔49 例（14%）及び 4 例（20%）〕及び食欲減退〔46 例（13%）及び 4 例（20%）〕であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.45）。

全集団と日本人部分集団で本剤群の発現率の差が 10%以上である有害事象を表 2.7.4.6-11 に示した。両集団で本剤群の発現率の差が 20%以上である有害事象は、倦怠感〔全集団：17 例（5%）、日本人部分集団：9 例（45%）〕、鼻咽頭炎〔81 例（22%）及び 11 例（55%）〕、味覚異常〔33 例（9%）及び 7 例（35%）〕、斑状丘疹状皮疹〔32 例（9%）及び 7 例（35%）〕、

齲歯〔8例（2%）及び5例（25%）〕及び嘔吐〔84例（23%）及び9例（45%）〕で、いずれも日本人部分集団での発現率が全集団より高かった。日本人部分集団で全集団より本剤群の発現率が10%以上低い有害事象はなかった。

表 2.7.4.6-11　全集団と日本人部分集団で本剤群の発現率の差が10%以上である有害事象（C16010試験：safety population）

Preferred Term	Ixazomib + LenDex All Patients N=361 n (%)	Ixazomib + LenDex Japanese N=20 n (%)	Difference (%)
Subjects with at Least 1 Adverse Event[a]	355 (98)	20 (100)	(2)
倦怠感 Malaise	17 (5)	9 (45)	(40)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	81 (22)	11 (55)	(33)
味覚異常 Dysgeusia	33 (9)	7 (35)	(26)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	32 (9)	7 (35)	(26)
齲歯 Dental caries	8 (2)	5 (25)	(23)
嘔吐 Vomiting	84 (23)	9 (45)	(22)
血小板数減少 Platelet count decreased	30 (8)	5 (25)	(17)
口渇 Thirst	3 (<1)	3 (15)	(14)
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	5 (1)	3 (15)	(14)
白血球減少症 Leukopenia	24 (7)	4 (20)	(13)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	8 (2)	3 (15)	(13)
白血球数減少 White blood cell count decreased	9 (2)	3 (15)	(13)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	10 (3)	3 (15)	(12)
口内炎 Stomatitis	12 (3)	3 (15)	(12)
悪心 Nausea	104 (29)	8 (40)	(11)
眼乾燥 Dry eye	19 (5)	3 (15)	(10)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.5.2.3A.

a A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects as the denominator.

（2）試験治療との関連性が否定できない主な有害事象

いずれかの群で4例以上に認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、下痢〔本剤群：10例（50%）、プラセボ群：5例（24%）〕、嘔吐〔9例（45%）及び4例（19%）〕、悪心〔7例（35%）及び1例（5%）〕、斑状丘疹状皮疹〔7例（35%）及び3例（14%）〕、味覚異常〔7例（35%）及び4例（19%）〕、倦怠感〔7例（35%）及び5例（24%）〕、便秘〔5例（25%）及び7例（33%）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔5例（25%）及び4例（19%）〕、血小板数減少〔5例（25%）及び1例（5%）〕、好中球減少症〔4例（20%）及び4例（19%）〕、[redacted]、食欲減退〔4例（20%）及び1例（5%）〕、不眠症〔4例（20%）及び3例（14%）〕、上気道感染〔3例（15%）及び4例（19%）〕、リンパ球数減少〔3例（15%）及び6例（29%）〕、好中球数減少〔3例（15%）及び6例（29%）〕、白血球数減少〔3例（15%）及び5例（24%）〕及び気管支炎〔2例（10%）及び4例（19%）〕であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.6）。このうち、本剤群でプラセボ群より4例以上多く認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象は、下痢、嘔吐、悪心、斑状丘疹状皮疹、白血球減少症及び血小板数減少であった。プラセボ群で本剤群より4例以上多く認められた試験治療との関連性が否定できない有害事象はなかった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.6）。

全集団及び日本人部分集団ともに本剤群での発現率が高い（全集団：10%以上、日本人部分集団：4例以上）試験治療との関連性が否定できない有害事象は同様であり、その内訳は、下痢〔全集団：110例（30%）及び日本人部分集団：10例（50%）〕、好中球減少症〔93例（26%）及び4例（20%）〕、便秘〔71例（20%）及び5例（25%）〕、悪心〔69例（19%）及び7例（35%）〕、嘔吐〔59例（16%）及び9例（45%）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔56例（16%）及び5例（25%）〕及び不眠症〔54例（15%）及び4例（20%）〕であった。

