心臓障害の器官別大分類に含まれる有害事象は5例（8%）に認められた。VELCADE-Relapsed cohortにおいてGrade 4の本剤との関連性が否定できないうっ血性心不全が1例認められたが、この患者は本剤の投与開始前に心臓に関する複数の合併症を有していた。その他の心臓障害の器官別大分類に含まれる有害事象はすべてGrade 1又は2であった。

胃腸障害の器官別大分類に含まれる有害事象は46例（77%）に認められた。Grade 3の胃腸障害の器官別大分類に含まれる有害事象が11例（18%）に認められ、うち10例は本剤との関連性が否定できないと判断された。その内訳は、下痢（Grade 3）が10例（17%）、悪心（Grade 3）が4例（7%）及び嘔吐（Grade 3）が3例（5%）であった。Grade 4又は5の胃腸障害の器官別大分類に含まれる有害事象は認められなかった。

肺炎は7例（12%）に認められ（すべてMTD以上の用量）、全例が抗生物質による治療を受けた。これら7例中Grade 3又は4の肺炎が4例（7%）に認められ、4例すべてが入院したため重篤な有害事象と判断された。これらの重篤な有害事象のうち2例は本剤との関連性が否定できないと判断され、残りの2例は本剤との関連性が否定された。肺炎により本剤の投与を中止した患者はいなかった。

⑧ 臨床検査

ベースライン時に血小板がGrade 0、1又は2であった60例中15例（25%）でGrade 3への推移が認められ、11例（18%）でGrade 4への推移が認められた。ベースライン時にヘモグロビンがGrade 0、1又は2であった58例中8例（14%）でGrade 3への推移が認められ、4例（7%）でGrade 4への推移が認められた。ベースライン時にリンパ球がGrade 0、1又は2であった56例中16例（29%）でGrade 3への推移が認められ、4例（7%）でGrade 4への推移が認められた。ベースライン時に好中球がGrade 0、1又は2であった60例中9例（15%）でGrade 3への推移が認められ、1例（2%）でGrade 4への推移が認められた。ベースライン時に白血球がGrade 0、1又は2であった60例中8例（13%）でGrade 3への推移が認められ、1例（2%）でGrade 4への推移が認められた。

ベースライン時にGrade 0、1又は2であったが試験中にGrade 3又は4へ推移した割合が3%以上であった血液生化学的検査値は、カルシウム、グルコース、カリウム及びナトリウムであった。その他の血液生化学的検査値で試験中にGrade 3又は4に推移した割合は全体で2%以下、用量漸増コホート又はMTD拡大コホートでも3%以下と低かった。その他に血液生化学的検査値で臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

⑨ バイタルサイン、体重及びBSA

バイタルサイン、体重及びBSAの変化に傾向は認められなかった。

⑩ 12誘導心電図

本剤の投与後に認められた臨床的に意義のある心電図の異常はサイクル1の15日目（投与前を含む各時点）に1例認められたが、この1例はサイクル1の1日目（投与前）の心電図においても臨床的に意義のある異常と判断されていた。

⑪ FACT/GOG Ntx による神経毒性評価

FACT/GOG Ntx 質問票の 11 項目による集計の結果、全患者のスコアの中央値は、ベースライン時が 36.5 点（範囲：15.0～44.0 点）、試験終了時が 35.5 点（範囲：12.2～44.0 点）であった（注：高値ほど神経症状の改善が認められることを示し、44.0 点が最高値である）。

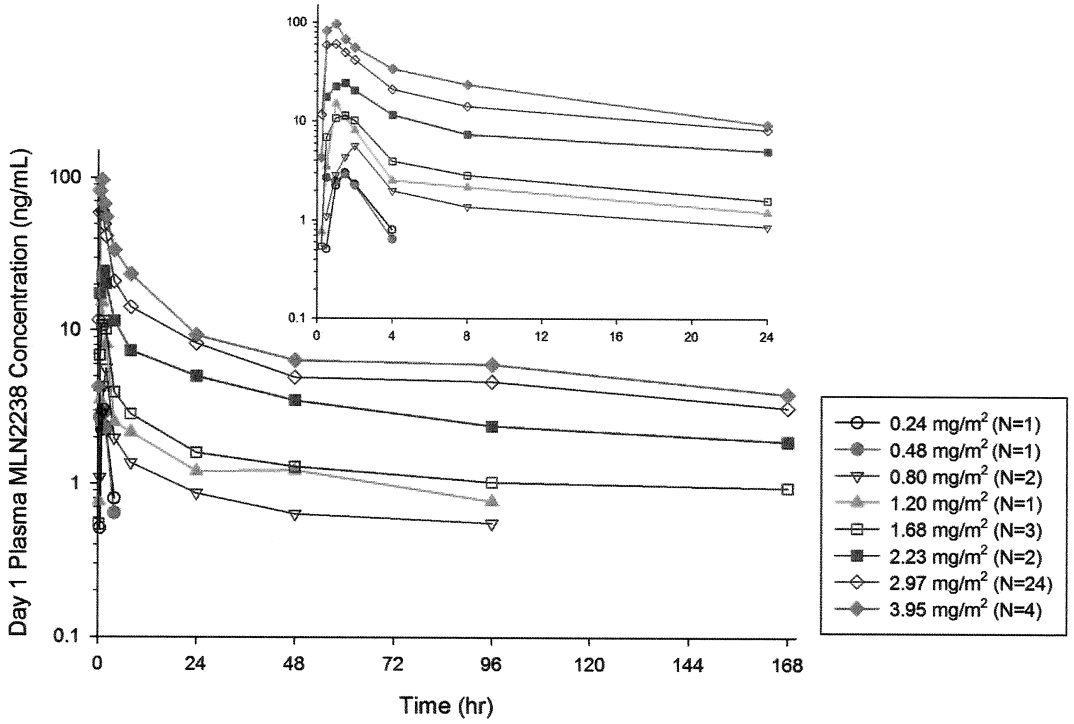
2 回以上質問票の回答が得られた患者 14 例において、4 例は 40 点台の高値を維持し、6 例は 30 点台の高値を維持又は 40 点台に軽度増加した。また、3 例は悪化を示し、1 例は改善を示した。最も顕著な悪化を示した 1 例は、ベースライン時にニューロパチーは認められなかったが、本剤との関連性が否定できない末梢性運動ニューロパチー（Grade 2）を認めた。

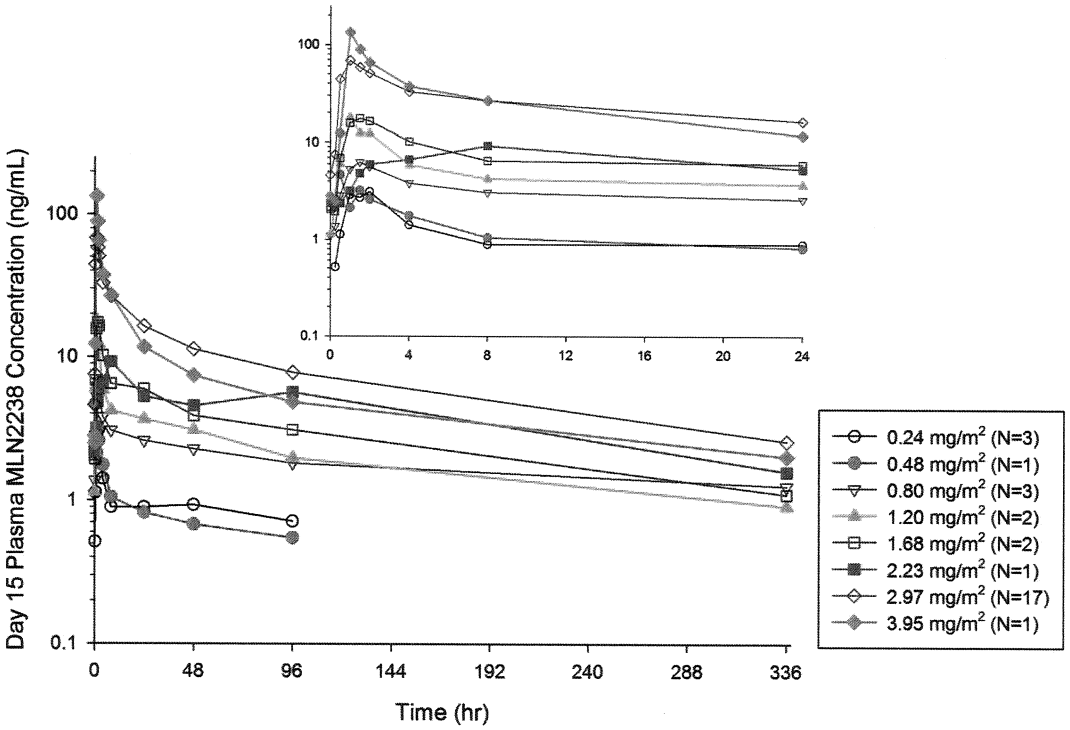
5）薬物動態

本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度―時間プロファイルを図 2.7.6.3-1、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-11 に示した。

本剤経口投与後、イキサゾミブは速やかに吸収され、投与 1 及び 15 日目における T_{max} の中央値は約 1 時間であった。MTD の 2.97 mg/m^2 における投与 1 日目のイキサゾミブの C_{max}（24 例）の幾何平均値（CV）は 69.8 ng/mL（61）、$AUC_{0\text{-}168}$（17 例）の幾何平均値（CV）は 906 ng·hr/mL（49）であった。15 日目の C_{max}（17 例）の幾何平均値（CV）は 65.4 ng/mL（61）、$AUC_{0\text{-}168}$（10 例）の幾何平均値（CV）は 1710 ng·hr/mL（53）であった。

本剤の用量範囲 0.80～3.95 mg/m^2（実際の投与量の範囲：1.4～8.9 mg）にて、投与 1 及び 15 日目のイキサゾミブの $AUC_{0\text{-}168}$ において用量比例性が認められた。15 日目の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 161 時間（6.7 日）、範囲は 87.3～271 時間（3.6～11.3 日）であった。薬物動態解析が可能であった全患者での $AUC_{0\text{-}168}$ に基づく蓄積率の幾何平均値（CV）は 2.03（28）であり、本剤の投与間隔（週 1 回）と算出された $t_{1/2}$ から概ね妥当と考えられる比であった。





Source：C16004 試験（Figure 11-1、Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.6.3-1　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度－時間プロファイル
（Log-Linear Scale）
（上段：Day 1、下段：Day 15）（PK Analysis Population）

表 2.7.6.3-11　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均（CV）〕（PK Analysis Population）

	MLN9708 Dose (mg/m^2)							
Parameter (units)	0.24	0.48	0.80	1.20	1.68	2.23	2.97	3.95
Day 1								
N	1	1	2	1	3	2	24[a]	4
T_{max} (hr)[b]	(1.5)	(1.53)	(1.03, 2)	(1)	1.52 (1-2)	(1, 1.5)	1 (0.5-4)	1 (0.533-1.5)
C_{max} (ng/mL)	(3.01)	(2.91)	(2.84, 8.65)	(15.1)	11.9 (70)	(21.2, 36.9)	69.8 (61)	98.1 (64)
AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	(192, 324)	(598)	906 (49)	1180 (53)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	(6.02)	(3.64)	(2.03, 6.18)	(6.86)	3.48 (70)	(4.24, 8.58)	12.0 (57)	12.5 (75)
DN AUC_{0-168} (ng·hr/mL/mg)	NC	NC	NC	NC	(49.2, 95.3)	(139)	161 (48)	151 (54)
Day 15								
N	3	1	3	2	2	1	17[c]	1
T_{max} (hr)[b]	1.07 (1-2)	(0.5)	1.83 (1-2)	(1, 1)	(1, 1.53)	(8)	1 (0.5-4.03)	(1.03)
C_{max} (ng/mL)	3.54 (26)	(4.64)	5.61 (74)	(11.8, 24)	(8.65, 26.6)	(9.24)	65.4 (61)	(134)
AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	NC	NC	(366, 431)	NC	(562, 764)	(868)	1710 (53)	(1460)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	10.4 (61)	(5.8)	4.01 (74)	(6.56, 10.4)	(2.22, 7.82)	(2.15)	11.3 (60)	(20.3)
DN AUC_{0-168} (ng·hr/mL/mg)	NC	NC	(261, 308)	NC	(144, 225)	(202)	288 (54)	(221)
$t_{1/2}$ (hr)	NC	NC	(271)	(185, 196)	(180, 198)	(175)	144 (39)	(165)
Accumulation ratio	NC	NC	NC	NC	(2.36, 2.92)	(1.45)	2.12 (24)	(1.19)

Abbreviations: AUC_{0-168} = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to 168 hours post-dose; C_{max} = first observed maximum plasma concentration; DN = dose normalized; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = half-life of the terminal disposition phase; T_{max} = time of C_{max}.

Individual values are reported if N < 3.

a　N = 17 for AUC_{0-168} and DN AUC_{0-168}.

b　Median and range.

c　N = 11 for $t_{1/2}$, 10 for AUC_{0-168} and DN AUC_{0-168}, and 8 for the accumulation ratio.

Source：C16004 試験（Table 11-1）

（3）結論

本試験は、低分子20Sプロテアソーム阻害剤である本剤経口製剤について検討する2番目の臨床試験であり、また週1回投与で検討する最初の試験であった。

本試験では、1ライン以上の前治療を受けたRRMM成人患者を対象とし、本剤を28日から成るサイクルの1、8及び15日目に週1回経口投与した。

MTDは、サイクル1でDLTの発現が6例中1例以下であった最高用量と定義した。検討した最高用量は3.95 mg/m^{2}で、この用量でDLT-evaluable population 4例中2例にDLTが認められた（Grade 3の嘔吐、悪心及び下痢が1例、Grade 3の多形紅斑が1例）。この1段階下の用量である2.97 mg/m^{2}では、DLT-evaluable population 6例中DLTの発現は1例であったことから（Grade 3の嘔吐、下痢及び悪心）、2.97 mg/m^{2}をMTDと決定した。

本剤は経口投与後速やかに吸収された。本剤の用量範囲0.8～3.95 mg/m^2（実際の投与量の範囲は1.4～8.9 mg）で、イキサゾミブの$AUC_{0\text{-}168}$に関する用量比例性が1日目及び15日目共に認められた。イキサゾミブの$t_{1/2}$の範囲は3.6～11.3日であった。

試験全体として、複数ラインによる前治療後に再発及び／又は難治性であった多発性骨髄腫を有する評価対象患者の大部分で、本剤の単独投与による抗腫瘍効果が見られている。異なる曝露量のレベル及びボルテゾミブを含む様々な前治療に対する様々な反応性を通し効果は見られているが、これらの予備的データを確認し、更に本患者集団での本剤の有効性のプロファイルを確立するため、より長期投与で大規模な試験を実施することが必要である。

本剤との関連性が否定できない主な有害事象は血小板減少症、下痢、悪心、嘔吐及び疲労であった。全患者の25%未満でGrade 4の本剤との関連性が否定できない有害事象が発現し、そのほとんどが血小板減少症であった。Grade 4の血小板減少症のほとんどが一過性で、血小板の投与を必要としなかった。1例がGrade 3の本剤との関連性が否定できない血小板減少症により本剤の投与を中止した。血小板減少症、末梢性ニューロパチー、胃腸障害及び発疹は、本剤などのPIの投与を受けている患者では臨床的に重要な事象であり、標準的な医学的介入処置により経過観察及び管理可能である。

本剤の投与中止に至った有害事象は7例（12%）で認められたが、複数の患者で認められたものはなかった。試験中の死亡が1例認められたが、本剤との関連性は否定された。本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は25%未満で認められた。

得られた安全性プロファイルから、本剤の週1回経口投与によって認められた有害事象は、概ね可逆的であり、減量及び標準的支持療法により管理可能であることが示唆された。その有害事象の種類は、イキサゾミブでの非臨床試験及びファーストインクラスのPIであるボルテゾミブでの臨床試験結果から概ね予測可能であった。

本剤に対する理解、また必要に応じて安全性プロファイルに関するより詳細な理解は、複数の試験の併合データ及び計画されている無作為化臨床試験により深まると考えられる。本試験で得られた所見は、本剤週1回単独投与での骨髄腫に対する効果を実証し、また実施中の臨床試験を支持するものである。

2.7.6.4 海外第 1/2 相試験（C16005 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-5（評価）