全集団と日本人部分集団で本剤群での発現率の差が10%以上である試験治療との関連性が否定できない有害事象は、下痢〔全集団：110例（30%）、日本人部分集団：10例（50%）〕、悪心〔69例（19%）及び7例（35%）〕、嘔吐〔59例（16%）及び9例（45%）〕、斑状丘疹状皮疹〔28例（8%）及び7例（35%）〕、味覚異常〔27例（7%）及び7例（35%）〕、血小板数減少〔27例（7%）及び5例（25%）〕、食欲減退〔23例（6%）及び4例（20%）〕、白血球減少症〔18例（5%）及び4例（20%）〕、発熱〔15例（4%）及び3例（15%）〕、上気道感染〔14例（4%）及び3例（15%）〕、頭痛〔12例（3%）及び3例（15%）〕、倦怠感〔10例（3%）及び7例（35%）〕、白血球数減少〔9例（2%）及び3例（15%）〕、鼻咽頭炎〔8例（2%）及び3例（15%）〕、紅斑性皮疹〔8例（2%）及び3例（15%）〕、口内炎〔8例（2%）及び3例（15%）〕、リンパ球数減少〔6例（2%）及び3例（15%）〕、疲労〔75例（21%）及び0例（0%）〕及び筋痙縮〔42例（12%）及び0例（0%）〕であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.46）。これらのうち、日本人部分集団で全集団より本剤群での発現率が10%以上低かった事象は疲労及び筋痙縮のみであり、その他の事象は日本人部分集団で全集団より発現率が高かった。

（3）Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象は、本剤群では15例（75%）、プラセボ群では18例（86%）に認められた。いずれかの群で4例以上に認められたGrade 3以上の有害事象は、下痢〔本剤群：4例（20%）、プラセボ群：3例（14%）〕、好中球減少症〔3例（15%）及び4例（19%）〕、リンパ球数減少〔2例（10%）及び4例（19%）〕、好中球数減少〔1例（5%）及び5例（24%）〕であった。本剤群でプラセボ群より2例（10%）以上多く認められたGrade 3以上の有害事象は、斑状丘疹状皮疹[redacted]及び白血球減少症[redacted]であった。これに対して、プラセボ群で本剤群より2例以上多く認められたGrade 3以上の有害事象は、気管支炎[redacted]、帯状疱疹[redacted]、リンパ球数減少〔2例（10%）及び4例（19%）〕、好中球数減少〔1例（5%）及び5例（24%）〕であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.4B）。

表 2.7.4.6-12　全体で 3 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

Preferred Term	Placebo+LenDex N=21 n (%)	Ixazomib + LenDex N=20 n (%)	Total N=41 n (%)
下痢 Diarrhoea	3 (14)	4 (20)	7 (17)
好中球減少症 Neutropenia	4 (19)	3 (15)	7 (17)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	[redacted]		3 (7)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	4 (19)	2 (10)	6 (15)
血小板減少症 Thrombocytopenia	1 (5)	2 (10)	3 (7)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	5 (24)	1 (5)	6 (15)
低カリウム血症 Hypokalaemia	2 (10)	1 (5)	3 (7)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.4A.
A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects as the denominator.

全集団及び日本人部分集団いずれにおいても本剤群での発現率が高い（全集団：10%以上、日本人部分集団：2 例以上）Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症〔74 例（20%）及び 3 例（15%）〕及び血小板減少症〔55 例（15%）及び 2 例（10%）〕であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.47）。全集団と比較して日本人部分集団において本剤群での発現率が 10%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、下痢〔全集団：23 例（6%）、日本人部分集団：4 例（20%）〕及び斑状丘疹状皮疹〔7 例（2%）及び 3 例（15%）〕であった。これに対して、日本人部分集団で全集団より本剤群での発現率が 10%以上低い Grade 3 以上の有害事象はなかった（表 2.7.4.6-13）。

表 2.7.4.6-13　本剤群の全集団と日本人部分集団で 5%以上の差がある Grade 3 以上の有害事象（C16010 試験：safety population）

Preferred Term	Ixazomib + LenDex All Patients N=361 n (%)	Ixazomib + LenDex Japanese N=20 n (%)	Difference (%)
Subjects with at Least 1 Grade 3 or Higher Adverse Event[a]	267 (74)	15 (75)	(1)
下痢 Diarrhoea	23 (6)	4 (20)	(14)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	7 (2)	3 (15)	(13)
リンパ球数減少 Lymphocyte count decreased	5 (1)	2 (10)	(9)
白血球減少症 Leukopenia	16 (4)	2 (10)	(6)
好中球減少症 Neutropenia	74 (20)	3 (15)	(-5)
血小板減少症 Thrombocytopenia	55 (15)	2 (10)	(-5)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.5.2.3C.
a A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects as the denominator.

（4）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

試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、本剤群では 13 例（65%）、プラセボ群では 17 例（81%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、下痢〔4 例（20%）及び 2 例（10%）〕、好中球減少症〔本剤群：3 例（15%）、プラセボ群：3 例（14%）〕、斑状丘疹状皮疹[redacted]、リンパ球数減少〔2 例（10%）及び 4 例（19%）〕、血小板減

少症〔2例（10%）及び1例（5%）〕、白血球減少症[redacted]、好中球数減少〔1例（5%）及び5例（24%）〕、気管支炎[redacted]、帯状疱疹[redacted]、低カリウム血症[redacted]であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.9A）。

全集団と日本人部分集団いずれにおいても本剤群での発現率が高い（全集団：10%以上、日本人部分集団：2例以上）試験治療との関連性が否定できないGrade 3以上の有害事象は同様であり、その内訳は、好中球減少症〔全集団：69例（19%）、日本人部分集団：3例（15%）〕及び血小板減少症〔50例（14%）及び2例（10%）〕であった。日本人部分集団で全集団より本剤群での発現率が10%以上高かった試験治療との関連性が否定できないGrade 3以上の有害事象は、下痢〔18例（5%）及び4例（20%）〕及び斑状丘疹状皮疹〔7例（2%）及び3例（15%）〕であった。日本人部分集団で全集団より本剤群での発現率が10%以上低かった試験治療との関連性が否定できないGrade 3以上の有害事象はなかった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.48）。

（5）死亡

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

（6）その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、本剤群の5例（25%）及びプラセボ群6例（29%）に認められた。最も発現率の高い有害事象は、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」〔本剤群：3例（15%）、プラセボ群：4例（19%）〕であり、高位語別では、「下気道および肺感染」〔1例（5%）及び3例（14%）〕であった。その他に本剤群又はプラセボ群の2例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」〔[redacted]〕であった。重篤な有害事象（基本語）のうち、複数の患者に認められた重篤な有害事象は[redacted]の気管支炎及び帯状疱疹（[redacted]）のみであり、[redacted]では認められなかった（表2.7.4.6-14）。

表 2.7.4.6-14　重篤な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo+ LenDex N=21 n (%)	Ixazomib + LenDex N=20 n (%)	Total N=41 n (%)
Subjects with at Least 1 Serious Adverse Event[a]	6 (29)	5 (25)	11 (27)
感染症および寄生虫症	4 (19)	3 (15)	7 (17)
肺炎 Pneumonia	[redacted]	[redacted]	2 (5)
気管支炎 Bronchitis	[redacted]	[redacted]	2 (5)
胃腸炎 Gastroenteritis	[redacted]	[redacted]	1 (2)
消化管感染 Gastrointestinal infection	[redacted]	[redacted]	1 (2)
気管支肺アスペルギルス症 Bronchopulmonary aspergillosis	[redacted]	[redacted]	1 (2)
帯状疱疹 Herpes zoster	[redacted]	[redacted]	2 (5)
心臓障害	[redacted]	[redacted]	2 (5)
急性心不全 Cardiac failure acute	[redacted]	[redacted]	1 (2)
狭心症 Angina pectoris	[redacted]	[redacted]	1 (2)
血液およびリンパ系障害	[redacted]	[redacted]	1 (2)
播種性血管内凝固 Disseminated intravascular coagulation	[redacted]	[redacted]	1 (2)
胃腸障害	[redacted]	[redacted]	1 (2)
麻痺性イレウス Ileus paralytic	[redacted]	[redacted]	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	[redacted]	[redacted]	1 (2)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	[redacted]	[redacted]	1 (2)
代謝および栄養障害	[redacted]	[redacted]	1 (2)
食欲減退 Decreased appetite	[redacted]	[redacted]	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	[redacted]	[redacted]	1 (2)
骨粗鬆症性骨折 Osteoporotic fracture	[redacted]	[redacted]	1 (2)
神経系障害	[redacted]	[redacted]	1 (2)
失神 Syncope	[redacted]	[redacted]	1 (2)
血管障害	[redacted]	[redacted]	1 (2)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	[redacted]	[redacted]	1 (2)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.7.

a A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects 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、本剤群で 4 例（20%）、プラセボ群で 5 例(24%)で同程度であった(C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.8)。重篤な有害事象のうち、[redacted]で認められた胃腸炎 1 例及び[redacted]で認められた脊椎圧迫骨折及び失神各 1 例は試験治療との関連性は否定されたが、その他の事象はいずれも試験治療との関連性は否定できないと判断された。

本剤群の全集団（361 例）における重篤な有害事象の発現率〔168 例（47%）〕は、日本人部分集団〔5 例（25%）〕より高かった。両集団とも器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」が本剤群での発現率が最も高く、全集団 78 例（22%）、日本人部分集団 3 例（15%）であった。