An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination With Lenalidomide and Low- Dose Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	第 1 相パートの主目的： · 初発の多発性骨髄腫（NDMM）患者を対象に、28 日を 1 サイクルとし、週 1 回本剤を LenDex と併用投与した際の安全性、忍容性及び MTD を検討する · LenDex と併用投与した際の本剤の RP2D を検討する 第 1 相パートの副次目的： · LenDex と併用投与した際の本剤の血漿中薬物動態を検討する · LenDex と併用投与した際の血液中 20S プロテアソーム活性に対する本剤の薬力学的作用を検討する · LenDex と併用投与した際の本剤の奏効率を評価する 第 2 相パートの主目的： · NDMM 患者を対象に、本剤及び LenDex の併用投与による CR + VGPR 率を評価する · NDMM 患者を対象に、本剤と LenDex の併用投与による忍容性及び安全性を評価する 第 2 相パートの副次目的： 次の項目を検討する 全奏効率（CR + VGPR + PR）、サイクル 3、6 及び 12 の後の CR + VGPR 率、CR 率、sCR 率、VGPR 率、nCR 率、PR 率、MR 率、奏効までの期間、奏効期間、無増悪期間、1 年生存率、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）
試験デザイン	本試験は前治療歴のない NDMM 患者を対象とし、本剤を LenDex と併用投与した場合の MTD/RP2D を検討する第 1 相用量漸増パートと、RP2D を投与する第 2 相用量拡大パートから構成されるオープン、多施設共同試験である。両パートにおいて本剤を 1、8 及び 15 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に、デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口投与した（28 日サイクル）。 第 1 相パートでは、登録時に割り当てられたコホートに基づき用量を決定し、BSA 換算による用量（1.68、2.23、2.97 及び 3.95 mg/m^2）で本剤を経口投与した。増量は 3 + 3 用量漸増計画に従った。 第 2 相パートは、MTD の決定及び 6 例以上での MTD の安全性プロファイルの評価後に開始した。本試験の RP2D を 2.23 mg/m^2 と決定し、これを母集団薬物動態解析に基づき固定用量の 4 mg に変換した。 第 1 相及び第 2 相共に増悪又は忍容不能な毒性が認められない限り 28 日サイクルで投与を継続した。両パートとも導入期は 12 サイクルとし、維持期に移行した患者は、導入期で忍容性が認められた最終の用量と同一用量にて本剤を単独投与した。 両パートとも、治験責任医師の判断により、3 サイクル以上経過してから幹細胞を採取し、将来的に使用する可能性があるため冷凍保存することとした。幹細胞動員及び採取のために、投与サイクルの開始を最長で 4 週間延期可能とした。治験担当医師の判断により、移植に適しているとみなされた患者は、6 サイクル経過後に投与を中止し、幹細胞療法に移行することを選択可能とした。 DLT は、本剤との関連性が否定できない有害事象のうち、以下の項目に該当するものと規定した（Grade は「CTCAE 第 4.02 版」に従う）。レナリドミド又はデキサメタゾンのみとの関連性が否定できない有害事象は DLT とみなさない。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	1. 7 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症（500/mm^3 未満） 2. 発熱又は感染症を伴う Grade 3 の好中球減少症。発熱は体温が 38.5℃ 以上と定義する。 3. 7 日以上持続する Grade 4 の血小板減少症（25,000/mm^3 未満） 4. 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症。臨床的に意義のある出血とは、100 cc 超の失血又は輸血が必要な出血と定義する。 5. 血小板数が 10,000/mm^3 未満 6. 疼痛を伴う Grade 2 の末梢性ニューロパチー又は Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー 7. 最適な予防的制吐にもかかわらず発現した Grade 3 以上の悪心／嘔吐。最適な予防的制吐とは標準の用量と標準のスケジュールに従って 5-HT3 アンタゴニストを投与する制吐療法と定義する。 8. 最大限の支持療法にもかかわらず発現した Grade 3 以上の下痢 9. Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下のものは除く。 ・Grade 3 の関節痛／筋肉痛 ・短期間（1 週間未満）の Grade 3 の疲労 10. 試験治療に関連する血液毒性又は非血液毒性からの回復不良により次サイクルの開始が 15 日以上遅延する場合 11. 試験治療に関連する有害事象によりレナリドミドの予定投与回数の 80%以上を投与することができない場合 12. 試験治療に関連するその他の Grade 2 以上の非血液毒性で、治験責任医師が試験治療の中止が必要と判断した場合
試験の種類	第 1/2 相試験
対象	診断及び主な選択基準 18 歳以上で、標準的基準により NDMM と診断され、治療を要する患者（性別不問）。また、ECOG performance status が 0～2 で、適切な腎機能、肝機能、心機能及び血液学的機能を有する患者を対象とした。診察で Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーと診断されている患者は除外した。
計画被験者数	約 58 例（第 1 相：約 12 例、第 2 相：約 46 例）
投与方法・投与量及び投与期間	両パートにおいて本剤を 1、8 及び 15 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に、デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目に経口投与した（28 日サイクル）。 第 1 相パートでは、治験登録時に割り当てられたコホートに基づき用量を決定し、3 + 3 用量漸増計画に従って、BSA 換算による用量（1.68、2.23、2.97 及び 3.95 mg/m^2）で本剤を経口投与した。第 2 相パートでは RP2D の 4 mg（固定用量）を投与した。 第 1 相及び第 2 相の両パートで、PD 又は忍容不能な毒性が認められない限り 28 日間ごとに投与を繰り返し行った。導入療法の期間は 12 サイクルとした。サイクル 12 終了後、維持療法として、導入期で最後に忍容性が認められた用量と同一用量にて継続して本剤を単独投与することを可能とした。
評価項目及びその評価基準	［有効性の評価］ 有効性は、IMWG 基準を用いて奏効により評価し、EBMT 基準の MR 及び nCR を追加した。M 蛋白又は血清 FLC の変化も評価した。 ［安全性の評価］ 安全性及び忍容性については、有害事象、臨床検査値異常、身体所見、バイタルサイン及び心電図により評価した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 4.02 版」に従って評価した。神経毒性評価のため FACT/GOG Ntx 質問票の患者による記入をスクリーニングの来院時、各サイクルの 1 日目及び治療の終了時に行った。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
評価項目及びその評価基準（続き）	［薬物動態の評価］ 本試験の第 1 相パートにおいて、本剤の血漿中濃度測定用の採血（3 mL）を、サイクル 1 の 1 及び 15 日目並びにサイクル 2 の 1 日目の投与前（投与の 1 時間前以内）に実施した。更にサイクル 1 の 1 及び 15 日目では、本剤投与後の採血を次の時点に実施した：15、30 分、1、1.5、2、4、8、24、48、96 及び 168 時間。本剤の血漿中濃度は、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。本剤の C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-168} を 1 及び 15 日目の本剤投与後に算出した。15 日目の本剤投与後の $t_{1/2}$ 及び蓄積率も算出した。本試験の第 2 相パートに組み入れられた患者に対しては、サイクル 1 の 1 日目の本剤投与後（1 及び 4 時間）、8 及び 15 日目の投与前及び 22 日目の来院時に採血（3 mL）を実施した。サイクル 2 においては、1、8 及び 15 日目の投与前と 22 日目の来院時に採血を実施した。 ［薬力学的作用の評価］ 本試験の第 1 相パートに組み入れられた患者に対し、血液中 20S プロテアソーム活性測定用の採血（1 mL）を薬物動態解析用採血と同時点で実施した。血液中 20S プロテアソーム活性は蛍光法を用いて測定した。しかし、第三者検査機関における 20S プロテアソーム活性試験に関し、データの正確性を裏付けできないという問題が確認されたことから、本試験で得られた 20S プロテアソーム活性試験のデータは信頼性がないため、評価しないこととした。 ［薬理遺伝学的評価］ CYP 及び薬物トランスポーターでの遺伝子多型と本剤の薬物動態及び臨床効果の関連性について評価するために、スクリーニング期間又はサイクル 1 の 1 日目の本剤の初回投与前に採血（5 mL）を実施した。採血は実施したものの本試験での解析は実施しなかった。実施中の薬物動態試験の結果が出た後に、これらの血液検体を解析及び評価する可能性がある。
解析方法	IMWG 基準に、EBMT 基準で規定された MR と nCR を追加した基準に従って奏効を評価した。その他の有効性の評価項目（奏効までの期間及び奏効期間など）は、必要に応じ要約統計量を算出又は一覧に示した。M 蛋白又は血清 FLC による投与に対する最良奏効の要約統計量も算出した。 第 1 相パートに組み入れられた患者について、各患者の濃度－時間データを用いてイキサゾミブの濃度－時間平均値のプロットを作成した。各患者について C_{max}、T_{max}、AUC_{0-168}、$t_{1/2}$ 及び蓄積率などの薬物動態パラメータを、ノンコンパートメント解析を用いてデータの許す範囲で算出した。本剤の各用量コホートについて、各検査項目の記述統計量を算出した。本試験の第 2 相パートに組み入れられた患者から得られたスパースな薬物動態データを、他の試験から得られたデータを含め、別途報告する母集団薬物動態解析で使用することとした。
医療機関数	11 施設（米国）
試験期間	2010 年 11 月 22 日～2013 年 3 月 8 日（データカットオフ日）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験には、全体で 65 例が組み入れられ（第 1 相用量漸増パート：15 例、第 2 相パート：50 例）、全例が本剤を 1 回以上投与され、安全性解析の対象とされた。第 1 相で本試験の RP2D とされた 2.23 mg/m^2 コホートの 3 例は、その後第 2 相（4 mg）パートと併合して解析に用いられた。

第 1 相用量漸増パートの患者のみ、薬物動態、薬力学及び DLT の解析対象とされた。全体の 65 例のうち、ベースライン後の評価がない第 2 相パートの 1 例（　05-H*　）を除く 64 例（98%）を response-evaluable population とした。

65 例中 30 例（46%）が治験実施計画書に従い試験治療を完了（12 サイクル以上の治療を受けた場合又はサイクル 1 の 28 日終了後に PD が認められた場合と定義）した。その内訳は、本剤を 12 サイクル以上投与された患者が 26 例（40%）、サイクル 1（28 日以上）終了後に

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

PD が認められた患者が 4 例（6%）であった。試験治療を中止した主な理由は、ASCT の開始 22 例（34%）及び有害事象 8 例（12%）であった。データカットオフ時点で 25 例が本剤投与を継続中であった。

2）患者背景

Safety population における患者背景を表 2.7.6.4-2 に示した。全体で患者の大部分が白人（52 例、80%）であり、男性が 36 例（55%）、年齢の中央値は 66 歳（範囲：34～86 歳）であった。第 1 相パートでは女性患者の割合が高かった〔女性：9 例（60%）、男性：6 例（40%）〕が、第 2 相パートで男性患者の割合が高かった〔男性：30 例（60%）、女性：20 例（40%）〕ため、全体では女性患者の割合より男性患者の割合が高かった。多発性骨髄腫と診断されてから本剤初回投与までの期間は、第 1 相と第 2 相で同様であり、全体で中央値は 1.4 ヵ月（範囲：0～28 ヵ月）であった。

表 2.7.6.4-2　患者背景（Safety Population）

	All Doses	RP2D		Total
	Phase 1 Total N = 15	Phase 2 4 mg N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53	Phase 1 + Phase 2 N = 65
Age (yr)[a]				
Median	67.0	65.0	66.0	66.0
Minimum, maximum	40, 77	34, 86	34, 86	34, 86
Sex, n (%)				
Male	6 (40)	30 (60)	30 (57)	36 (55)
Female	9 (60)	20 (40)	23 (43)	29 (45)
Race, n (%)				
White	10 (67)	42 (84)	43 (81)	52 (80)
Black	5 (33)	7 (14)	9 (17)	12 (18)
Asian	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Not Hispanic or Latino	15 (100)	49 (98)	52 (98)	64 (98)
Body surface area (m^2)[b]		N = 48	N = 51	N = 63
Median	1.964	2.044	2.030	2.030
Minimum, maximum	1.50, 2.68	1.41, 2.64	1.41, 2.64	1.41, 2.68
Time since initial diagnosis to first dose of ixazomib, months				
Median	1.3	1.5	1.4	1.4
Minimum, maximum	1, 9	0, 28	0, 28	0, 28

Abbreviations: RP2D = recommended phase 2 dose.

a　Age at the date of informed consent.

b　Body surface area (m^2) was defined as ([height(cm) × weight (kg)] / 3600)$^{1/2}$.

Source：C16005 試験（Table 10-2）

3）有効性

Response-evaluable population は全体で 64 例、第 2 相（4 mg）パートで 49 例であった。治験責任医師の評価に基づく最良総合効果の要約を表 2.7.6.4-3 に示した。第 2 相での有効性の主要評価項目を CR + VGPR 率とした。治験責任医師の評価に基づき、第 2 相パートの有効性評価可能患者 49 例中 29 例（59%）において投与に対する最良効果として CR 又は VGPR

が見られた。全奏効率〔CR + PR（VGPR を含む）〕は全体で 92%（64 例中 59 例）であった。試験全体での CR は 17 例（27%）、PR は 42 例（66%）、MR は 3 例（5%）及び SD は 2 例（3%）であった。

奏効までの期間の要約を表 2.7.6.4-4 に示した。第 2 相パートの患者及び RP2D を投与された患者における初回奏効までの期間の中央値は約 1 ヵ月（1 サイクル、範囲：0.9～5.8 ヵ月）で、最良効果として PR 以上を達成するまでの期間の中央値は約 3 ヵ月（範囲：0.9～12.9 ヵ月）であった。CR を達成した患者における CR までの期間の中央値は約 4～5 ヵ月で、これらすべての患者が約 11 ヵ月以内に CR を達成している（範囲：2.5～11.3 ヵ月）。奏効期間、無増悪期間及び OS の中央値は推定不能であった。第 2 相パートでの PFS の中央値は約 15 ヵ月（範囲：1.8～15.9 ヵ月、打ち切りデータ）であった（表 2.7.6.4-5）。

本剤投与後の M 蛋白又は FLC のデータが得られた 64 例中 28 例（44%）で、M 蛋白の 100%減少が認められ、20 例（31%）が免疫固定陰性であった。また、39 例（61%）で 90%以上の減少、60 例（94%）で 50%以上の減少が認められた。他の 4 例（6%）は 25%以上 50%未満の M 蛋白の減少を示した。

表 2.7.6.4-3　治験責任医師の評価に基づく最良総合効果の要約
（Response-Evaluable Population）

	RP2D, n (%)		n (%)	Total, n (%)
Best Response (confirmed or unconfirmed)	Phase 2 (4 mg) N = 49	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 52	Phase 1 (All Doses) N = 15	Phase 1 + Phase 2 N = 64
Primary endpoint: CR + VGPR	29 (59)	32 (62)	8 (53)	37 (58)
Complete response (CR)	12 (24)	14 (27)	5 (33)	17 (27)
Stringent complete response (sCR)	5 (10)	7 (13)	2 (13)	7 (11)[a]
Partial response (PR)	32 (65)	33 (63)	10 (67)	42 (66)
Very good partial response (VGPR)	17 (35)	18 (35)	3 (20)	20 (31)
Nearly complete response (nCR)	4 (8)	4 (8)	1 (7)	5 (8)
Minimal response (MR)	3 (6)	3 (6)	0	3 (5)
Stable disease (SD)	2 (4)	2 (4)	0	2 (3)
Progressive disease (PD)	0	0	0	0
CR + PR (including VGPR)	44 (90)	47 (90)	15 (100)	59 (92)

Abbreviations: CR = complete response; MR = minimal response; nCR = near complete response; PR = partial response; RP2D = recommended phase 2 dose; SD = stable disease; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response.

a The 10 patients without an sCR included 2 patients who did not have any additional testing performed and, therefore, the sCR response was undetermined and 8 patients who did not meet the sCR criteria (and may also have had undetermined responses) (Listing 16.2.6.1).

Source：C16005 試験（Table 11-3）

表 2.7.6.4-4　奏効までの期間の要約（Response Evaluable Population）

	RP2D	
	Phase 2 (4 mg) N = 49	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 52
Time to first response (months)	N = 43[a]	N = 46[a]
Mean (std dev)	1.44 (0.999)	1.41 (0.974)
Median	0.95	0.95
Minimum, maximum	0.9, 5.8	0.9, 5.8
Time to best response – CR (months)	N = 10	N = 12
Mean (std dev)	5.02 (2.517)	5.03 (2.286)
Median	4.42	4.76
Minimum, maximum	2.5, 11.3	2.5, 11.3
Time to best response – VGPR or better (months)	N = 29	N = 32
Mean (std dev)	4.59 (2.656)	4.88 (2.927)
Median	3.71	4.29
Minimum, maximum	1.0, 11.3	1.0, 12.9
Time to best response – PR or better (months)	N = 43	N = 46
Mean (std dev)	3.72 (2.634)	3.98 (2.896)
Median	2.96	3.01
Minimum, maximum	0.9, 11.3	0.9, 12.9
Time to best response – MR or better (months)	N = 46	N = 49
Mean (std dev)	3.59 (2.598)	3.84 (2.862)
Median	2.86	2.96
Minimum, maximum	0.9, 11.3	0.9, 12.9

Abbreviations: CR = complete response; MR = minimal response; PR = partial response; RP2D = recommended phase 2 dose; std dev = standard deviation; VGPR = very good partial response.

Time to response was measured as the time from the first dose of study treatment to the date of first documentation of a confirmed response (PR or better) in a patient who responded + 1 day.

Time to best response was defined as the time from the first dose of study treatment to the date of documentation of a confirmed best response in a patient who responded + 1 day.

a　Six patients did not have a best response of PR or better and were excluded from the time to response assessments.

Source：C16005 試験（Table 11-8）

表 2.7.6.4-5　無増悪生存期間の要約（mITT Population）

	RP2D	
	Phase 2 (4 mg) N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53
Number of patients with an event, n (%)	9 (18)	9 (17)
Number of patients censored, n (%)	41 (82)	44 (83)
Median (95% CI)	14.98 (13.37, NE)	NE (NE, NE)
Minimum, maximum	1.8, 15.9*	1.8, 24.9*
Kaplan-Meier estimates (95% CI)		
1 year	85 (70, 93) [n = 18]	87 (72, 94) [n = 21]
2 years	NE (NE, NE) [n = 0]	63 (32, 83) [n = 2]
Median follow-up in censored patients (months)	11.27	11.61

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; NE = not estimable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RP2D = recommended phase 2 dose; SD = stable disease.

*　Indicates a censored observation.

PFS was defined as the time from the date of the first dose of study treatment to the date of first documentation of PD or death + 1 day. Patients who did not experience PD or death were censored at the last response assessment that was SD or better. Patients who received ASCT or an alternate cancer therapy were censored at the last response assessment that was SD or better prior to initiation of therapy. Patients without a response assessment were censored at the date of first dose.

Percentages were based on the total number of patients in the mITT population.