（7）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

日本人部分集団（41 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 3 例（15%）、プラセボ群で 3 例（14%）に認められ、同程度であった（表 2.7.4.6-15）。[redacted]の 1 例は膿疱性皮疹及び血管浮腫を発現し、レナリドミドの中止に至った（C16010 試験総括報告書　補遺 1　表 14.4.2.3）。[redacted]の 1 例は、抑うつ気分が認められ、デキサメ

タゾンの中止に至った。その他の各群2例は、試験治療全ての中止に至っており、[redacted]は急性心不全（播種性血管内凝固を併発）及び筋炎各1例、[redacted]では食欲減退及び末梢性感覚ニューロパチー各1例であった。

表 2.7.4.6-15　試験治療中1剤以上の中止に至った有害事象
（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

Preferred Term	Placebo+LenDex N=21 n (%)	Ixazomib + LenDex N=20 n (%)	Total N=41 n (%)
Subjects with at Least 1 AE Resulting in Study Drug Discontinuation[a]	3 (14)	3 (15)	6 (15)
急性心不全 Cardiac failure acute	[redacted]		1 (2)
膿疱性皮疹 Rash pustular			1 (2)
筋炎 Myositis			1 (2)
血管浮腫 Angioedema			1 (2)
食欲減退 Decreased appetite			1 (2)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy			1 (2)
抑うつ気分 Depressed mood			1 (2)

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.17.
a A subject counts once for each preferred term. Percentages use the number of treated subjects as the denominator.

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

本剤／プラセボの減量が認められた患者は、本剤群で7例(35%)、プラセボ群で2例(10%)であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.1.1.5A）。本剤の減量の頻度は、サイクル1～6〔5例（25%）〕で最も高く、サイクル7～12〔1例（6%）〕及び13～18〔1例（7%）〕で低下し、サイクル19以降は認められなかった。レナリドミドの減量が認められた患者は、本剤群で9例（45%）、プラセボ群で7例（33%）であった（C16010試験　日本人部分集団解析　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〔9例(45%)〕で最も高く、サイクル7～12〔2例（13%）〕で低下し、その後は認められなかった。デキサメタゾンの減量が認められた患者は、本剤群で6例（30%）、プラセボ群で5例（24%）であった（C16010試験　日本人部分集団解析　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〔4例（20%）〕で最も高く、サイクル7～12〔1例（6%）〕及び13～18〔1例（7%）〕と低下し、サイクル19以降は認められなかった。

3）特に注目すべき有害事象－新規の原発性悪性腫瘍

日本人部分集団において新規の原発性悪性腫瘍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）の要約を表 2.7.4.6-16 に示した。

日本人部分集団で認められた心臓障害は心不全関連事象（[redacted]）、不整脈関連事象（3 例及び 3 例）で、心筋梗塞は認められなかった。日本人部分集団の[redacted]で認められた急性心不全は試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の重篤な有害事象と判断され、試験治療全てを中止した。また、不整脈関連事象で Grade 3 の事象は本剤群及びプラセボ群ともに失神（各 1 例）で、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった。本剤群で認められた不整脈関連事象 3 例のうち、2 例は試験治療との関連性が否定できない有害事象であったが、試験治療は継続された。プラセボ群で認められた不整脈関連事象 3 例のうち、1 例は試験治療との関連性が否定できない有害事象であったが、試験治療は継続された（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

発疹関連事象は、プラセボ群より本剤群で多く認められた〔本剤群：14 例（70%）、プラセボ群：9 例（43%）〕。Grade 3 の発疹関連事象は[redacted]認められ、その内訳は斑状丘疹状皮疹 3 例（15%）、紅斑性皮疹 1 例（5%）、膿疱性皮疹 1 例（5%）であった。このうち、膿疱性皮疹はレナリドミドの投与を中止した。Grade 4 以上又は重篤な発疹関連事象は認められなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

悪心、嘔吐及び下痢は、いずれもプラセボ群より本剤群で多く認められた。悪心は、本剤群 8 例（40%）、プラセボ群 1 例（5%）に認められた。Grade 3 の悪心は、[redacted]で 1 例（5%）に認められた。重篤な悪心は認められなかった。嘔吐は、本剤群 9 例（45%）、プラセボ群 5 例（24%）に認められ、Grade 4 以上は認められず、Grade 3 の嘔吐は、本剤群及びプラセボ群いずれも 1 例（5%）で認められた。重篤な嘔吐は認められなかった。下痢は、本剤群 10 例（50%）、プラセボ群 8 例（38%）に認められ、Grade 4 以上は認められず、Grade 3 の下痢は、本剤群 4 例（20%）及びプラセボ群 3 例（14%）で認められた。重篤な下痢は認められなかった。悪心、嘔吐及び下痢で試験治療の中止に至った事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

血小板減少症関連事象（複数の基本語を併合）は、プラセボ群より本剤群で多く認められた〔本剤群：8 例（40%）、プラセボ群：2 例（10%）〕。Grade 4 の血小板数減少が[redacted]で 1 例（5%）に認められ、Grade 3 の血小板減少症が本剤群で 2 例（10%）、プラセボ群で 1 例（5%）に認められた。重篤と判断された事象はなく、試験治療の中止に至った事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

好中球減少症関連事象（複数の基本語を併合）は、本剤群よりプラセボ群で多く認められた〔本剤群：7 例（35%）、プラセボ群：11 例（52%）〕。Grade 4 の好中球減少症が本剤群及びプラセボ群で各 1 例（5%）に認められ、Grade 3 の好中球減少症関連事象が本剤群で 3 例（15%）、プラセボ群で 8 例（38%）に認められた。重篤と判断された事象はなく、試験治療の中止に至った事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

肝機能障害関連事象の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であった〔本剤群:2 例(10%)、プラセボ群：1 例（5%）〕。Grade 4 以上の肝機能障害関連事象は認められなかった。Grade 3 の低アルブミン血症が[redacted]1 例に認められたが、[redacted]では Grade 3 の肝機能障害関連事象は認められなかった。重篤と判断された事象はなく、試験治療の中止に至った事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

末梢性ニューロパチー関連事象（複数の基本語を併合）の発現率は本剤群とプラセボ群で同程度であった〔本剤群：5 例（25%）、プラセボ群：4 例（19%）〕。Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチーが[redacted]1 例（5%）に認められたが、[redacted]では Grade 3 の末梢性ニューロパチー関連事象は認められなかった。[redacted]で認められた Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチーは試験治療との関連性が否定できないと判断され、試験治療全てを中止した。Grade 4 以上の末梢性ニューロパチーは認められなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

脳症関連事象は[redacted]で 1 例（5%）（譫妄）に認められたが、[redacted]では認められなかった。また、Grade 3 以上又は重篤な事象はなく、試験治療の中止に至った事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

低血圧関連事象は[redacted]で 1 例（5%）に認められ、[redacted]では認められなかった。また、Grade 3 以上又は重篤な事象はなく、試験治療の中止に至った事象はなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.21、表 14.4.1.42）。

日本人部分集団では腎機能障害は認められなかった。

表 2.7.4.6-16　臨床的に重要な有害事象（C16010 試験：safety population、日本人部分集団）

	n (%)									
	Placebo+LenDex N=21					Ixazomib + LenDex N=20				
Adverse Event Category[a]	TEAE	Related[b]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	Related[b]	Grade ≥3	SAE	D/C
心臓障害 Cardiac										
心不全 Heart failure	[redacted]									
不整脈 Arrhythmias	3 (14)	1 (5)	1 (5)	[redacted]	0	3 (15)	2 (10)	1 (5)	[redacted]	0
心筋梗塞 Myocardial infarction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害 Dermatologic										
発疹 Rash	9 (43)	9 (43)	[redacted]	0	[redacted]	14 (70)	13 (65)	[redacted]	0	[redacted]
胃腸障害 Gastrointestinal										
悪心 Nausea	1 (5)	1 (5)		0	0	8 (40)	7 (35)		0	0
嘔吐 Vomiting	5 (24)	4 (19)	1 (5)	0	0	9 (45)	9 (45)	1 (5)	0	0
下痢 Diarrhoea	8 (38)	5 (24)	3 (14)	0	0	10 (50)	10 (50)	4 (20)	0	0
血液障害 Hematologic										
血小板減少症 Thrombocytopenia	2 (10)	2 (10)	1 (5)	0	0	8 (40)	8 (40)	3 (15)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	11 (52)	10 (48)	9 (43)	0	0	7 (35)	7 (35)	4 (20)	0	0
肝臓障害 Hepatic										
肝機能障害 Liver impairment	1 (5)	[redacted]		0	0	2 (10)	[redacted]		0	0
神経障害 Nervous										
末梢性ニューロパチー Peripheral neuropathy	4 (19)	4 (19)	[redacted]	0	[redacted]	5 (25)	5 (25)	[redacted]	0	[redacted]
脳症 Encephalopathy	[redacted]	[redacted]	0	0	0	[redacted]	0	0	0	0
腎臓障害 Renal										
腎機能障害 Renal impairment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular										
低血圧 Hypotension	[redacted]	0	0	0	0	[redacted]	0	0	0	0

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.26.

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

b 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.