Source：C16005 試験（Table 11-11）

4）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.4-6 に示した。有害事象及び試験治療（本剤、レナリドミド又はデキサメタゾン）との関連性が否定できない有害事象が 65 例（100%）全例で認められた。試験治療との関連性が否定できない Grade 3 の有害事象は 36 例（55%）に認められ、試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象は 4 例（6%）に認められた。

発現率 10%以上の有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）、発現率 5%以上の試験治療との関連性が否定できない有害事象（全 Grade）をそれぞれ表 2.7.6.4-7、表 2.7.6.4-8 に示した。すべての有害事象及びすべての関連性が否定できない有害事象については、C16005 試験　総括報告書 Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.6 に示した。

主な有害事象（30%以上）は下痢 39 例（60%）、疲労 38 例（58%）、悪心 33 例（51%）、便秘 26 例（40%）、末梢性浮腫 25 例（38%）、嘔吐 25 例（38%）、上気道感染 23 例（35%）、背部痛、不眠症、末梢性ニューロパチー及び血小板減少症各 21 例（32%）であった。主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（20%以上）は、下痢 33 例（51%）、悪心 32 例（49%）、疲労 31 例（48%）、嘔吐 23 例（35%）、末梢性ニューロパチー21 例（32%）、血小板減少症 19 例（29%）、不眠症 17 例（26%）、便秘及び好中球減少症各 16 例（25%）、浮動性めまい 14 例（22%）、味覚異常及び末梢性浮腫各 13 例（20%）であった。全体で末梢性ニューロパチーNEC（高位語）は 28 例（43%）に認められ、末梢性ニューロパチーが 21 例（32%）及び末梢性感覚ニューロパチーが 8 例（12%）に認められた（1 例に末梢性ニューロパチーと末梢性感覚ニューロパチーの両方が認められた）。試験治療との関連性が否定できない末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが合わせて 25 例（38%）に認められた。全体で発疹関連事象は 42 例（65%）に認められた。発疹関連事象 57 件中 38 件は第 2 相パートで発現し、また 57 件中 44 件が Grade 1 又は 2 であった。57 件中 21 件は自己限定的疾患（介入処置をせず回復）で、36 件は介入処置を要した。

表 2.7.6.4-6　有害事象の要約（Safety Population）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)					RP2D, n (%)		Total, n (%)
	1.68 N = 3	2.23 N = 3	2.97 N = 6	3.95 N = 3	Phase 1 Total N = 15	Phase 2 4 mg N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53	Phase 1 + Phase 2 N = 65
Any AE	3 (100)	3 (100)	6 (100)	3 (100)	15 (100)	50 (100)	53 (100)	65 (100)
Grade 3 or higher AE	3 (100)	2 (67)	3 (50)	3 (100)	11 (73)	38 (76)	40 (75)	49 (75)
Treatment-related AE	3 (100)	3 (100)	6 (100)	3 (100)	15 (100)	50 (100)	53 (100)	65 (100)
Treatment-related Grade 3 or higher AE	1 (33)	2 (67)	3 (50)	3 (100)	9 (60)	32 (64)	34 (64)	41 (63)
SAE	2 (67)	3 (100)	1 (17)	2 (67)	8 (53)	20 (40)	23 (43)	28 (43)
Treatment-related SAE	0	3 (100)	0	2 (67)	5 (33)	9 (18)	12 (23)	14 (22)
AE resulting in study drug dose reduction	1 (33)	1 (33)	4 (67)	2 (67)	8 (53)	29 (58)	30 (57)	37 (57)
AE resulting in study drug dose modification[a]	2 (67)	3 (100)	6 (100)	3 (100)	14 (93)	35 (70)	38 (72)	49 (75)
AE resulting in study drug discontinuation	1 (33)	0	0	0	1 (7)	4 (8)	4 (8)	5 (8)
On-study death	0	0	0	0	0	2 (4)	2 (4)	2 (3)

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose; SAE = serious adverse event.

A TEAE that was related to any drug in the drug combination (ixazomib, lenalidomide, or dexamethasone) was considered to be treatment related.

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

Source：C16005 試験（Table 12-3）

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									
	1.68 N = 3		2.23 N = 3		2.97 N = 6		3.95 N = 3		Phase 1 Total N = 15	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 AE	3	3	3	2	6	3	3	3	15 (100)	11 (73)
下痢 Diarrhoea	1	0	1	0	5	0	3	1	10 (67)	1 (7)
疲労 Fatigue	1	0	2	0	2	0	1	0	6 (40)	0
悪心 Nausea	1	0	1	0	3	0	3	2	8 (53)	2 (13)
便秘 Constipation	2	0	1	0	2	0	0	0	5 (33)	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1	0	2	0	1	0	2	0	6 (40)	0
嘔吐 Vomiting	1	0	1	0	4	0	3	3	9 (60)	3 (20)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1	0	2	0	3	0	1	0	7 (47)	0
背部痛 Back pain	1	1	1	0	2	1	0	0	4 (27)	2 (13)
不眠症 Insomnia	0	0	1	0	2	0	0	0	3 (20)	0
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	1	0	1	0	1	0	2	2	5 (33)	2 (13)
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	0	0	0	2	0	2	2	4 (27)	2 (13)
咳嗽 Cough	0	0	1	0	1	0	2	0	4 (27)	0
浮動性めまい Dizziness	0	0	1	0	3	0	2	0	6 (40)	0
好中球減少症 Neutropenia	1	0	1	1	0	0	0	0	2 (13)	1 (7)
発熱 Pyrexia	0	0	1	1	2	0	1	0	4 (27)	1 (7)
貧血 Anaemia	1	1	1	1	1	0	2	0	5 (33)	2 (13)
筋痙縮 Muscle spasms	2	0	2	0	2	0	0	0	6 (40)	0
四肢痛 Pain in extremity	0	0	1	0	3	0	0	0	4 (27)	0
味覚異常 Dysgeusia	0	0	1	0	1	0	1	0	3 (20)	0

1/6

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-5、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	RP2D, n (%)				Total, n (%)	
	Phase 2 4 mg N = 50		2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53		Phase 1 + Phase 2 N = 65	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 AE	50 (100)	38 (76)	53 (100)	40 (75)	65 (100)	49 (75)
下痢 Diarrhoea	29 (58)	5 (10)	30 (57)	5 (9)	39 (60)	6 (9)
疲労 Fatigue	32 (64)	6 (12)	34 (64)	6 (11)	38 (58)	6 (9)
悪心 Nausea	25 (50)	1 (2)	26 (49)	1 (2)	33 (51)	3 (5)
便秘 Constipation	21 (42)	1 (2)	22 (42)	1 (2)	26 (40)	1 (2)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	19 (38)	2 (4)	21 (40)	2 (4)	25 (38)	2 (3)
嘔吐 Vomiting	16 (32)	1 (2)	17 (32)	1 (2)	25 (38)	4 (6)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	16 (32)	0	18 (34)	0	23 (35)	0
背部痛 Back pain	17 (34)	3 (6)	18 (34)	3 (6)	21 (32)	5 (8)
不眠症 Insomnia	18 (36)	1 (2)	19 (36)	1 (2)	21 (32)	1 (2)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	16 (32)	0	17 (32)	0	21 (32)	2 (3)
血小板減少症 Thrombocytopenia	17 (34)	6 (12)	17 (32)	6 (11)	21 (32)	8 (12)
咳嗽 Cough	14 (28)	0	15 (28)	0	18 (28)	0
浮動性めまい Dizziness	12 (24)	1 (2)	13 (25)	1 (2)	18 (28)	1 (2)
好中球減少症 Neutropenia	16 (32)	10 (20)	17 (32)	11 (21)	18 (28)	11 (17)
発熱 Pyrexia	13 (26)	0	14 (26)	1 (2)	17 (26)	1 (2)
貧血 Anaemia	10 (20)	2 (4)	11 (21)	3 (6)	15 (23)	4 (6)
筋痙縮 Muscle spasms	9 (18)	0	11 (21)	0	15 (23)	0
四肢痛 Pain in extremity	11 (22)	1 (2)	12 (23)	1 (2)	15 (23)	1 (2)
味覚異常 Dysgeusia	11 (22)	0	12 (23)	0	14 (22)	0

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-5、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									
	1.68 N = 3		2.23 N = 3		2.97 N = 6		3.95 N = 3		Phase 1 Total N = 15	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
関節痛 Arthralgia	1	0	1	0	3	0	0	0	5 (33)	0
呼吸困難 Dyspnoea	1	0	0	0	2	0	1	0	4 (27)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	0	1	0	1	0	2	0	4 (27)	0
頭痛 Headache	0	0	1	0	1	0	1	0	3 (20)	0
食欲減退 Decreased appetite	0	0	1	0	1	0	2	0	4 (27)	0
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	0	0	2	1	1	1	3 (20)	2 (13)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安 Anxiety	1	0	1	0	2	0	1	0	5 (33)	0
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加 Weight increased	0	0	1	0	1	0	0	0	2 (13)	0
腹部膨満 Abdominal distension	0	0	1	0	1	0	1	0	3 (20)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (7)	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 Leukopenia	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (7)	0
倦怠感 Malaise	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (7)	0
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (7)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1	0	1	0	0	0	2 (13)	0
骨痛 Bone pain	1	0	0	0	1	0	0	0	2 (13)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	0	0	1	0	2	0	0	0	3 (20)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	0	1	0	1	0	0	0	2 (13)	0

3/6

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.
Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.
Source：C16005 試験（Table 12-5、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	RP2D, n (%)				Total, n (%)	
	Phase 2 4 mg N = 50		2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53		Phase 1 + Phase 2 N = 65	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
関節痛 Arthralgia	8 (16)	0	9 (17)	0	13 (20)	0
呼吸困難 Dyspnoea	9 (18)	1 (2)	9 (17)	1 (2)	13 (20)	1 (2)
低カリウム血症 Hypokalaemia	9 (18)	5 (10)	10 (19)	5 (9)	13 (20)	5 (8)
頭痛 Headache	8 (16)	0	9 (17)	0	11 (17)	0
食欲減退 Decreased appetite	6 (12)	1 (2)	7 (13)	1 (2)	10 (15)	1 (2)
リンパ球減少症 Lymphopenia	7 (14)	4 (8)	7 (13)	4 (8)	10 (15)	6 (9)
斑状皮疹 Rash macular	10 (20)	1 (2)	10 (19)	1 (2)	10 (15)	1 (2)
不安 Anxiety	4 (8)	1 (2)	5 (9)	1 (2)	9 (14)	1 (2)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	9 (18)	3 (6)	9 (17)	3 (6)	9 (14)	3 (5)
体重増加 Weight increased	7 (14)	0	8 (15)	0	9 (14)	0
腹部膨満 Abdominal distension	5 (10)	1 (2)	6 (11)	1 (2)	8 (12)	1 (2)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	7 (14)	1 (2)	7 (13)	1 (2)	8 (12)	1 (2)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	8 (16)	1 (2)	8 (15)	1 (2)	8 (12)	1 (2)
白血球減少症 Leukopenia	7 (14)	4 (8)	7 (13)	4 (8)	8 (12)	4 (6)
倦怠感 Malaise	7 (14)	0	8 (15)	0	8 (12)	0
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	7 (14)	2 (4)	7 (13)	2 (4)	8 (12)	2 (3)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	6 (12)	3 (6)	7 (13)	3 (6)	8 (12)	3 (5)
骨痛 Bone pain	5 (10)	0	5 (9)	0	7 (11)	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	4 (8)	0	5 (9)	0	7 (11)	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	5 (10)	0	6 (11)	0	7 (11)	0

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-5、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)									
	1.68 N = 3		2.23 N = 3		2.97 N = 6		3.95 N = 3		Phase 1 Total N = 15	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	2	0	0	0	2 (13)	0
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1	1	0	0	2	1	0	0	3 (20)	2 (13)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	0	0	3	0	2	0	5 (33)	0
霧視 Vision blurred	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (7)	0

5/6

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-5、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.4-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（続き）

	RP2D, n (%)				Total, n (%)	
	Phase 2 4 mg N = 50		2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53		Phase 1 + Phase 2 N = 65	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
肺炎 Pneumonia	5 (10)	3 (6)	5 (9)	3 (6)	7 (11)	3 (5)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	4 (8)	1 (2)	4 (8)	1 (2)	7 (11)	3 (5)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	2 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	7 (11)	2 (3)
霧視 Vision blurred	6 (12)	0	6 (11)	0	7 (11)	0

6/6

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-5、Table 14.4.1.1、Table 14.4.1.5）

表 2.7.6.4-8　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）（Safety Population）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)					RP2D, n (%)		Total, n (%)
Preferred Term	1.68 N = 3	2.23 N = 3	2.97 N = 6	3.95 N = 3	Phase 1 Total N = 15	Phase 2 4 mg N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53	Phase 1 + Phase 2 N = 65
Patients with at Least 1 Related AE	3	3	6	3	15 (100)	50 (100)	53 (100)	65 (100)
下痢 Diarrhoea	1	1	5	3	10 (67)	23 (46)	24 (45)	33 (51)
悪心 Nausea	1	1	3	3	8 (53)	24 (48)	25 (47)	32 (49)
疲労 Fatigue	1	2	1	1	5 (33)	26 (52)	28 (53)	31 (48)
嘔吐 Vomiting	1	0	4	3	8 (53)	15 (30)	15 (28)	23 (35)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	1	1	1	2	5 (33)	16 (32)	17 (32)	21 (32)
血小板減少症 Thrombocytopenia	0	0	2	2	4 (27)	15 (30)	15 (28)	19 (29)
不眠症 Insomnia	0	1	0	0	1 (7)	16 (32)	17 (32)	17 (26)
便秘 Constipation	1	1	1	0	3 (20)	13 (26)	14 (26)	16 (25)
好中球減少症 Neutropenia	1	1	0	0	2 (13)	14 (28)	15 (28)	16 (25)
浮動性めまい Dizziness	0	1	3	2	6 (40)	8 (16)	9 (17)	14 (22)
味覚異常 Dysgeusia	0	1	1	0	2 (13)	11 (22)	12 (23)	13 (20)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	2	1	1	4 (27)	9 (18)	11 (21)	13 (20)
貧血 Anaemia	1	0	1	2	4 (27)	7 (14)	7 (13)	11 (17)
筋痙縮 Muscle spasms	0	1	2	0	3 (20)	8 (16)	9 (17)	11 (17)
食欲減退 Decreased appetite	0	1	1	1	3 (20)	5 (10)	6 (11)	8 (12)
呼吸困難 Dyspnoea	1	0	0	0	1 (7)	7 (14)	7 (13)	8 (12)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	1	0	0	1 (7)	7 (14)	8 (15)	8 (12)
腹部膨満 Abdominal distension	0	1	1	0	2 (13)	5 (10)	6 (11)	7 (11)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	0	0	7 (14)	7 (13)	7 (11)

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-8）

表 2.7.6.4-8　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)					RP2D, n (%)		Total, n (%)
Preferred Term	1.68 N = 3	2.23 N = 3	2.97 N = 6	3.95 N = 3	Phase 1 Total N = 15	Phase 2 4 mg N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53	Phase 1 + Phase 2 N = 65
白血球減少症 Leukopenia	0	0	1	0	1 (7)	6 (12)	6 (11)	7 (11)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1	0	2	0	3 (20)	4 (8)	4 (8)	7 (11)
斑状皮疹 Rash macular	0	0	0	0	0	7 (14)	7 (13)	7 (11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	6 (12)	6 (11)	6 (9)
リンパ球減少症 Lymphopenia	0	0	2	1	3 (20)	3 (6)	3 (6)	6 (9)
体重増加 Weight increased	0	1	0	0	1 (7)	5 (10)	6 (11)	6 (9)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	0	0	1	1	2 (13)	3 (6)	3 (6)	5 (8)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	0	0	0	5 (10)	5 (9)	5 (8)
倦怠感 Malaise	0	0	0	0	0	5 (10)	5 (9)	5 (8)
四肢痛 Pain in extremity	0	0	1	0	1 (7)	4 (8)	4 (8)	5 (8)
錯感覚 Paraesthesia	0	0	0	1	1 (7)	4 (8)	4 (8)	5 (8)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	1	0	0	0	1 (7)	4 (8)	4 (8)	5 (8)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	2	1	3 (20)	2 (4)	2 (4)	5 (8)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	0	0	1	0	1 (7)	4 (8)	4 (8)	5 (8)
口内炎 Stomatitis	0	1	0	0	1 (7)	4 (8)	5 (9)	5 (8)
振戦 Tremor	0	0	0	0	0	5 (10)	5 (9)	5 (8)
腹痛 Abdominal pain	0	0	1	0	1 (7)	3 (6)	3 (6)	4 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	4 (8)	4 (8)	4 (6)

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-8）

表 2.7.6.4-8　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)					RP2D, n (%)		Total, n (%)
Preferred Term	1.68 N = 3	2.23 N = 3	2.97 N = 6	3.95 N = 3	Phase 1 Total N = 15	Phase 2 4 mg N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53	Phase 1 + Phase 2 N = 65
筋力低下 Muscular weakness	0	0	1	0	1 (7)	3 (6)	3 (6)	4 (6)
そう痒症 Pruritus	0	0	1	0	1 (7)	3 (6)	3 (6)	4 (6)
発疹 Rash	0	0	0	0	0	4 (8)	4 (8)	4 (6)
体重減少 Weight decreased	0	0	1	1	2 (13)	2 (4)	2 (4)	4 (6)
腹部不快感 Abdominal discomfort	0	2	0	0	2 (13)	1 (2)	3 (6)	3 (5)
不安 Anxiety	0	1	0	0	1 (7)	2 (4)	3 (6)	3 (5)
無力症 Asthenia	0	0	1	1	2 (13)	1 (2)	1 (2)	3 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	1	0	0	1 (7)	2 (4)	3 (6)	3 (5)
口内乾燥 Dry mouth	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
頭痛 Headache	0	1	0	0	1 (7)	2 (4)	3 (6)	3 (5)
高血糖 Hyperglycaemia	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
高血圧 Hypertension	0	1	2	0	3 (20)	0	1 (2)	3 (5)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
低マグネシウム血症 Hypomagnesaemia	0	0	0	1	1 (7)	2 (4)	2 (4)	3 (5)
易刺激性 Irritability	0	0	1	0	1 (7)	2 (4)	2 (4)	3 (5)

3/4

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-8）

表 2.7.6.4-8　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（5%以上：全 Grade）（Safety Population）（続き）

	Phase 1 Dose-Escalation Cohorts (mg/m^2), n (%)					RP2D, n (%)		Total, n (%)
Preferred Term	1.68 N = 3	2.23 N = 3	2.97 N = 6	3.95 N = 3	Phase 1 Total N = 15	Phase 2 4 mg N = 50	2.23 mg/m^2 + 4 mg N = 53	Phase 1 + Phase 2 N = 65
疼痛 Pain	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
発熱 Pyrexia	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
丘疹性皮疹 Rash papular	1	0	1	0	2 (13)	1 (2)	1 (2)	3 (5)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	3 (6)	3 (6)	3 (5)
霧視 Vision blurred	0	0	1	0	1 (7)	2 (4)	2 (4)	3 (5)

4/4

Abbreviations: AE = adverse event; RP2D = recommended phase 2 dose.