5）注目すべき有害事象

血栓関連事象は[redacted]では認められず、[redacted]で 2 例（深部静脈血栓症 1 例、表在性血栓性静脈炎 1 例）に認められた。[redacted]2 例に認められた血栓関連事象はいずれも Grade 2 で試験治療との関連性が否定できないと判断されたが、試験治療の中止には至らなかった。

帯状疱疹は本剤群で 1 例（5%）、プラセボ群で 2 例（10%）に認められた。[redacted]で認められた帯状疱疹[redacted]例は Grade 3 で、[redacted]で認められた帯状疱疹[redacted]例は Grade 2 であった。いずれの事象も試験治療との関連性が否定できないと判断されたが、試験治療の中止には至らなかった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.1.5、表 14.4.1.6）。

間質性肺疾患は日本人部分集団では認められなかった。高血圧は[redacted]で2例に認められたが、いずれも試験治療との関連性は否定された。[redacted]では高血圧は認められなかった（C16010試験　総括報告書　補遺1　一覧16.2.7.1.A）。

6）長期投与における有害事象

C16010試験の日本人部分集団において、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2.7.4.6-17に示した。本剤群（14例）では、ほとんどの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、投与変更に至った有害事象、試験治療1剤以上の中止に至った有害事象）において、投与の継続に伴い発現率は概ね低下した。本剤群において、重篤な有害事象はサイクル1～6、7～12、13～18いずれにおいても1例認められ、また、試験治療中1剤以上の減量に至った有害事象は、サイクル1～6が7例と最も多く、その後サイクル7～12で2例、サイクル13～18では3例で認められた。プラセボ群では、ほとんどの有害事象のカテゴリーでサイクル13以降で発現率が概ね低下した。

表 2.7.4.6-17　12 サイクル以上の投与を完了した患者における有害事象（サイクル期間別）（日本人部分集団）

	Cycles 1 through 6		Cycles 7 through 12		Cycles 13 through 18		Cycles ≥19	
	Placebo+ LenDex N=16	Ixazomib+ LenDex N=14	Placebo+ LenDex N=16	Ixazomib+ LenDex N=14	Placebo+ LenDex N=16	Ixazomib+ LenDex N=14	Placebo+ LenDex N=3	Ixazomib+ LenDex N=3
Any TEAE	16 (100)	14 (100)	15 (94)	14 (100)	16 (100)	12 (86)	0	0
Grade 3 or higher TEAE	8 (50)	7 (50)	9 (56)	3 (21)	5 (31)	3 (21)	0	0
Drug regimen-related TEAE[a]	15 (94)	14 (100)	12 (75)	12 (86)	13 (81)	9 (64)	0	0
Drug regimen-related Grade 3 or higher TEAE[a]	8 (50)	7 (50)	8 (50)	2 (14)	5 (31)	2 (14)	0	0
SAE	1 (6)	1 (7)	3 (19)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	0	0
Drug regimen-related SAE[a]	1 (6)	1 (7)	2 (13)	1 (7)	[redacted]		0	0
TEAE resulting in study drug dose modification[b]	9 (56)	7 (50)	10 (63)	5 (36)	5 (31)	4 (29)	0	0
TEAE resulting in study drug dose reduction	4 (25)	7 (50)	5 (31)	2 (14)	3 (19)	3 (21)	0	0
TEAE resulting in study drug discontinuation	1 (6)	1 (7)	0	0	0	0	0	0
On-study death[c]	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: C16010 Japanese Subpopulation Table 14.4.1.1A.

Treatment emergent adverse event is defined as any adverse event that occurs after administration of the first dose of study drug and up to 30 days after the last dose of study medication.

A subject counts once for each type of event.

Dose reduction, dose modification, and study drug discontinuation may be in relation to any of 3 drug regimens.

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

a Percentages are based on the number of subjects with >= 12 cycles exposure.

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

c Percentages are based on the number of subjects with >= 13 cycles exposure.

7）器官別又は症候群別の有害事象

日本人部分集団における主な器官別大分類別有害事象〔いずれかの群で8例（40%）以上〕は、「胃腸障害」〔本剤群：18例（90%）、プラセボ群：18例（86%）〕、「皮膚および皮下組織障害」〔16例（80%）及び10例（48%）〕、「感染症および寄生虫症」〔14例（70%）及び14例（67%）〕、「神経系障害」〔14例（70%）及び9例（43%）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔12例（60%）及び10例（48%）〕、「筋骨格系及び結合組織障害」〔9例（45%）及び13例（62%）〕、「血液およびリンパ系障害」〔9例（45%）及び8例（38%）〕、「臨床検査」〔7例（35%）及び9例（43%）〕、「傷害、中毒および処置合併症」〔5例（25%）及び10例（48%）〕であった。このうち、本剤群で3例以上多く認められたのは「皮膚および皮下組織障害」及び「神経系障害」であった。これに対して、プラセボ群で3例以上多く認められたのは、「筋骨格系及び結合組織障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった（C16010試験　日本人部分集団解析　表14.4.1.2）。

8）臨床検査値の評価

日本人部分集団41例（本剤群：20例、プラセボ群：21例）のうち、臨床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（低値又は高値）へ変化した患者数を以下に示した。

① 血液学的検査

ヘモグロビン値がベースライン時のGrade 0、1又は2からGrade 3（低値）へ変化した患者は、[redacted]で1例認められ、[redacted]では認められなかった。

白血球数がベースライン時のGrade 0、1又は2からGrade 3（低値）へ変化した患者は、本剤群で5例、プラセボ群では4例であった。

リンパ球数がベースライン時のGrade 0、1又は2からGrade 3（低値）へ変化した患者は、本剤群で9例、プラセボ群では4例であった。

なお、ヘモグロビン値、白血球数及びリンパ球数について、ベースライン時のGrade 0、1又は2からGrade 3（高値）又はGrade 4（低値又は高値）へ変化した患者は認められなかった。

好中球数がベースライン時のGrade 0、1又は2からGrade 3（低値）へ変化した患者は、本剤群で2例、プラセボ群で6例であった。Grade 4（低値）への変化は、[redacted]では認められず、[redacted]では1例であった。

血小板数がベースライン時のGrade 0、1又は2からGrade 3（低値）へ変化した患者は、本剤群で2例、プラセボ群で1例であった。Grade 4（低値）への変化は、[redacted]では1例、[redacted]では認められなかった。

② 血液生化学的検査

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Grade 3（低値）へ変化した患者は、[redacted]では認められず、[redacted]では3例であった。Grade 4（低値）への変化は認められなかった。

カリウムの測定値がベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から Grade 3（低値）へ変化した患者は、[redacted]では認められず、[redacted]では 2 例であった。Grade 3（高値）へ変化した患者は、[redacted]では 1 例認められ、[redacted]では認められなかった。Grade 4（低値）へ変化した患者は、[redacted]では 1 例認められ、[redacted]では認められなかった。Grade 4（高値）への変化は認められなかった。

ナトリウムの測定値がベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から Grade 3（低値）へ変化した患者は、[redacted]では認められず、[redacted]では 1 例であった。Grade 4（低値）への変化は認められなかった。

上記以外の生化学的検査項目で Grade 0～2 から Grade 3～4 に変化した患者はいなかった。

9）バイタルサイン

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−3.2 mmHg 及び−2.1 mmHg、拡張期血圧で−2.1 mmHg 及び−0.1mmHg、心拍数で−0.8 beats/min 及び−5.0 beats/min、体重（中央値）で−1.40 kg 及び−1.20 kg であった（C16010 試験　日本人部分集団解析　表 14.4.4.5）。

10）日本人部分集団における安全性の結論

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

本剤群でプラセボ群より 4 例以上多く認められた有害事象（基本語）は嘔吐、悪心、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹、鼻咽頭炎、倦怠感、白血球減少症及び血小板数減少であり、プラセボ群で本剤群より 4 例以上多く認められた有害事象はなかった。臨床的に重要な有害事象のうち、発疹関連事象、悪心、嘔吐、下痢及び血小板減少症関連事象は本剤群でプラセボ群より多く認められた。しかし、いずれも管理可能であり、本剤を投与された日本人部分集団において、LenDex に本剤を追加しても LenDex の毒性を著しく増加させないことが示された。また、長期投与による蓄積毒性も認められず、日本人部分集団において、安全性上、特記すべき懸念はなかった。

2.7.4.7 市販後データ

本剤は 2015 年 11 月 20 日に米国にて承認され、2015 年 12 月 10 日に販売が開始された。2016 年 3 月 31 日までに入手した安全性情報では、新たな安全性の懸念は認められていない。

2.7.4.8 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

[8] Revlimid 2.5 mg hard capsules [Summary of Product Characteristics]. Stockley Park, Uxbridge: Celgene Europe Limited, 2015.（添付なし）

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

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

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

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

[13] Tamura D, Arao T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Kudo K, et al. Bortezomib potentially inhibits cellular growth of vascular endothelial cells through suppression of G2/M transition. Cancer Sci 2010;101(6):1403-8.

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

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

[16] レナデックス錠 4mg 添付文書　セルジーン株式会社　2015 年 8 月改訂（添付なし）

[17] Richardson P, Baz R, Wang L, Jakubowiak A, Berg D, Liu G, et al. Investigational Agent MLN9708, An Oral Proteasome Inhibitor, in Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results From the Expansion Cohorts of a Phase 1 Dose-Escalation Study. Blood 2011;abstr 301.