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table 12-8）

② Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 の有害事象は 65 例中 40 例（62%）に認められ、Grade 4 の有害事象は 7 例（11%）に認められた。主な Grade 3 の有害事象は、好中球減少症 9 例（14%）、下痢、疲労及び血小板減少症各 6 例（9%）であった。Grade 3 の末梢性ニューロパチーは 3.95 mg/m^2 コホートで 2 例（3%）に認められ、Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチーは第 2 相パートで 2 例（3%）に認められた。Grade 3 の発疹は 13 例に認められ、その内訳は、紅斑性皮疹及びそう痒性皮疹各 3 例（5%）、斑状丘疹状皮疹 2 例（3%）、蕁麻疹、膿疱性皮疹、丘疹状皮疹、斑状皮疹及び薬疹（モルヒネに関連したそう痒性皮疹）各 1 例（2%）であった。Grade 3 の血小板減少症を発現した 6 例及び Grade 4 の血小板減少症を発現した 2 例のうち、血小板輸血を必要とした患者はいなかったが、Grade 3 の血小板減少症を発現した 1 例（ 05-A* ）は赤血球輸血を受けた。Grade 3 の貧血を発現した 4 例のうち 3 例（ 05-B* 、 05-C* 、 05-D* ）は赤血球輸血を受けた。

Grade 4 の有害事象は比較的発現頻度が低く、主に一過性の血液学的事象又は PD による事象であった。主な Garde 4 の有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症が各 2 例（3%）であった。Grade 4 の血小板減少症を発現した 2 例ではいずれも血小板又は赤血球輸血は行われなかった。Grade 4 の末梢性ニューロパチー又は発疹は認められなかった。

Grade 3 の試験治療と関連性が否定できない有害事象は 65 例中 36 例（55%）に認められ、主な有害事象（10%以上）は好中球減少症 8 例（12%）であった。Grade 4 の試験治療と関連性が否定できない有害事象は 4 例（6%）に認められた。その内訳は好中球減少症及び血小板減少症が各 2 例（3%）であった。

③ 死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.4-9 に示した。本試験において、2013 年 3 月 8 日のデータベースロック時点で 2 件の死亡が認められた。1 例は試験治療と関連性が否定された心肺停止による死亡、もう 1 例は試験治療（すべての薬剤）との関連性が否定できないと判断された RS ウイルス肺炎による死亡であった。本剤との関連性が否定できないと判断された死亡の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-9　試験期間中の死亡（Safety Population）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	Date of Death	Cycle/Day	Preferred Term	Relation to Study Drugs
Phase 2 (4 mg)	05-E *	[redacted] F	WHITE	[redacted]	C4D19	RS ウイルス肺炎 Pneumonia respiratory syncytial viral	Related to the full regimen (lenalidomide, dexamethasone, and ixazomib)
Phase 2 (4 mg)	05-F *	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	[redacted]	C7D17	心肺停止 Cardio-respiratory arrest	Not related

Abbreviations: C = Cycle; D = Day; ID = identification (number).

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-11、Table 14.4.2.1、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4-10 に示した。重篤な有害事象は 28 例（43%）に認められ、試験治療 3 剤のいずれかとの関連性が否定できない重篤な有害事象は 14 例（22%）に認められた。主な試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は、悪心、嘔吐、下痢及び脱水で、各 2 例（3%）に認められた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
1.68 mg/m^2	05-D*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-12-20	※ 20[redacted]-01-20	C1D22	胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	DIS, CM, CP, HOS, DS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
1.68 mg/m^2	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-01-24	20[redacted]-01-25	C1D22	低血圧 Hypotension	DH, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
2.23 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-03-29	20[redacted]-04-05	C2D22	深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	DH, CM	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
2.23 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-06-11	20[redacted]-06-12	C5D6	発熱 Pyrexia	CM, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-09-25	20[redacted]-10-24	C7D56	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-06	20[redacted]-03-08	C24D29	低ナトリウム血症 Hyponatraemia	DD, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
2.23 mg/m^2	05-B*	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-07-19	20[redacted]-07-26	C4D28	心房細動 Atrial fibrillation	DD, CM, CP, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
2.97 mg/m^2	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-12-17	20[redacted]-12	C6D3	肺炎 Pneumonia	CM, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED

1/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
3.95 mg/m^2	05-A*	5[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]-07-03	2[redacted]-07	C1D13	斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	DH, CM, HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-03	2[redacted]-07-10	C1D13	起立性低血圧 Orthostatic hypotension	DH, CM, HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-03	2[redacted]-07-10	C1D13	悪心 Nausea	DH, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-03	2[redacted]-07-10	C1D13	嘔吐 Vomiting	DH, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-03	2[redacted]-07-10	C1D13	無力症 Asthenia	CP, HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-03	2[redacted]-07-13	C1D13	浮動性めまい Dizziness	DH, CP, HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-20	2[redacted]-07-24	C2D2	悪心 Nausea	DH, DIS, CM, HOS	R	1	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-20	2[redacted]-07-24	C2D2	嘔吐 Vomiting	DH, DIS, CM, HOS	R	1	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-20	2[redacted]-07-24	C2D2	下痢 Diarrhoea	DH, DIS, HOS	R	1	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-08-01	ONGOING	C2D14	悪心 Nausea	HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				2[redacted]-08-01	ONGOING	C2D14	嘔吐 Vomiting	HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

2/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
3.95 mg/m^2	05-A*	5[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-08-01	20[redacted]-09-09	C2D14	脱水 Dehydration	HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-09	ONGOING	C2D22	末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-08-16	ONGOING	C2D29	起立性低血圧 Orthostatic hypotension	HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-08-16	20[redacted]-08-16	C2D29	血液量減少症 Hypovolaemia	HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
3.95 mg/m^2	[redacted]	6[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-06-16	20[redacted]-06-19	C1D4	失神 Syncope	DR, DD, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	6[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-01-08	20[redacted]-01-11	C15D22	肺炎 Pneumonia	CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

3/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Phase 2 (4 mg)	05-E*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-12-14	ONGOING	C1D15	背部痛 Back pain	CM, CP, HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				20[redacted]-12-24	20[redacted]-12-30	C1D25	末梢性浮腫 Oedema peripheral	DR, CM, CP, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-01-09	20[redacted]-01-24	C2D12	下痢 Diarrhoea	DH, DR, CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-07	20[redacted]-03-10	C4D15	RS ウイルス肺炎 Pneumonia, respiratory syncytial viral	CM, CP, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-11	20[redacted]-03-11	C4D19	RS ウイルス肺炎 Pneumonia, respiratory syncytial viral	DIS, CP, HOS, DS	R	5	FATAL
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-05-17	20[redacted]-05-30	C6D24	肺炎 Pneumonia	DD, CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-03-30	20[redacted]-06-13	C5D5	憩室炎 Diverticulitis	DH, CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-03-30	20[redacted]-06-13	C5D5	腸管穿孔 Intestinal perforation	DH, DR, DD, CP, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-08-22	※20[redacted]-03-08	C8D3	腹部ヘルニア Abdominal hernia	CP, HOS	NR	1	RECOVERED/ RESOLVED

4/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-12-30	20[redacted]-12-31	C14D12	起立性低血圧 Orthostatic hypotension	HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-02-03	20[redacted]-02-04	C1D12	非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	DH, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-02-27	20[redacted]-03-01	C1D26	背部痛 Back pain	CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	20[redacted]-01-03	20[redacted]-01-08	C11D18	胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	CP, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-07-02	20[redacted]-07-10	C4D49	下痢 Diarrhoea	CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	05-C *	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-01-18	20[redacted]-01-23	C1D13	急性腎不全 Renal failure acute	DH, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-01-18	20[redacted]-01-23	C1D13	貧血 Anaemia	DH, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-01-18	20[redacted]-01-27	C1D13	疲労 Fatigue	DH, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-01-18	20[redacted]-01-27	C1D13	血小板減少症 Thrombocytopenia	DH, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-01-18	20[redacted]-02-03	C1D13	悪心 Nausea	DH, HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-14	20[redacted]-04-20	C4D16	無力症 Asthenia	DH, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-14	20[redacted]-04-27	C4D16	肺炎 Pneumonia	DH, CM, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED

5/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-12-09	※20[redacted]-01-19	C2D26	塞栓症 Embolism	DD, CM, CP, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	05-H*	[redacted] F	WHITE	20[redacted]-12-28	20[redacted]-12-29	C1D20	慢性腎不全 Renal failure chronic	DH, CP, HOS	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				20[redacted]-01-16	20[redacted]-01-27	C1D39	不安 Anxiety	HOS	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	05-G*	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-02-06	20[redacted]-02-17	C1D19	脱水 Dehydration	DD, CM, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-02-06	20[redacted]-02-17	C1D19	糞塊 Faecaloma	DD, CM, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-04-05	20[redacted]-04-18	C3D15	敗血症 Sepsis	DH, DR, CM, HOS	NR	4	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-07-03	20[redacted]-07-04	C4D20	脱水 Dehydration	DH, CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				20[redacted]-07-24	20[redacted]-07-26	C4D41	便秘 Constipation	CM, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-12-12	※20[redacted]-01-24	C1D8	背部痛 Back pain	DH, CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	20[redacted]-03-25	20[redacted]-03-27	C2D28	骨膿瘍 Bone abscess	DD, CM, CP, HOS, DS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED

6/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related
Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.
Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Phase 2 (4 mg)	05-F*	[redacted] F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2[redacted]-07-01	2[redacted]-07-03	C6D12	脱水 Dehydration	CM, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-08-01	2[redacted]-08-01	C7D15	閉塞性ヘルニア Hernia obstructive	CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-08-03	2[redacted]-08-03	C7D17	心肺停止 Cardio-respiratory arrest	DS	NR	5	FATAL
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-11-29	2[redacted]-11-30	C1D1	深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	CM, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	[redacted] M	WHITE	2[redacted]-02-11	2[redacted]-02-11	C1D17	狭心症 Angina pectoris	CP, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-02-11	2[redacted]-02-14	C1D17	低血圧 Hypotension	CM, CP, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-15	2[redacted]-05-17	C4D28	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	DD, CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-05-23	2[redacted]-05-26	C4D36	心房粗動 Atrial flutter	DD, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-07-29	2[redacted]-08-02	C6D40	呼吸困難 Dyspnoea	CP, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-11-07	2[redacted]-11-08	C9D29	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	DD, CM, CP, HOS	NR	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-12-31	2[redacted]-12-31	C11D20	四肢外傷性切断 Limb traumatic amputation	CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

表 2.7.6.4-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Cohort	Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Preferred Term	Action Taken	Treatment Related	Intensity	Outcome
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	6[redacted] F	WHITE	2[redacted]-01-21	2[redacted]-01-23	C2D16	肺炎 Pneumonia	CM, CP, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-01-23	2[redacted]-01-26	C2D18	非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-02-05	2[redacted]-02-27	C3D4	末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	DH, CM, CP, HOS	R	2	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-02-28	ONGOING	C3D27	末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy	DH, CM, CP, HOS	R	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				2[redacted]-03-03	2[redacted]-03-10	C3D31	嘔吐 Vomiting	CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
				2[redacted]-04-21	2[redacted]-04-24	C4D27	嘔吐 Vomiting	CM, HOS	R	3	RECOVERED/ RESOLVED
Phase 2 (4 mg)	[redacted]	8[redacted] F	WHITE	2[redacted]-02-09	2[redacted]-02-13	C1D17	脱水 Dehydration	CM, CP, HOS	NR	3	RECOVERED/ RESOLVED
				2[redacted]-03-01	ONGOING	C2D10	術後創感染 Postoperative wound infection	DH, CM, CP, HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
				2[redacted]-03-23	ONGOING	C2D32	うっ血性心不全 Cardiac failure congestive	DIS, CM, CP, HOS	NR	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

8/8

Abbreviations: C = cycle; CM = concomitant medication administered; CP = concomitant procedure performed; D = day; DD = dose delayed; DH = dose held; DIS = drug (or dose) discontinued permanently; DR = dose reduced; DS = discontinued from study; HOS = patient hospitalized; ID = identification (number); NR = not related; R = related

Adverse events were coded using MedDRA version 16.0.

Source：C16005 試験（Table12-12、Table 14.4.2.2、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

⑤ 試験治療の変更に至った有害事象

試験治療の変更（減量、延期及び中止）に至った有害事象は49例（75%）に認められた。主な試験治療の変更に至った有害事象（5%以上）は、疲労9例（14%）、下痢6例（9%）、末梢性ニューロパチー、上気道感染及び嘔吐各5例（8%）、血中クレアチニン増加、紅斑性皮疹、不眠症、悪心及び体重増加各4例（6%）、腹部膨満、倦怠感、好中球減少症、そう痒性皮疹及び血小板減少症各3例（5%）であった。

試験治療の中止に至った有害事象は5例（8%）に7件認められた。試験治療の中止に至った有害事象は、骨髄癆、RSウイルス肺炎、心肺停止、胃腸出血、健忘、末梢性感覚ニューロパチー及び安静時振戦（各1例）であった。健忘、末梢性感覚ニューロパチー及び安静時振戦は同一症例に発現した。胃腸出血以外の事象は第2相パートで発現した。胃腸出血及び心肺停止は試験治療との関連性は否定された。

⑥ DLT及びMTD

本剤の1.68及び2.23 mg/m^{2}コホートの3例、2.97 mg/m^{2}コホートに最初に組み入れられた3例ではいずれもサイクル1でのDLTは認められなかったが、3.95 mg/m^{2}コホートに組み入れられた3例中3例でサイクル1においてDLTが認められた。内訳は、悪心（Grade 2）及び嘔吐（Grade 2）の1例、嘔吐（Grade 3）、失神（Grade 3）、悪心（Grade 3）及び末梢性ニューロパチー（Grade 2）の1例、浮動性めまい（Grade 2）、悪心（Grade 3）、起立性低血圧（Grade 2）及び嘔吐（Grade 3）の1例であった。

3.95 mg/m^{2}コホートで3例にDLTが認められたことから、2.97 mg/m^{2}コホートに更に3例を追加した結果、サイクル1において1例に蕁麻疹（Grade 3）が認められた。2.97 mg/m^{2}コホートでDLTの発現が6例中1例以下であったことから、用量漸増規定に従い2.97 mg/m^{2}をMTDと決定した。

⑦ 臨床的に重要な有害事象

貧血は65例中15例（23%）に認められ、このうち4例（6%）はGrade 3の事象であった。好中球減少症は18例（28%）に認められ、このうち9例（14%）はGrade 3、2例（3%、いずれも第2相パート）はGrade 4の事象であった。血小板減少症は21例（32%）に認められ、大多数（19例、29%）が試験治療との関連性が否定されなかった。6例（9%）はGrade 3、2例（3%）はGrade 4の事象であった。Grade 4の血小板減少症を発現した2例はいずれも一過性であり、血小板輸血を必要としなかった。

⑧ 臨床検査

血液学的検査値において、ベースライン時がGrade 0、1又は2であったが、Grade 3へ推移した患者の割合は血小板では65例中9例（14%）、ヘモグロビンでは61例中5例（8%）、リンパ球では64例中25例（39%）、好中球では65例中17例（26%）、白血球では65例中8例（12%）であった。ベースライン時がGrade 0、1又は2であったが、Grade 4へ推移した患者の割合は、血液学的検査項目すべてにおいて3%以下であった。

⑨ バイタルサイン、体重及び ECOG performance status

データカットオフ時点までにバイタルサイン、体重又は BSA の変化に傾向は認められなかった。

ECOG performance status については、ほとんどの患者でベースライン時からの変化は認められなかった。ベースライン後のスコアが 0 から 1 へ推移した患者は 26 例中 6 例（23%）、1 から 2 へ推移した患者は 29 例中 3 例（10%）、2 から 3 へ推移した患者は 3 例中 1 例（33%）であった。

⑩ 12 誘導心電図

データカットオフ時点までにベースライン後の 12 誘導心電図結果に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

⑪ FACT/GOG Ntx 質問票による神経毒性評価

FACT/GOG Ntx 質問票の 11 項目による集計の結果、第 2 相パートの患者でスコアの中央値はベースライン時で 39.5 点（範囲：28.0～44.0 点）、試験終了時で 40.5 点（範囲：11.0～44.0 点）であった（注：高値ほど神経症状の改善が認められることを示し、44.0 点が最高値である）。

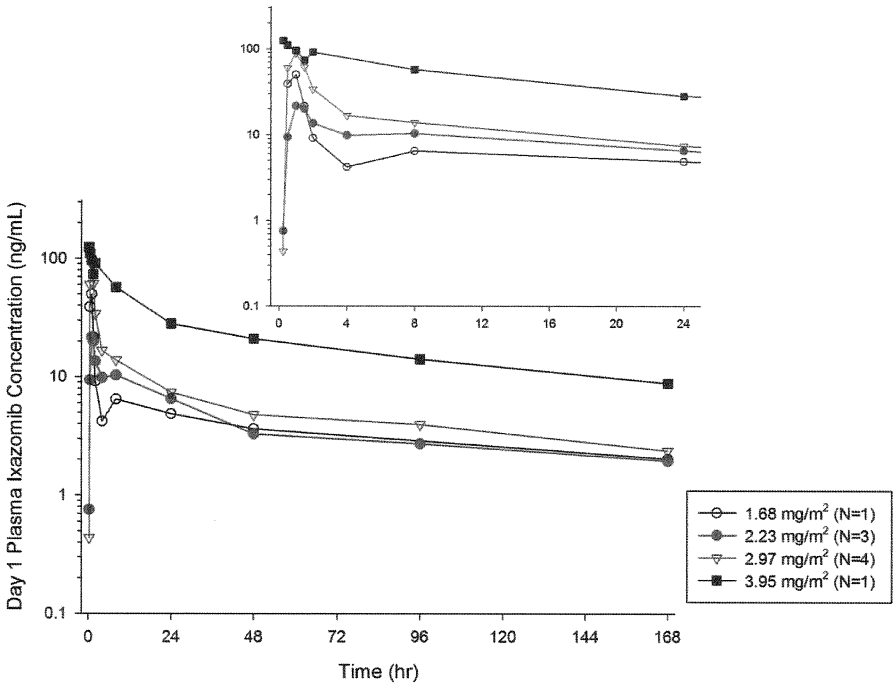
末梢性ニューロパチー又は末梢性感覚ニューロパチーが認められた 28 例の患者において、FACT/GOG Ntx 質問票による神経毒性評価に一定の傾向は見られなかった。事象発現時、28 例中 12 例はほとんど変化が見られなかった（スコアの不変、わずかに増加又は 2 点以下の減少）。9 例では 3～5 点の減少、7 例では 6 点以上の減少が認められた。感覚サブスケールにおける反応は神経毒性サブスケールと類似しており、2 例で 10 点以上の減少が認められた。

5）薬物動態

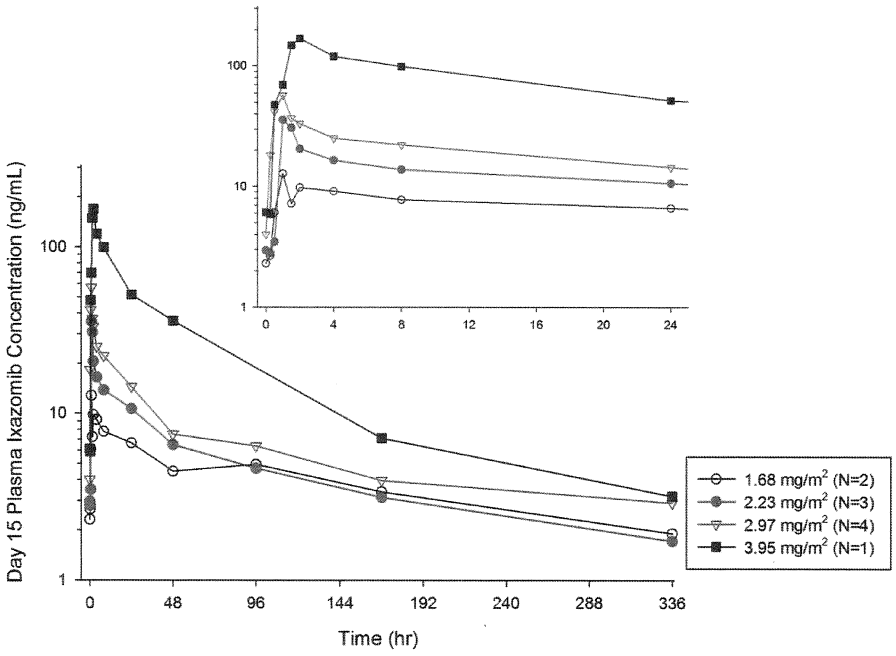
本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度—時間プロファイルを図 2.7.6.4-1 に、血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-11 に示した。

本剤を LenDex と併用で経口投与後、イキサゾミブは速やかに吸収され、投与 1 及び 15 日目における T_{max} の中央値は約 1 時間であった。RP2D の 2.23 mg/m^2 で投与された 3 例の C_{max} の幾何平均値（CV）は、1 日目は 22.3 ng/mL（52）、15 日目は 31.4 ng/mL（82）であった。本コホートでの 1 日目の $AUC_{0\text{-}168}$ の幾何平均値（CV）は 588 ng/mL * hr（54）であり、15 日目には 1080 ng/mL * hr（10）に増加した。MTD である 2.97 mg/m^2 のコホートでは、投与比よりも高い血漿中曝露量が認められた。15 日目での終末相消失半減期の範囲は 84.7～252 時間（3.5～10.5 日）であった。薬物動態解析が可能であった全患者での $AUC_{0\text{-}168}$ に基づく蓄積率の幾何平均（CV）は 1.88（33）であり、本剤の投与間隔（週 1 回）と算出された $t_{1/2}$ から概ね妥当と考えられる比であった。

Day 1



Day 15



Source：C16005 試験（Figure 11-1、Figure 11-2）
右上に挿入したグラフは、1 日目の投与後 24 時間までの平均血漿中濃度を示したものである。

図 2.7.6.4-1　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（Log-Linear Scale）（PK Analysis Population）

表 2.7.6.4-11　本剤週 1 回経口投与後のイキサゾミブの血漿中薬物動態パラメータ〔幾何平均（CV）〕（PK Analysis Population）

Parameter	Ixazomib Dose (mg/m^2)			
	1.68	2.23	2.97	3.95
Day 1				
N	1	3	4	1
T_{max} (hr)[a]	(1.02)	1.52 (1-8)	1.06 (0.5-1.08)	(0.25)
C_{max} (ng/mL)	(49.8)	22.3 (52)	94.8 (34)	(124)
AUC_{0-168} (hr*ng/mL)	(603)	588 (54)	923 (17)	(3550)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	(13.8)	6.10 (49)	17.0 (44)	(13.8)
DN AUC_{0-168} (hr*ng/mL/mg)	(168)	161 (61)	166 (17)	(394)
Day 15				
N	2	3	4[b]	1
T_{max} (hr)[a]	(1.05, 7.28)	1 (0.983-2.03)	1.02 (1-2.02)	(2)
C_{max} (ng/mL)	(6.76, 21.3)	31.4 (82)	53.5 (39)	(169)
AUC_{0-168} (hr*ng/mL)	(749, 930)	1080 (10)	1830 (14)	(5240)
DN C_{max} (ng/mL/mg)	(1.93, 5.92)	8.57 (74)	9.62 (50)	(20.6)
DN AUC_{0-168} (hr*ng/mL/mg)	(214, 258)	296 (16)	341 (10)	(639)
$t_{1/2}$ (hr)	(205, 216)	157 (20)	178 (28)	(84.7)
Accumulation Ratio	(1.54)	1.85 (42)	2.05 (31)	-

Abbreviations: AUC_{0-168} = area under the plasma ixazomib concentration-time curve from time 0 to 168 hours post-dose; C_{max} = maximum observed plasma concentration; DN = dose normalized; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life of the terminal disposition phase; T_{max} = first time of C_{max}.

Individual values are reported if N < 3.

a　Median and range.

b　N = 3 for AUC_{0-168}, DN AUC_{0-168}, and for the accumulation ratio.

Source：C16005 試験（Table 11-2）

（3）結論

NDMM 患者を対象とし本剤を LenDex と併用で週 1 回経口投与した場合の MTD を 2.97 mg/m^2 と決定した。本用量にて治験責任医師により評価された奏効及び M 蛋白の減少は、本剤を LenDex と併用した場合の臨床効果を示唆するものであった。治験責任医師の評価に基づく PR 以上の奏効が 92%で認められた。また血清中 M 蛋白、尿中 M 蛋白又は FLC の 50%を超える減少が 94%で認められた。奏効の持続性は更にこれらの奏効におけるベネフィットを支持するものである。

本試験で得られた安全性プロファイルから、LenDex と併用で本剤を週 1 回経口投与した場合に認められた有害事象は、概ね可逆的であり、減量及び支持療法により管理可能であることが示唆された。本剤に対する理解、また必要に応じて安全性プロファイルに関するより詳細な理解は、複数の試験の併合データ及び計画されている無作為化臨床試験により深まると考えられる。本試験で得られた所見は、実施中の臨床試験を支持するものである。

2.7.6.5 国際共同第 3 相試験（C16010 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： ・RRMM 患者を対象として、本剤を LenDex に併用した場合、LenDex と比較して PFS が延長するか検討する。 重要な副次目的： ・本剤を LenDex に併用した場合、LenDex と比較して OS が延長するか検討する。 ・本剤を LenDex に併用した場合、LenDex と比較して 17 番染色体欠失〔del(17)〕を有する高リスク患者の OS が延長するか検討する。 その他の副次目的： ・PR、VGPR 及び CR を含む全奏効率を評価する。 ・VGPR 以上（CR + VGPR）の奏効率を評価する。 ・奏効期間を評価する。 ・無増悪期間を評価する。 ・本剤を LenDex と併用した場合の安全性を検討する。 ・Brief Pain Inventory-Short Form（BPI-SF）及び鎮痛剤の使用状況に基づき疼痛緩和率を求める。 ・Patient-reported outcome 質問票である European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ-C30）及び MY-20 モジュールを用いて全般的健康状態、機能及び症状の変化を評価する。 ・t(4;14)、t(14;16)、amp(1q21)、del(13)又は del(17)等の染色体異常を有する細胞遺伝学的に高リスクの患者集団の PFS 及び OS を検討する。 ・血液検体を用いて本剤治療に対する反応性又は抵抗性とプロテアソーム及び NFκB 関連遺伝子（PSMB1 及び TRAF-3 等）との関連性を検討する。 ・母集団薬物動態解析のための薬物動態データを収集する。
試験デザイン	本試験は、標準治療として LenDex が投与される RRMM 患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験である。多発性骨髄腫の診断が確定しており、1～3 レジメンの前治療を受けたことがあり、他の適格性基準を満たす成人男女を対象とした。 スクリーニング期間終了後、適格患者は、LenDex に本剤を併用する群（本剤群）とプラセボを併用する群（プラセボ群）のいずれかに 1：1 の割合で二重盲検下にてランダム化された。層別因子は前治療数（1 vs 2 又は 3）、PI 投与歴（既投与 vs 未投与）、スクリーニング時の ISS（stage 1 又は 2 vs stage 3）とした。 28 日間を 1 サイクルとした 1、8、15 日目に本剤 4 mg 又はプラセボを、1～21 日目にレナリドミド（25 mg）を、1、8、15、22 日目にデキサメタゾン（40 mg）を投与した。PD 又は忍容不能な毒性の発現まで投与を継続した。毒性に基づいて用量変更を行うこととした。CrCL 値が 60 mL/min 以下（又は 50 mL/min 以下、各国のレナリドミドの添付文書又は実施医療機関の基準に基づく）の患者は、レナリドミドを 10 mg として 28 日間を 1 サイクルとした 1～21 日目に 1 日 1 回投与することとし、治療に反応を示さず、忍容性を示す場合には、2 サイクル終了後以降はレナリドミドを 15 mg 1 日 1 回まで増量することを可能とした。腎機能が正常〔CrCL 値が 60 mL/min を超える（又は 50 mL/min を超える、各国のレナリドミドの添付文書又は実施医療機関の基準に基づく）〕になり、患者がこの治療に忍容性を示す場合は、レナリドミドを 25 mg 1 日 1 回に増量することを可能とした。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	患者は本試験への参加期間中、最初の 3 サイクルは 1 サイクルにつき 2 回、残りの治験薬投与期間は 1 サイクルにつき 1 回、PFS（4 週間ごと）及び OS（12 週間ごと）の追跡調査期間中（該当する場合）は定期的に来院することとした。 独立評価委員会（IRC）は全症例の奏効及び PD を評価した。奏効は、IMWG の基準に従って、全患者について PD まで 4 週間ごとに評価した。PD 後の生存について患者全員を追跡し、死亡又は試験終了まで 12 週間ごとに患者に連絡した。試験の概略図を図 2.7.6.5-1 に示した。
試験の種類	第 3 相試験
対象	選択基準 以下の基準を全て満たす患者を対象とする。 1. 18 歳以上の男女 2. 登録時又は初回診断時の標準的な基準に従って、多発性骨髄腫と診断された患者 3. 以下の 3 つの測定値のうち 1 つ以上によって定義される測定可能病変を有する患者 ・血清中 M 蛋白：1 g/dL 以上（10 g/L 以上） ・尿中 M 蛋白：24 時間蓄尿で 200 mg 以上 ・FLC 測定：FLC 濃度比が異常な場合、10 mg/dL 以上（100 mg/L 以上） 4. 1～3 レジメンの前治療を受けたことがある RRMM 患者 この患者集団には以下の 3 つのカテゴリーの患者が含まれる。 ・いずれかの前治療後に再発したが、不応性となっていない患者 ・全ての前治療に不応性となった患者（過去に受けたいずれの治療も奏効しなかった患者） ・少なくとも 1 レジメンの治療を受けた後に再発し、かつ少なくとも 1 レジメンの治療に不応性となった患者。本試験では、難治性の多発性骨髄腫を所定の治療法の投与期間中又は最終投与後 60 日以内の PD と定義する。 5. 以下の臨床検査値の基準を満たす患者 ・好中球数 1,000/mm^3 以上、血小板数 75,000/mm^3 以上。ランダム化前 3 日間は適格性基準を満たすことを目的とした血小板輸血を禁止する。 ・総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以下 ・ALT 及び AST：ULN の 3 倍以下 ・CrCL 値 30 mL/min 以上 6. ECOG performance status が 0、1 又は 2 7. 過去に同種移植を受けている場合、活動性の移植片対宿主反応ではない患者 8. 治験実施計画書で定めた避妊に関する条件を満たす患者 9. 血栓予防の標準治療として、公表論文又は各実施医療機関のガイドラインに基づき、アスピリン（81～325 mg）を 1 日 1 回併用投与可能な患者（アスピリンアレルギーがある場合にはエノキサパリン 40 mg 皮下投与〔又は同等のもの〕） 10. 治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解した上で、自由意思で文書による同意が得られる患者 11. 治験の来院スケジュール及び他の治験実施計画書の要件に従うことができ、その意思がある患者 除外基準 以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。 1. レナリドミド又は PI をベースとしたいずれかの治療レジメンに不応性であった患者（サリドマイドをベースとした療法に不応性であった患者は適格とする。） 2. 授乳中又は妊娠中の女性 3. 前治療からの十分な間隔にもかかわらず、過去に受けた化学療法の有害事象（脱毛は除く）から完全に回復（Grade 1 以下の毒性）していない患者 4. ランダム化前 14 日以内に大手術を受けた患者 5. ランダム化前 14 日以内に放射線療法を受けた患者 6. 中枢神経系浸潤が認められる患者 7. ランダム化前 14 日以内に抗生物質の全身性投与を要する感染症又は他の重篤な感染症を発症した患者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
対象（続き）	8. ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS（多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白血症、皮膚変化）症候群、形質細胞性白血病、原発性アミロイドーシス、骨髄異形成症候群、又は骨髄増殖症候群の診断を受けた患者 9. 過去 6 ヵ月以内にコントロール不良の高血圧、コントロール不良の心不整脈、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症又は心筋梗塞など、コントロール不良の心血管の病態を併発している患者 10. 本試験のランダム化前 14 日以内に強力な CYP1A2 阻害剤（フルボキサミン、エノキサシン、シプロフロキサシン）、強力な CYP3A 阻害剤（クラリスロマイシン、テリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ポサコナゾール）又は強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファペンチン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）の全身投与を受けたか、イチョウ葉又はセントジョーンズワートを使用した患者 11. 活動性全身感染、活動性 B 型肝炎ウイルス感染又は活動性 C 型肝炎ウイルス感染が認められる患者、又はヒト免疫不全ウイルス陽性が認められる患者 12. 治験責任医師又は治験分担医師が、本治験の参加に不適格、又は試験治療の安全性及び毒性の適切な評価に著しい妨げになると判断した全身疾患又は重度な合併症を有する患者（例：痛みを伴う Grade 1 の末梢性ニューロパチー、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー） 13. 治験要件の遵守を制限する精神疾患・社会的状況を有する患者 14. 試験治療、その類似体、又はこれらに含まれる添加剤に対して過敏症を有する患者 15. 経口薬を嚥下できない患者、投与の要件に従うことができないか、その意思のない患者、又は試験治療の経口吸収又は忍容性の妨げになるおそれのある胃腸疾患のある患者 16. ランダム化前 2 年以内に他の悪性腫瘍と診断されたか、又はそれに対する治療を受けた患者、又は過去に別の悪性腫瘍と診断され、残存腫瘍が認められる患者。 ただし、非黒色腫皮膚癌又は上皮内癌（タイプは問わない）を有する場合は、完全に摘出されていれば除外とはしない。
計画被験者数	患者約 703 例を本試験に登録する。 ［設定根拠］ この患者数は、OS を検証するため 80%の検出力を確保して算出したものであり、PFS を検証するための検出力も十分にある。3 回の中間解析と最終解析を計画した。 ハザード比 0.77（OS 中央値は対照群 30 ヵ月、本剤群 39 ヵ月）とした場合、必要な死亡イベント数は 486 件（検出力 80%、両側有意水準 0.05）となった。平均登録率が最初の 6 ヵ月間は約 13 例/月、その後は約 45 例/月で、35 ヵ月目の時点で脱落率が約 10%とすると、約 703 例の患者が 1：1 の割合で 2 つの試験群にランダム化される必要があった。OS の最終解析の実施時期は、最初の患者の登録から約 80 ヵ月後（20 ヵ月間のランダム化期間と、さらに最後の患者の登録から 60 ヵ月間の追跡調査期間を含む）になる見込みであった。死亡イベント数が 486 件で、観察されたハザード比が 0.833（例：OS 中央値は対照群 30 ヵ月、本剤群 36 ヵ月、20%の改善）の場合、最終解析で統計学的に有意とすることができる。 ハザード比を 0.728（PFS 中央値は対照群 15 ヵ月、本剤群 20.6 ヵ月）と仮定した場合、PFS の最終解析である 2 回目の中間解析で 365 件の PFS イベントが必要となった（検出力 85%、両側有意水準 0.05）。1 回目の中間解析は約 262 件の PFS イベントが発生した時点で実施することとした。これは、統計学的検定においては PFS の 1 回目の解析となる。O'Brien-Fleming の棄却域に基づき、PFS の 1 回目及び 2 回目の中間解析では 1 回目の中間解析時点での PFS イベント数が正確に 262 件の場合、有意水準はそれぞれ 0.0163、0.0337 となる。これに対応して、1 回目及び 2 回目の中間解析で観察された p 値が 0.0163 及び 0.0451 未満であれば、PFS の検定は統計学的に有意とすることとした。各中間解析の棄却域は、観測された PFS イベント数に基づいて O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（Lan-DeMets の方法）を用いて定められた。患者を最初の 6 ヵ月間は約 13 例/月、その後は約 45 例/月登録し、30 ヵ月の追跡調査期間における脱落率が約 10%とすると、PFS イベントが 262 件となるのは最初の被験者の登録から約 24.5 ヵ月、約 703 例が登録された時点になる見込みであった。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
投与方法・投与量及び投与期間	28 日サイクルの 1、8、15 日目に本剤 4 mg 又はプラセボ、1～21 日目にレナリドミド 25 mg、1、8、15、22 日目にデキサメタゾン 40 mg を経口投与した。 PD 又は忍容不能な毒性が発現するまで投与を継続することとした。
評価項目及びその評価基準	［主要評価項目］ ・PFS：ランダム化された日から、IRC が中央検査機関の結果に基づき IMWG 基準に従って評価した PD が初めて認められた日又は死亡（死因は問わない）のうち早い方までの期間 ［重要な副次評価項目］ ・OS：ランダム化された日から死亡日までの期間 ・del(17)を有する高リスク患者の OS ［その他の副次評価項目］ ・全奏効率（CR + VGPR + PR） ・VGPR 以上（CR + VGPR）の割合 ・奏効期間：初めて奏効が確認された日から初めて PD が確認された日までの期間 ・無増悪期間：ランダム化された日から初めて PD が確認された日までの期間 ・ECOG performance status、有害事象、重篤な有害事象及び臨床検査値 ・疼痛緩和率：BPI-SF 及び鎮痛剤の使用状況により判定した疼痛緩和が得られた患者の割合 ・全般的健康尺度、機能、及び EORTC QLQ-C30 及び MY-20 の症状により測定したベースラインからベースライン後の各評価時点までの全般的健康状態の変化の比較 ・del(13)、del(17)、amp(1q21)、t(4;14)又は t(14;16)を有する高リスク集団の OS 及び PFS ・本剤治療に対する反応性又は抵抗性とプロテアソーム及び NFκB 関連遺伝子（PSMB1 及び TRAF-3 等）との関係 ・将来の母集団薬物動態解析のための血漿中濃度時間データ
解析方法	本試験では 3 回の中間解析及び最終解析を計画した。1 回目の中間解析は、約 262 件の PFS イベントが発生した時点で実施することとした。これは、統計学的検定においては PFS の 1 回目の中間解析となる。主要評価項目及び重要な副次評価項目には、閉手順による逐次検定を用いて、第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 で制御することとした。すなわち、1 回目又は 2 回目（最初に有意性を示した方）の解析で O'Brien-Fleming 型の α 消費関数（Lan-DeMets 法）に基づき PFS が有意となった場合にのみ、その α 消費関数に基づいて OS の検定を行うこととした。 層別ログランク検定を用いて、2 つの投与群の PFS 及び OS を比較した。さらに、調整しない層別 Cox モデルにより、層別因子を用いて治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を算出した。投与群ごとに Kaplan-Meier 生存曲線及び Kaplan-Meier 中央値（算出可能な場合）と両側 95%信頼区間も算出した。 その他の全ての解析では多重性の調整は行わなかった。 その他の有効性パラメータ（全奏効率、奏効期間、奏効までの期間、無増悪期間）について要約した。要約された表は投与群ごとに作成し、連続データは例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を算出し、カテゴリカルデータはカテゴリーごとの例数と割合を算出した。Time-to-event データは Kaplan-Meier 生存曲線を作成し、25、50、75 パーセンタイルとその両側 95%信頼区間を算出した。 安全性は、有害事象の発現率、重症度及び種類、身体検査、心電図、バイタルサイン及び臨床検査値に基づき評価した。
医療機関数	147 施設（26 ヵ国）、日本で症例登録されたのは 19 施設
試験期間	2012 年 8 月 28 日～2015 年 7 月 12 日 1 回目の中間解析（総括報告書初版）のデータカットオフ日は 2014 年 10 月 30 日、2 回目の中間解析（総括報告書補遺 1）のデータカットオフ日は 2015 年 7 月 12 日である。