[18] Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Weekly dosing of the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma: results from a phase 1 study. Blood 2014;first edition (prepublished online 09 June 2014).

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

[20] Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, Sonneveld P, Schuster MW, Blade J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. Br J Haematol 2008;143(2):222-9.

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

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

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

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

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

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

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

[28] Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008;22(2):414-23.

[29] Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M. Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. Curr Oncol 2013;20(2):e136-49.

[30] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31(17):2189-204.

[31] Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. J Gen Intern Med 2005;20(8):748-53.

[32] Bross PF, Kane R, Farrell AT, Abraham S, Benson K, Brower ME, et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res 2004;10(12 Pt 1):3954-64.

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

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

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

[36] Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, Kane RC, Koti KM, Rothmann MD, et al. U.S. Food and Drug Adminstration Approval: Carfilzomib for the Treatment of Multiple Myeloma. Clin Cancer Res 2013;19(17):4559-63.

2.7.4.9 付録

2.7.4.9.1 本剤の経口投与試験の概要

表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
RRMM 患者を対象とした試験（単剤）						
C16003	5 施設 米国	CSR 完成、投与継続中／ 60	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大	· 週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与。（21 日サイクル）（最長 12 ヵ月） · 用量漸増の開始用量：0.24 mg/m^2 · MTD 拡大：2.0 mg/m^2 患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、12 ヵ月以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	安全性、忍容性、MTD、第 2 相推奨用量に関する情報	用量漸増パート：ボルテゾミブ、サリドマイド（又はレナリドミド）、コルチコステロイドを含む 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者 MTD 拡大パート：以下のいずれかに該当する 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者 直近の前治療に不応性、カルフィルゾミブ使用後再発、プロテアソーム阻害剤未使用、又はボルテゾミブ使用後再発
C16004	6 施設 米国	CSR 完成／ 60	第 1 相、オープン、用量漸増、MTD 拡大	· 週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル）（最長 12 サイクル） · 用量漸増の開始用量：0.24 mg/m^2 · MTD 拡大：2.97 mg/m^2 患者に対して臨床的ベネフィットが得られると判断された場合、12 サイクル以降も投与を継続してよい。PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	安全性、忍容性、MTD	用量漸増パート：ボルテゾミブ、サリドマイド（又はレナリドミド）、コルチコステロイドを含む 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者 MTD 拡大パート：以下のいずれかに該当する 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者 直近の前治療に不応性、カルフィルゾミブ使用後再発、プロテアソーム阻害剤未使用、又はボルテゾミブ使用後再発
RRMM 患者を対象とした試験（併用）						
C16010	147 施設 国際共同	試験継続中／ 本剤群 360、プラセボ群 360	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	· イキサゾミブ 4 mg（又はプラセボ）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与。（28 日サイクル） クレアチニンクリアランスが低い場合はレナリドミド 10 mg で開始し、忍容であれば 15 mg に増量。 PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	有効性（PFS）	1～3 ラインの前治療歴を有する RRMM 患者

表 2.7.4.9-1　イキサゾミブ（経口投与）の臨床試験の概要（続き）

試験番号[a]	実施施設数 実施国	実施状況／ 登録例数[b]	試験デザイン	用法・用量、及び期間[c]	主目的	患者集団
RRMM 患者を対象とした試験（併用）						
C16010 中国継続試験[d]	12 施設 中国	試験継続中／ [redacted]	第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	・イキサゾミブ 4 mg（又はプラセボ）を週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与。（28 日サイクル） クレアチニンクリアランスが低い場合はレナリドミド 10 mg で開始し、忍容であれば 15 mg に増量。 PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	有効性（PFS）	1～3 ラインの前治療歴を有する中国人 RRMM 患者
NDMM 患者を対象とした試験						
C16005	10 施設 米国	CSR 完成、投与継続中／ 65	第 1/2 相、オープン、導入及び維持療法、用量漸増（第 1 相）、第 2 相推奨用量による治療（第 2 相）	導入期（12 サイクルまで） ・イキサゾミブを週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に投与。レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に投与。（28 日サイクル） ・第 1 相：用量漸増の開始用量 1.68 mg/m^2、MTD 2.97 mg/m^2 ・第 2 相：イキサゾミブ第 2 相推奨用量である 4 mg（固定用量）による治療 維持期（13 サイクル以降） SD 以上の患者には、イキサゾミブ（単剤）を導入期終了時の耐用量で週 1 回（1、8 及び 15 日目）投与。（28 日サイクル） PD 又は忍容不能な毒性が認められるまで投与を継続する。	第 1 相：安全性、忍容性、MTD、第 2 相推奨用量に関する情報 第 2 相：有効性（CR+VGPR 率）、安全性	全身的治療が必要な NDMM 患者