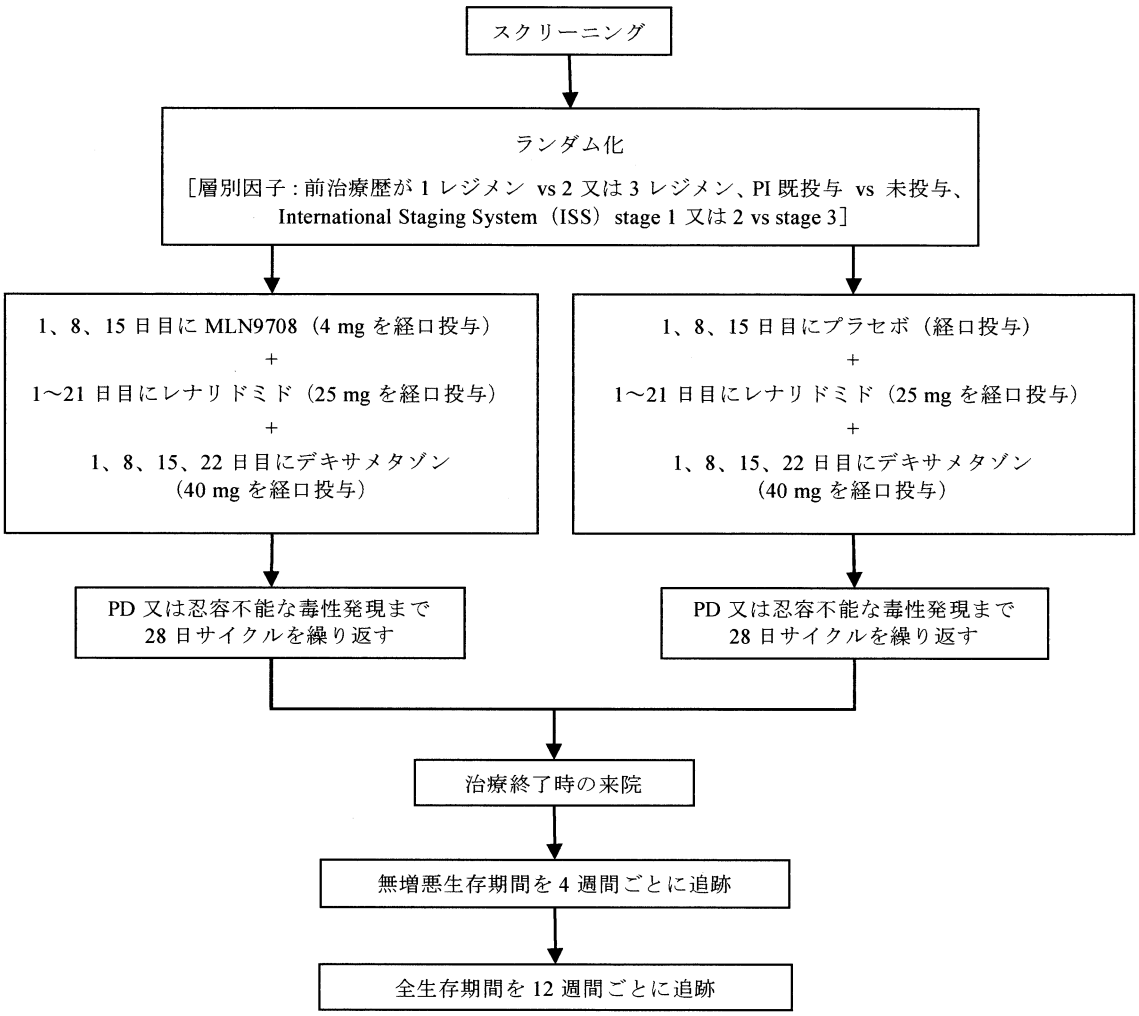


図 2.7.6.5-1　C16010 試験の概略図

（2）試験成績（1 回目の中間解析）

本項では、1 回目の中間解析の成績を記載し、2 回目の中間解析の成績については 2.7.6.5（3）項に記載した。主要評価項目である PFS については、286 件のイベントに基づく 1 回目の中間解析の結果、あらかじめ規定した O'Brien-Fleming 型の棄却限界値を超える結果が得られ、本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意性が示されたことから、治験実施計画書に従って、これが統計学的検定を目的とする PFS の最終解析となり、2 回目の中間解析では PFS の non-inferential analysis を実施した。

1）患者の内訳（1 回目の中間解析）

26 ヵ国で 722 例がランダム化された。地域別では、欧州で 483 例（67%）、アジア太平洋（APAC）地域で 143 例（20%）、北米で 96 例（13%）が登録された。なお、日本においては 41 例（6%）が登録された。投与群別の登録例数は、全ての地域及び国で均衡を保っていた。

1 回目の中間解析のデータカットオフ時点の患者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。

360 例が本剤群に、362 例がプラセボ群に割り付けられ、この 722 例を intent-to-treat（ITT）population とした。387 例〔本剤群：199 例（55%）、プラセボ群：188 例（52%）〕が試験治療を継続しており、335 例〔本剤群：161 例（45%）、プラセボ群：174 例（48%）〕が試験治療を中止していた。試験治療の中止に至った主な理由は、PD〔本剤群：84 例（23%）、プラセボ群：106 例（29%）〕及び有害事象〔本剤群：46 例（13%）、プラセボ群：39 例（11%）〕であった。PD 以外の理由で試験治療を中止した患者には、PD が確認された日まで PFS の追跡調査を継続することとし、試験治療を中止した 335 例中 66 例が PFS の追跡調査の対象となった。PD 後には OS の追跡調査を継続し、235 例が OS の追跡調査の対象となった。

本剤群の 2 例は試験治療を一度も受けなかったため、safety population から除外した。プラセボ群の 2 例は本剤群用のキットが誤って配付され、治療期間中に 1 又は 2 サイクルにわたり本剤を投与されたため、本剤群の safety population に含めた。したがって、1 回目の中間解析における safety population は各群 360 例であった。

表 2.7.6.5-2　患者の内訳（1 回目の中間解析）

Parameter	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Total
Intent-to-treat (ITT) population[a]	362 (100)	360 (100)	722 (100)
Safety population[b]	360 (99)[c]	360 (100)[c]	720 (100)
Per Protocol (PP) population[d]	353 (98)	348 (97)	701 (97)
Response-Evaluable population[e]	345 (95)	345 (96)	690 (96)
Discontinued study treatment	174 (48)	161 (45)	335 (46)
Primary reason off study treatment			
Adverse event	39 (11)	46 (13)	85 (12)
Withdrawal by patient	11 (3)	9 (3)	20 (3)
Protocol violation	1 (<1)	0	1 (<1)
Lost to follow-up	0	2 (<1)	2 (<1)
Progressive disease	106 (29)	84 (23)	190 (26)
Other	17 (5)	20 (6)	37 (5)
Ongoing on treatment	188 (52)	199 (55)	387 (54)
Participated in PFS follow-up			
Yes	29 (8)	37 (10)	66 (9)
No	145 (40)	124 (34)	269 (37)
Participated in OS follow-up	124 (34)	111 (31)	235 (33)
Reason for end of study	6 (2)	6 (2)	12 (2)
Withdrawal by patient	4 (1)	4 (1)	8 (1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)
Other	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)

Source: C16010 試験　総括報告書（Table 10.b）

Abbreviations: OS=overall survival; PFS=progression-free survival

a The ITT population was defined as all randomized patients.

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

c Two placebo regimen patients who erroneously received ixazomib regimen kits at some cycles during treatment (10-00* and 10-PP*) were excluded from the Safety population of the placebo regimen and included in Safety population of the ixazomib regimen. Two patients in the ixazomib regimen were never dosed with any study drug (10-MM* and 10-NN*) and were excluded from the ixazomib regimen Safety population.

d The PP population was defined as ITT patients who did not violate terms of the protocol in a way that would affect the study outcome significantly, as determined by the medical monitor, who was blinded to study drug assignment.

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2）患者背景

患者背景（ITT population）を表 2.7.6.5-3 に示した。

人口統計学的特性は投与群間で偏りはなかった。年齢の中央値は 66 歳（範囲：30～91 歳）で、65 歳以下が 48%、65～75 歳が 37%、75 歳超が 15%であった。男性が 57%であり、白人が 85%、アジア人が 9%、黒人が 2%であった。

層別因子では、前治療歴の数は 1 ラインが 59%、2 又は 3 ラインが 41%で、PI の投与歴を有している患者が 70%、スクリーニング時の ISS stage が 1 又は 2 の患者が 88%であった。多発性骨髄腫の初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 42.8 ヵ月（範囲：3～306 ヵ月）であった。

前治療については、全体の 70%に PI の投与歴があり、55%に IMiD の投与歴があった。主な前治療で使用されたレジメンは、ステロイド剤を含むものが 98%で、過半数にメルファラン（81%、そのうち 57%は造血幹細胞移植）又はボルテゾミブ（69%）が含まれていた。前治療の最終投与から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 14.0 ヵ月であった。前治療の PD から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 2.3 ヵ月であった。

ベースライン時の疾患特性は投与群間で偏りはなかった。ベースライン時の多発性骨髄腫の亜型で最も多かったものは IgG 型（55%）で、IgA 型は 17%（本剤群：21%、プラセボ群：13%）であった。高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)、t(4;14)又は t(14;16)〕が、137 例〔本剤群：75 例（21%）、プラセボ群 62 例（17%）〕に認められた。これら高リスク患者のうち 97%では、中央検査機関による細胞遺伝学的検査の結果を使用したが、3%では実施医療機関の検査室による細胞遺伝学的検査の結果を使用した。69 例（10%）が del(17)を単独又は t(4;14)若しくは t(14;16)とともに有しており、61 例（8%）が t(4;14)を単独で、7 例（1%）が t(14;16)を単独で有していた。

表 2.7.6.5-3　患者背景（ITT population）

Parameter	Placebo+LenDex N=362	Ixazomib+LenDex N=360	Total N=722
Age (years)			
Mean (std dev)	65.8 (9.70)	65.5 (9.13)	65.7 (9.41)
Median	66.0	66.0	66.0
Minimum, maximum	30, 89	38, 91	30, 91
Age Categories (years), n (%)			
≤65	176 (49)	168 (47)	344 (48)
>65-≤75	125 (35)	145 (40)	270 (37)
>75	61 (17)	47 (13)	108 (15)
Sex, n (%)			
Male	202 (56)	207 (58)	409 (57)
Female	160 (44)	153 (43)	313 (43)
Race, n (%)			
White	301 (83)	310 (86)	611 (85)
Black or African American	6 (2)	7 (2)	13 (2)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
Asian[a]	34 (9)	30 (8)	64 (9)
American Indian/Alaska native	[redacted]	[redacted]	1 (<1)
Other	[redacted]	[redacted]	7 (<1)
Not reported	15 (4)	7 (2)	22 (3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	12 (3)	9 (3)	21 (3)
Not Hispanic or Latino	333 (93)	339 (95)	672 (94)
Not reported	15 (4)	10 (3)	25 (3)
Missing	2	2	4
Stratification factors:			
Lines of prior therapy			
1	213 (59)	212 (59)	425 (59)
2 or 3	149 (41)	148 (41)	297 (41)
Proteasome inhibitor			
Exposed	253 (70)	250 (69)	503 (70)
Naïve	109 (30)	110 (31)	219 (30)
ISS Stage at screening[b]			
Stage I or Stage II	318 (88)	314 (87)	632 (88)
Stage III	44 (12)	46 (13)	90 (12)

Source: C16010 試験　総括報告書（Table 10.d）

Abbreviations: std dev=standard deviation.

a The 64 Asian patients included 41 Japanese, 10 Chinese, 6 Korean, 5 "other" Asians, 1 Asian Indian, and 1 Asian whose country was not reported.

b Stage I: Serum β2-microglobulin <3.5 mg/L and albumin ≥3.5 g/dL;
Stage II: Neither Stage I or III, meaning that either: β2-microglobulin level ≥3.5 and <5.5 mg/L (with any albumin level), OR albumin <3.5 g/dL with β2-microglobulin <3.5 mg/L;
Stage III: Serum β2-microglobulin ≥5.5 mg/L.
Normal serum β2-microglobulin: <3.0 mg/L; normal albumin: 3.5–5.0 g/dL.

3）有効性

あらかじめ計画した 1 回目の有効性解析の結果は独立データモニタリング委員会(IDMC)がレビューした。O'Brien-Fleming 型の棄却限界値（Lan-DeMets の α 消費関数で $p < 0.02268$）を用いた 1 回目の有効性解析には、IRC が判定した PFS イベント 286 件が含まれた。1 回目の有効性解析データの IDMC によるレビューの結果、主要評価項目である PFS について事前に規定した有意性の判定基準が満たされたことが治験依頼者に通知された。

① 主要評価項目：無増悪生存期間（1 回目の中間解析）

追跡調査期間の中央値が本剤群 14.8 ヵ月及びプラセボ群 14.6 ヵ月の時点で、本剤群の 129 例（36%）とプラセボ群の 157 例（43%）において IRC が判定した PD 又は死亡（286 件）が認められた。本剤群ではプラセボ群と比較して IRC が判定した PFS の中央値が 35%改善し、統計学的有意差が認められた〔ハザード比 = 0.742、95%信頼区間：0.587, 0.939、p = 0.012〕。この PFS の差は臨床的にも意味があり、本剤群ではプラセボ群と比較して PFS の中央値が約 6 ヵ月延長した（本剤群：20.6 ヵ月、プラセボ群：14.7 ヵ月）。（表 2.7.6.5-4）

IRC の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-2 に示した。8 ヵ月時点から本剤群とプラセボ群の曲線が分離しており、経時的に改善が認められた。

表 2.7.6.5-4　無増悪生存期間（ITT population、IRC 判定）（1 回目の中間解析）

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

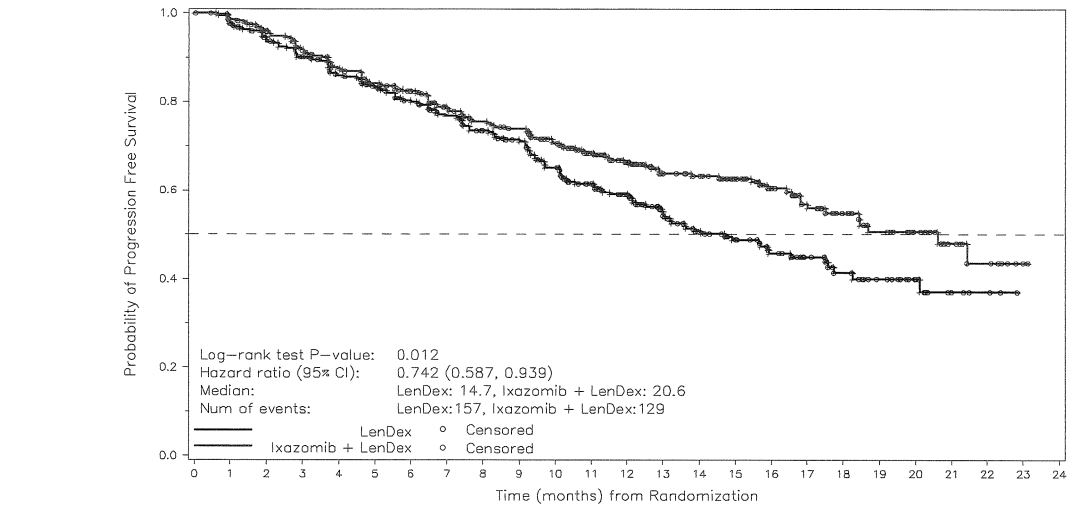
Source: C16010 試験　総括報告書（Table 14.3.1.1A）

Based on Kaplan-Meier product limit estimates [n=number of subjects at risk].

a Hazard ratio is based on a stratified Cox's proportional hazard regression model with stratification factors: prior therapies (1, 2 or 3), proteasome inhibitor (exposed, naïve), and ISS Stage at Screening (1 or 2, 3) with treatment as a factor in the model. A less than 1 hazard ratio for treatment indicates better prevention of progression or death in Ixazomib + Lenalidomide and Dexamethosone arm as compared to Lenalidomide and Dexamethosone alone.

b P-value tests the hypothesis of equal event times in both treatment arms obtained using the Log-rank test stratified by prior therapies (1, 2 or 3), proteasome inhibitor (exposed, naïve), and ISS Stage at Screening (1 or 2, 3).

Abbreviations: CI= confidence interval; NE=Not Estimable



Number of Patients at Risk

LenDex	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Ixazomib + LenDex	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

Source:C16010 試験　総括報告書（Figure 11.a）
Abbreviation: IRC=independent review committee; ITT=intent-to-treat

図 2.7.6.5-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT population、IRC 判定）（1 回目の中間解析）

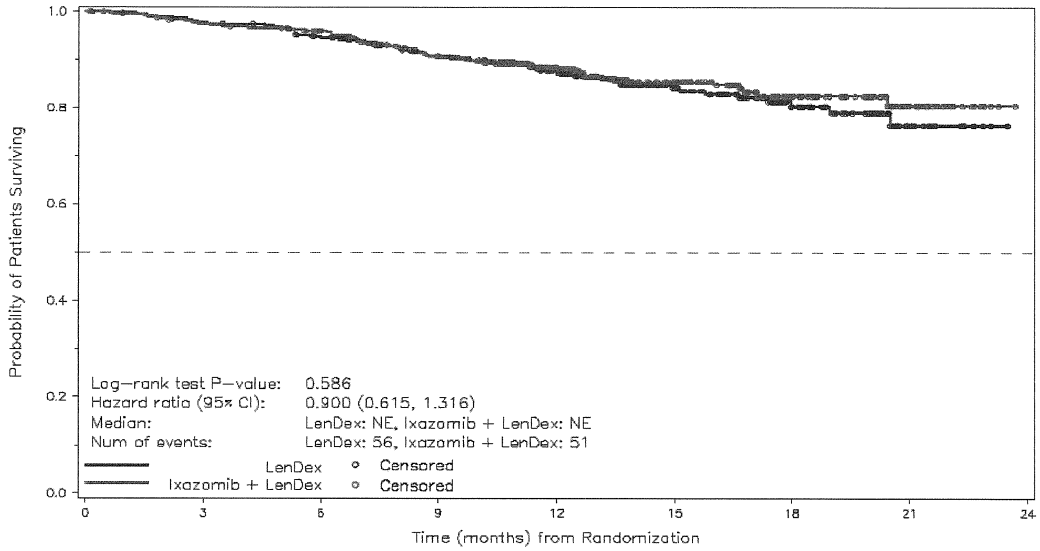
PFS に関する感度分析として、per-protocol (PP) population を対象とした解析及び打ち切りデータに対して異なる解析を行い、治療効果の頑健性を評価した。IRC 判定による PFS の感度分析の結果は、いずれも主要解析と一致し、ハザード比は 0.713～0.748 となり、本剤によりプラセボと比較して 34～40%の改善が得られたことが示された。IRC 判定による PFS の中央値の本剤群とプラセボ群との差は 5.1～6.5 ヵ月であり、主要評価項目の解析結果が頑健であることが示された。

PFS について、ベースライン時の層別因子、人口統計学的特性、疾患特性、前治療数及び前治療の種類と関連させた評価を行った。あらかじめ計画したほとんど全ての部分集団で、ハザード比は一貫して 1 未満となり、本剤群における改善が示された。これらの結果から、各部分集団において本剤群はプラセボ群に比べて PD 又は死亡のリスクが低かったことが示された。

② 全生存期間（1 回目の中間解析）

1 回目の中間解析時点で、OS イベントは最終解析に必要な規定数の 22%（107/486）しか報告されておらず、OS の中央値は両群とも推定できなかった。しかし、その早期データからは、OS は本剤群の方が良好という傾向が認められた（ハザード比 = 0.900）。

ITT population における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-3 に示した。



Number of Patients at Risk

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

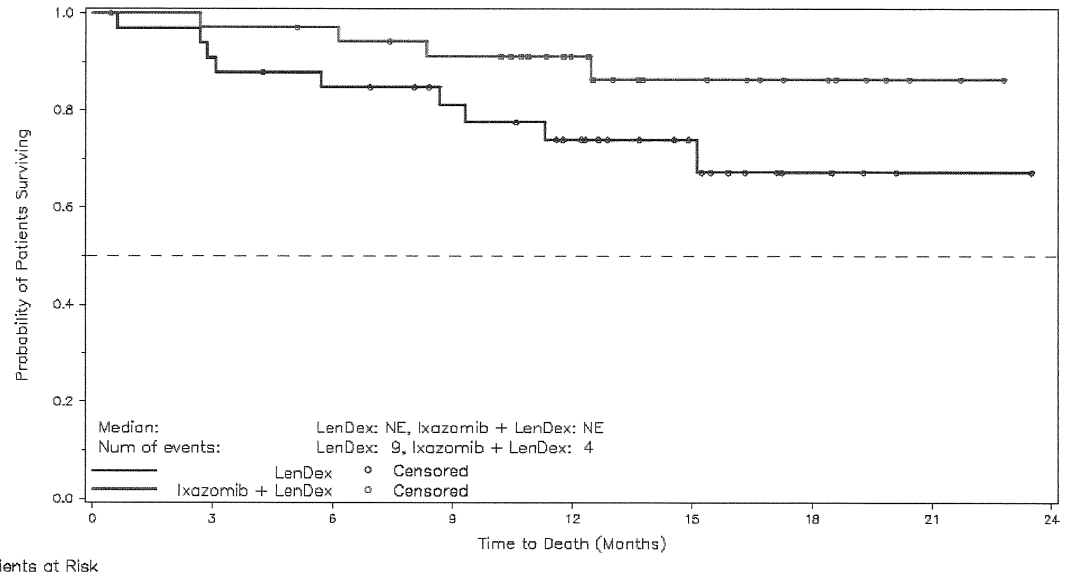
Source: C16010 試験　総括報告書（Figure 11.f）
Abbreviation: CI= confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable.

図 2.7.6.5-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT population）（1 回目の中間解析）

③ 17 番染色体欠失を有する高リスク患者の全生存期間（1 回目の中間解析）

del(17)を有する多発性骨髄腫の患者 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）における追跡調査期間の中央値は本剤群で 12.5 ヵ月、プラセボ群で 14.6 ヵ月であり、本剤群の 36 例中 4 例（11%）とプラセボ群の 33 例中 9 例（27%）が死亡していた。del(17)を有する患者の残り 56 例は、直近の連絡時点で生存していたため、解析では打ち切りとした。本剤群ではプラセボ群と比較して 49%の死亡リスクの低下が認められた（ハザード比 = 0.506）。OS の中央値は両群とも推定できなかったが、18 ヵ月生存率は本剤群で 86%、プラセボ群で 67%であったことから、生存に関して本剤群の方が良好となる傾向が裏付けられた。

del(17)を有する高リスク患者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-4 に示した。投与開始 3 ヵ月後以降は本剤群とプラセボ群の曲線が明らかに分離した。



Number of Patients at Risk

LenDex	33	30	27	23	18	11	4	1	0
Ixazomib + LenDex	36	34	33	30	22	11	7	2	0

Source: C16010 試験　総括報告書（Figure 11.g）
Abbreviations: ITT=intent-to-treat; NE=not estimable

図 2.7.6.5-4　17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT population）（1 回目の中間解析）

④ 無増悪期間（1 回目の中間解析）

本剤群の 114 例（32%）及びプラセボ群の 145 例（40%）で PD が確認された。本剤群では無増悪期間の中央値が約 6 ヵ月延長し（本剤群：21.4 ヵ月、プラセボ群：15.7 ヵ月）、統計学的に有意で臨床的にも意味のある改善であった（ハザード比 = 0.712、p = 0.007）。この無増悪期間の中央値の改善により、主要評価項目である PFS の解析結果が裏付けられた。

⑤ 抗腫瘍効果（1 回目の中間解析）

ITT population における全奏効率は本剤群で 78.3%、プラセボ群で 71.5%であった（オッズ比 = 1.44、p = 0.035）。VGPR 以上の奏効率は、本剤群で 48.1%、プラセボ群で 39.0%であった（オッズ比 = 1.45、p = 0.014）。CR 率は、本剤群がプラセボ群のほぼ 2 倍であった（本剤群：11.7%、プラセボ群：6.6%、オッズ比 = 1.87、p = 0.019）

Response-evaluable population で奏効が得られた患者において、奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で 1.0 ヵ月、プラセボ群で 1.1 ヵ月であった（ハザード比 = 1.209）。

PR 以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 20.5 ヵ月、プラセボ群で 15.0 ヵ月であり、本剤群の方が長かった。

⑥ 高リスクの細胞遺伝学的異常の部分集団における有効性（1 回目の中間解析）

del(17)を有する部分集団 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）において、PFS の中央値は、本剤群で 21.4 ヵ月、プラセボ群で 9.7 ヵ月であり、本剤群ではプラセボ群と比較して PFS が 68%改善した（ハザード比 = 0.596、p = 0.162）。

del(17)を有する部分集団69例におけるPFS及びOSをdel(17)を有さない患者653例におけるPFS及びOSと比較した。本剤群におけるPFSの中央値は、del(17)を有する患者と有さない患者で同程度であり（21.4ヵ月及び20.6ヵ月）、プラセボ群のこれらの部分集団でのPFSの中央値と比較して延長していた（9.7ヵ月及び15.6ヵ月）。

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

del(17)、t(4;14)又はt(14;16)を有する患者を併せた高リスクの部分集団でも、同様の結果が認められた。PFSの中央値は本剤群で21.4ヵ月、プラセボ群で9.7ヵ月であり（ハザード比＝0.543、p＝0.021）、またOSの改善傾向も認められた（ハザード比＝0.580）。本剤群におけるPFSの中央値は、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者と有さない患者で同程度であった（21.4ヵ月及び18.7ヵ月）。高リスクの部分集団における全奏効率は、本剤群の方がプラセボ群より高く（78.7%及び59.7%、オッズ比＝2.47、p＝0.030）、奏効期間の中央値も本剤群の方が長かった（20.5ヵ月及び11.3ヵ月）。

⑦ その他の部分集団における有効性（1回目の中間解析）

あらかじめ計画した部分集団の大部分で、本剤群の治療効果は良好であった。

多発性骨髄腫患者において、年齢は患者に関連する重要な予後因子であるが、本剤を含むレジメンはいずれの年齢層でも有効であった。65歳以下及び75歳超の患者では、本剤群のPFSの中央値がプラセボ群より5ヵ月以上長かった（65歳以下：20.6 vs 14.1ヵ月、ハザード比＝0.683、75歳超：18.5ヵ月 vs 13.1ヵ月、ハザード比＝0.868）。65歳超75歳以下の患者ではPFSの中央値が両群で同程度（17.5ヵ月 vs 17.6ヵ月）であったが、ハザード比＝0.833という結果は本剤群の良好な治療効果を示している。各年齢層におけるPFSに関する効果は、無増悪期間の結果からも裏付けられた（65歳以下：20.6 vs 14.1ヵ月、ハザード比＝0.624、65歳超75歳以下：21.4 vs 20.1ヵ月、ハザード比＝0.842、75歳超：推定不能 vs 15.7ヵ月、ハザード比＝0.796）。75歳超の患者では、本剤群の方がプラセボ群より治療効果が得られた患者の割合が高く、CR＋VGPR率で有意差が認められた（本剤群：53.2%、プラセボ群：32.8%、オッズ比＝2.40、p＝0.033）。

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

一般に予後不良を示唆する因子である強力な前治療歴がある患者、前治療に不応性であった患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者及び進行期（ISS病期分類がstage III）の患者でも、抗腫瘍効果及びPFSの改善が認められた。

本剤群では、プラセボ群より PFS 及び無増悪期間の中央値が長く、抗腫瘍効果が良好であり、部分集団別の検討では、これらの予後不良因子の有無にかかわらず類似した結果を示した。LenDex への本剤の追加による治療上のベネフィットは、患者集団全体にわたる一貫した本剤の有効性によるものであり、一部の患者での極端に大きい治療効果によるものではなかった。

⑧ 生活の質（1 回目の中間解析）

EORTC QLQ-C30 及び MY-20 モジュールで測定した生活の質は、両群とも維持され、LenDex への本剤の追加によって悪影響は認められなかった。EORTC QLQ-C30 の全般的健康スコアは、両群で同様の推移を示した。治療の副作用を測定する下位尺度の結果は、追跡調査期間の中央値まで一貫して、プラセボ群と本剤群で類似していた。

4）安全性

① 曝露（1 回目の中間解析）

試験治療のサイクル数の中央値は、本剤群で 13 サイクル、プラセボ群で 12 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 85 例（24%）、プラセボ群で 75 例（21%）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%、プラセボ群で 98.2%といずれも高く、両群で同程度であった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は本剤群で 93.8%、プラセボ群で 95.6%、デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は本剤群で 92.8%、プラセボ群で 95.0%であり、本剤を LenDex と併用することによって、LenDex の相対用量強度に重大な影響を与えることはなかった。本剤群の患者の 80%では本剤の減量は実施されず、20%の患者では少なくとも 1 回減量していた。2 回以上減量していた患者は 3%であった。

② 有害事象（1 回目の中間解析）

有害事象の要約を表 2.7.6.5-5 に示した。

有害事象の発現率は本剤群（98%）とプラセボ群（99%）で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象は本剤群で 68%、プラセボ群で 61%に認められ、試験治療との関連性（本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかとの関連性）が否定できない Grade 3 以上の有害事象は本剤群で 54%、プラセボ群で 46%に認められた。全患者において、患者ごとの有害事象の最悪 Grade は Grade 3 が最も多かった（本剤群：49%、プラセボ群：43%）。Grade 4 の有害事象は、本剤群で 15%、プラセボ群で 14%に認められ、Grade 5 の有害事象は本剤群で 4%、プラセボ群で 5%に認められた。

重篤な有害事象の発現率は、本剤群で 40%、プラセボ群で 44%であった。試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は、両群で同程度（いずれも 23%）であった。試験期間中の死亡は、本剤群では 12 例（3%）、プラセボ群では 17 例（5%）に認められた。計 29 例の死亡のうち 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が、それ以外の死亡は試験治療との関連性が否定された。試験治療全ての中止に至った有害事象は本剤群で 13%、プラセボ群で 11%であり、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 19%、プラセボ群で 17%であった。

表 2.7.6.5-5　有害事象の要約（1 回目の中間解析）

	n (%)	
	Placebo+LenDex N=360	Ixazomib+LenDex N=360
Any TEAE	355 (99)	351 (98)
Grade 3 or higher TEAE	221 (61)	243 (68)
Drug regimen-related TEAE[a]	317 (88)	329 (91)
Drug regimen-related Grade 3 or higher TEAE[a]	167 (46)	196 (54)
SAE	158 (44)	143 (40)
Drug regimen-related SAE[a]	83 (23)	83 (23)
TEAE resulting in dose modification of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen [b]	229 (64)	254 (71)
TEAE resulting in dose reduction of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen	160 (44)	186 (52)
TEAE resulting in discontinuation of 1 or more of the 3 agents in the study drug regimen	62 (17)	70 (19)
TEAE resulting in discontinuation of the full study drug regimen	39 (11)	46 (13)
On-study death[c]	17 (5)	12 (3)

Source: C16010 試験　総括報告書（Table 12.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 On-study deaths are defined as deaths that occur within 30 days of the last dose of study drug.

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

本剤群の発現率がプラセボ群より5%以上高かった有害事象は、下痢（42%及び36%）、便秘（34%及び25%）、悪心（26%及び21%）、末梢性浮腫（25%及び18%）、嘔吐（22%及び11%）、血小板減少症（20%及び10%）及び斑状丘疹状皮疹（9%及び3%）であった。一方、本剤群の発現率がプラセボ群より5%以上低かった有害事象は、不眠症（19%及び25%）、筋痙縮（18%及び25%）及び発熱（13%及び19%）であった。血小板減少症を除いて、これらの有害事象の発現率の投与群間差はGrade 1又はGrade 2の事象の発現率の差によるものと考えられた。血小板減少症は、全Gradeを通して発現率に差が認められた。

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。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。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。

③ Grade 3 以上の有害事象（1 回目の中間解析）

Grade 3 の有害事象の発現率は、本剤群では 49%、プラセボ群では 43%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 Grade 3 の有害事象は、好中球減少症（本剤群：15%、プラセボ群：12%）、貧血（9%及び 13%）、血小板減少症（8%及び 3%）、下痢（6%及び 2%）及び肺炎（6%及び 7%）であった。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 3 の有害事象は血小板減少症のみであった。

Grade 4 の有害事象の発現率は、本剤群で 15%、プラセボ群で 14%であった。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 4 の有害事象はなかった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上に認められた Grade 4 の有害事象は、血小板減少症（本剤群：6%、プラセボ群：2%）、好中球減少症（4%及び 4%）及び低カリウム血症（2%及び 1%未満）であった。

Grade 3 の試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率は、本剤群で 42%、プラセボ群で 35%であった。そのうち最も発現率が高かったのは好中球減少症であり両群で同程度であった（本剤群：13%、プラセボ群 11%）。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 3 の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。

Grade 4 の試験治療との関連性が否定できない有害事象の発現率は、いずれの群も 11%であった。そのうち本剤群において最も発現率が高かったのは血小板減少症であった（本剤群：5%、プラセボ群 2%）。

④ 死亡（1 回目の中間解析）

試験期間中の死亡（試験治療の最終投与後 30 日以内）は、本剤群で 12 例（3%）、プラセボ群で 17 例（5%）に認められた。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、その死因の内訳は、本剤群では肺塞栓症、真菌性肺炎及び脳卒中に起因した昏睡、プラセボ群では心筋梗塞及び肺塞栓症であった。

⑤ 重篤な有害事象（1 回目の中間解析）

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。最も発現率の高かった重篤な有害事象は、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%）であった。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。

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。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。

⑥ 試験治療の中止に至った有害事象（1 回目の中間解析）

試験治療全ての中止に至った有害事象は、本剤群で 13%、プラセボ群で 11%であり、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 19%、プラセボ群で 17%であった。

いずれかの群で 4 例以上に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。

⑦ 特に注目すべき有害事象－新規の原発性悪性腫瘍（1 回目の中間解析）

新規の原発性悪性腫瘍は 15 例に認められ、その内訳は、投与期間中に認められたものは本剤群 8 例（2%）、プラセボ群 5 例（1%）、PFS 追跡調査期間中にのみ認められたものは本剤群 1 例（1%未満）、プラセボ群 1 例（1%未満）であった。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。

⑧ 注目すべき有害事象（1 回目の中間解析）

注目すべき有害事象として、レナリドミドや他の PI が使用された研究で報告されている血栓関連事象及び帯状疱疹について検討した。

MedDRA 標準検索式（SMQ）「静脈の塞栓および血栓」に含まれる有害事象は、本剤群で 24 例（7%）、プラセボ群で 36 例（10%）に認められた。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。

帯状疱疹は、本剤群で 14 例（4%）、プラセボ群で 6 例（2%）に認められた。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。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%）〕。

⑨ 臨床的に重要な有害事象（1 回目の中間解析）

臨床的に重要な有害事象として、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選択した。嘔吐、悪心、下痢以外の事象については複数の基本語を併合して検討した。

臨床的に重要な有害事象の要約を表 2.7.6.5-6 に示した。本剤群の発現率がプラセボ群より 5%以上高かった臨床的に重要な有害事象は、発疹、悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症及び末梢性ニューロパチーであった。その他の事象については、発現率は低く両群で同程度であり、安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.7.6.5-6　臨床的に重要な有害事象（Safety Population）（1 回目の中間解析）

	n (%)									
	Placebo+LenDex N=360					Ixazomib+LenDex N=360				
Adverse Event Category	TEAE	Related[a]	Grade ≥3	SAE	D/C	TEAE	Related[a]	Grade ≥3	SAE	D/C
心不全 Heart failure[b]	11 (3)	3 (<1)	7 (2)	7 (2)	6 (2)	13 (4)	5 (1)	7 (2)	7 (2)	3 (<1)
不整脈 Arrhythmias[b]	45 (13)	19 (5)	11 (3)	9 (3)	[redacted]	47 (13)	15 (4)	21 (6)	15 (4)	[redacted]
心筋梗塞 Myocardial infarction[b]	6 (2)	[redacted]	4 (1)	5 (1)	3 (<1)	4 (1)	[redacted]	3 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
発疹 Rash[b]	75 (21)	56 (16)	5 (1)	[redacted]		125 (35)	93 (26)	16 (4)	[redacted]	
悪心 Nausea[c]	74 (21)	29 (8)	[redacted]		0	92 (26)	63 (18)	[redacted]		0
嘔吐 Vomiting[c]	39 (11)	14 (4)	2 (<1)	[redacted]	0	79 (22)	55 (15)	4 (1)	[redacted]	0
下痢 Diarrhoea[c]	130 (36)	64 (18)	8 (2)	2 (<1)	3 (<1)	151 (42)	100 (28)	22 (6)	7 (2)	5 (1)
血小板減少症 Thrombocytopenia[b]	50 (14)	38 (11)	27 (8)	6 (2)	6 (2)	99 (28)	89 (25)	62 (17)	6 (2)	3 (<1)
好中球減少症 Neutropenia[b]	96 (27)	89 (25)	71 (20)	2 (<1)	5 (1)	109 (30)	98 (27)	73 (20)	2 (<1)	3 (<1)
肝機能障害 Liver impairment[b]	19 (5)	11 (3)	4 (1)	[redacted]	1 (<1)	22 (6)	9 (3)	7 (2)	[redacted]	1 (<1)
末梢性ニューロパチー Peripheral neuropathy[b]	77 (21)	65 (18)	7 (2)	0	4 (1)	100 (28)	81 (23)	7 (2)	0	5 (1)
脳症 Encephalopathy[b]	3 (<1)	1 (<1)	[redacted]		0	2 (<1)	1 (<1)	[redacted]		0
腎機能障害 Renal impairment[b]	35 (10)	10 (3)	13 (4)	10 (3)	4 (1)	29 (8)	9 (3)	8 (2)	6 (2)	3 (<1)
低血圧 Hypotension[b]	20 (6)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	[redacted]	21 (6)	5 (1)	5 (1)	4 (1)	[redacted]

Source: C16010 試験　総括報告書（Table 12.r）

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 The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in C16010 CSR Table 9.r.

c The TEAE of clinical importance was based on this preferred term only.

発疹（複数の基本語を併合）は、本剤群で 35%、プラセボ群で 21%に認められた。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 以上又は重篤な発疹関連事象は認められなかった。Grade 3 の急性熱性好中球性皮膚症が 2 例に認められ、ともに[redacted]の患者であった。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。

悪心の発現率は本剤群で 26%、プラセボ群で 21%、嘔吐の発現率は本剤群で 22%、プラセボ群で 11%、下痢の発現率は本剤群で 42%、プラセボ群で 36%であった。Grade 3 の悪心は[redacted]に認められたが、[redacted]では認められなかった。Grade 3 の嘔吐は本剤群の 4 例（1%）及びプラセボ群の 2 例（1%未満）に認められた。試験治療の中止に至った嘔吐及び悪心はなかった。Grade 3 の下痢は、本剤群の 22 例（6%）及びプラセボ群の 8 例（2%）に認められ、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。

本剤投与に伴う血小板減少症（複数の基本語を併合）は、一過性で管理可能であった。血小板数の平均値は、治療経過を通して周期的なパターンを示した。血小板減少症の発現率は本剤群で28%、プラセボ群で14%であり、Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症の発現率は、本剤群（10%及び7%）の方がプラセボ群（4%及び3%）より高かったが、全 Grade の出血事象（本剤群：18%、プラセボ群：16%）及び血小板輸血が必要となった患者の割合（6%及び5%）は両群で同程度であった。

末梢性ニューロパチー（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21%であった。Grade 3 の末梢性ニューロパチーは両群とも2%に認められ、Grade 4 以上又は重篤な末梢性ニューロパチーは、両群ともに認められなかった。

⑩ 部分集団別（1 回目の中間解析）

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）の有害事象について検討した。

本剤群では年齢が高い方が Grade 3 以上の有害事象、投与変更に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高くなる傾向が認められたが、プラセボ群においても同様の傾向が認められた。本剤群では、65 歳超 75 歳以下の年齢層よりも 75 歳超の年齢層において、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%）の発現率が高かった。試験期間中の死亡は、75 歳超：5 例（11%）、65 歳超 75 歳以下：1 例（1%未満）に認められた。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。85 歳以上の年齢層（本剤群：4 例、プラセボ群：6 例）において特定の安全性に関する懸念は認められなかった。

男女別では、本剤群において、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%）の発現率が男性よりも女性において高かった。プラセボ群では同様の傾向は認められなかった。

人種別では、本剤群において、アジア人よりも白人において、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%）の発現率が高かった。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。

⑪ 臨床検査（1 回目の中間解析）

血液学的検査項目においてベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から試験中に Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合を次に記載した。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 11%、プラセボ群で 13%であった。ヘモグロビン値の Grade 4（低値）への変化は認められなかった。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 29%、プラセボ群で 22%であった。Grade 4（低値）への変化は、本剤群の 5%及びプラセボ群の 3%の患者に認められた。

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。

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。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 18%、プラセボ群で 13%であった。Grade 4（低値）への変化は、各群 1%であった。

血液生化学的検査項目において、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）へ変化した患者の割合がいずれかの群で 5%以上であったのはリン酸塩（低値）であった。その他の項目については Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は 3%以下と低かった。

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。[redacted]の 1 例では、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、本症例は Hy's law の基準を完全には満たさなかった。[redacted]の 1 例では、非重篤な有害事象として 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、いずれの事象も試験治療との関連性が否定されず、試験治療の休薬中に回復した。

⑫ 心電図、バイタルサイン（1 回目の中間解析）

心電図の解析の結果、本剤群とプラセボ群の間で、QTcF 間隔及び QTcB 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味のある差は認められなかった。

また、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。

5）結論（1 回目の中間解析）

主要評価項目である PFS について、LenDex への本剤の追加により、プラセボ＋LenDex と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある PFS の延長が認められた。

また、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。本剤と LenDex 併用によって認められた有害事象は、試験治療レジメンに含まれる個々の薬剤で報告されている安全性プロファイルと一致しており、忍容性は良好で管理可能であった。

本試験で得られた有効性及び安全性データから、本剤を LexDex と併用することにより RRMM 患者に対して良好なベネフィットーリスクプロファイルをもたらすことが示された。

（3）試験成績（2 回目の中間解析）

1）患者の内訳（2 回目の中間解析）

患者の内訳を表 2.7.6.5-7 に示した。

269 例〔本剤群：136 例（38%）、プラセボ群：133 例（37%）〕が投与を継続しており、453 例〔本剤群：224 例（62%）、プラセボ群：229 例（63%）〕が試験治療を中止していた。試験治療の中止に至った主な理由は、PD〔本剤群：124 例（34%）、プラセボ群：146 例（40%）〕及び有害事象〔本剤群：60 例（17%）、プラセボ群：50 例（14%）〕であった。試験治療を中止した 453 例中 87 例が PFS の追跡調査の対象となった。PD 後には OS の追跡調査を継続し、357 例が OS の追跡調査の対象となった。

1 回目の中間解析の後に、プラセボ群の 1 例でサイクル 21 の 1 日目に本剤を投与されたため、本剤群の safety population に含めることとした。したがって、2 回目の中間解析における safety population は本剤群が 361 例、プラセボ群が 359 例となった。

表 2.7.6.5-7　患者の内訳（2 回目の中間解析）

Parameter	Placebo+LenDex	Ixazomib+LenDex	Total
Intent-to-treat (ITT) population	362 (100)	360 (100)	722 (100)
Safety population	359 (99)	361 (100)	720 (100)
Per Protocol (PP) population	355 (98)	349 (97)	704 (98)
Response-Evaluable population	348 (96)	345 (96)	693 (96)
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)[a]	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)
Participated in PFS follow-up			
Yes	35 (10)	52 (14)	87 (12)
No	194 (54)	172 (48)	366 (51)
Participated in OS follow-up	185 (51)	172 (48)	357 (49)
Reason for end of study	7 (2)	10 (3)	17 (2)
Withdrawal by patient	6 (2)	4 (1)	10 (1)
Lost to follow-up	0	2 (<1)	2 (<1)
Other	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.1.a）

Abbreviations: OS=overall survival; PFS=progression-free survival

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）有効性

① 全生存期間（2 回目の中間解析）

死亡は 171 例〔本剤群：81 例（23%）、プラセボ群：90 例（25%）〕認められた。本剤群の 3 例は追跡不能であり、548 例〔本剤群：276 例（77%）、プラセボ群：272 例（75%）〕は直近の調査時点で生存が確認されていたため、打ち切りとした。2 回目の中間解析時点で、OS イベントは最終解析に必要な規定数の 35%（171/486）しか報告されておらず、OS の中央値は両群とも推定できなかった。統計学的有意差は認められなかったが、1 回目の中間解析

の結果と同様に、OS は本剤群の方が良好という傾向が認められた（ハザード比 = 0.868、95% 信頼区間: 0.642, 1.175、p=0.359）（表 2.7.6.5-8）。より多くの OS データを得るため、本試験は現在も盲検下で継続している。

ITT population における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-3 に示した。

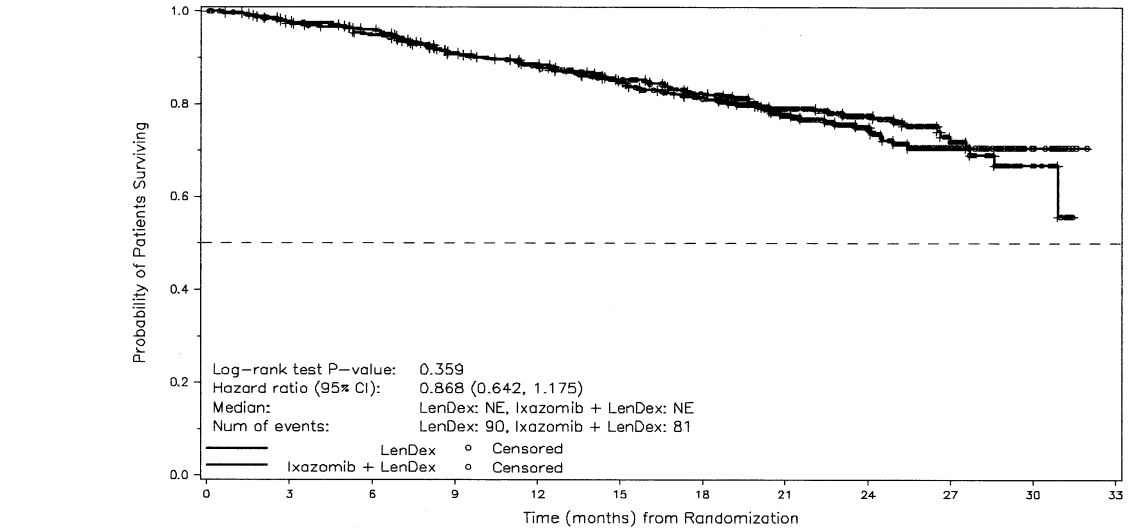
表 2.7.6.5-8　全生存期間（ITT population）（2 回目の中間解析）

	Placebo+LenDex (N=362)	Ixazomib+LenDex (N=360)	HR	[95% CI]	P-value
Overall survival (months)			0.868	[0.642, 1.175]	0.359
Number of deaths (%)	90 (25)	81 (23)			
Number censored (%)	272 (75)	279 (78)			
25th Percentile [95% CI]	24.0 [19.91, 27.70]	26.5 [20.04, NE]			
Median [95% CI]	NE [30.92, NE]	NE [NE, NE]			
75th Percentile [95% CI]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]			
Minimum, maximum	0.2*, 31.4*	0.1*, 32.0*			
Kaplan-Meier survival probability estimate [95% CI]					
6 months	0.947 [0.918, 0.966] (n=339)	0.961 [0.935, 0.977] (n=340)			
9 months	0.908 [0.873, 0.934] (n=324)	0.910 [0.875, 0.935] (n=322)			
12 months	0.883 [0.844, 0.912] (n=314)	0.887 [0.849, 0.916] (n=313)			
18 months	0.812 [0.767, 0.850] (n=264)	0.822 [0.778, 0.859] (n=265)			
24 months	0.750 [0.697, 0.795] (n=113)	0.775 [0.725, 0.818] (n=122)			
Median follow-up [95% CI], months	22.9 [21.78, 23.56]	23.3 [21.91, 23.79]			
Reason for censoring, n (%)					
Lost to follow-up	0	3 (<1)			
Still alive at date of last contact	272 (75)	276 (77)			

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.2.b）

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

* Censored observation.



Number of Patients at Risk

LenDex	362	351	339	324	314	286	264	181	113	54	12	0
Ixazomib + LenDex	360	347	340	322	313	291	265	183	122	61	19	0

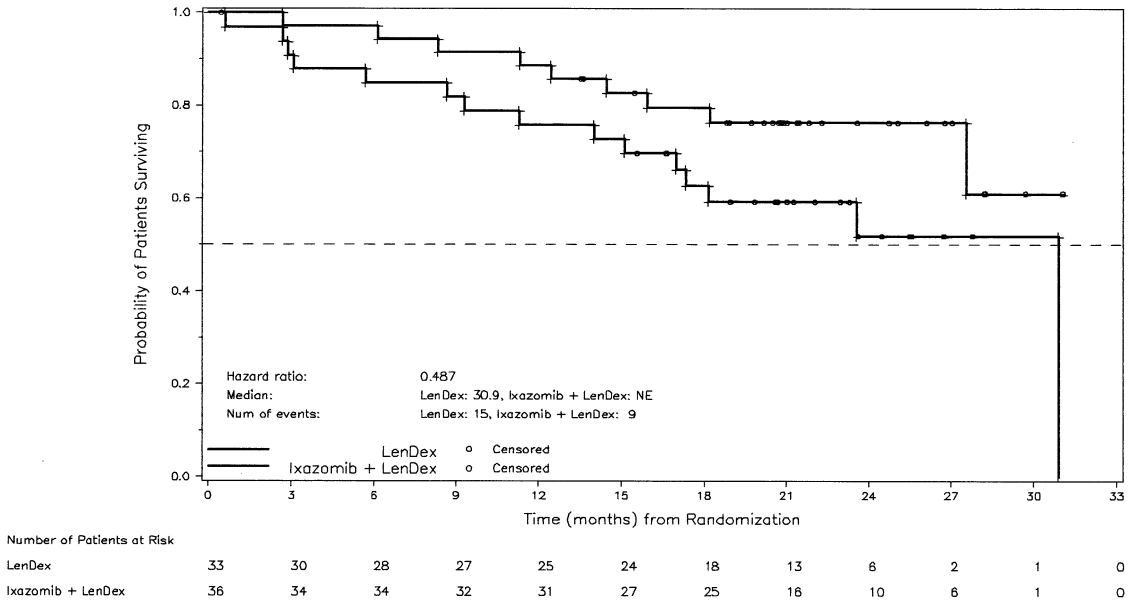
Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Figure 2.2.a）
Abbreviation: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable.

図 2.7.6.5-5　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT population）（2 回目の中間解析）

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

del(17)を有する多発性骨髄腫の患者 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）における追跡調査期間の中央値は本剤群で 21.5 ヵ月、プラセボ群で 23.0 ヵ月であり、本剤群の 9 例（25%）とプラセボ群の 15 例（45%）が死亡していた。残り 45 例〔本剤群：27 例（75%）、プラセボ群：18 例（55%）〕は、直近の連絡時点で生存していたため、解析では打ち切りとした。本剤群ではプラセボ群と比較して 51%の死亡リスクの低下が認められた（ハザード比 = 0.487）。OS の中央値は本剤群では推定できず、プラセボ群では 30.9 ヵ月であった。

del(17)を有する高リスク患者における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-6 に示した。投与開始 3 ヵ月後以降は本剤群とプラセボ群の曲線が明らかに分離した。



Number of Patients at Risk

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

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Figure 2.2.b）
Abbreviations: ITT=intent-to-treat; NE=not estimable

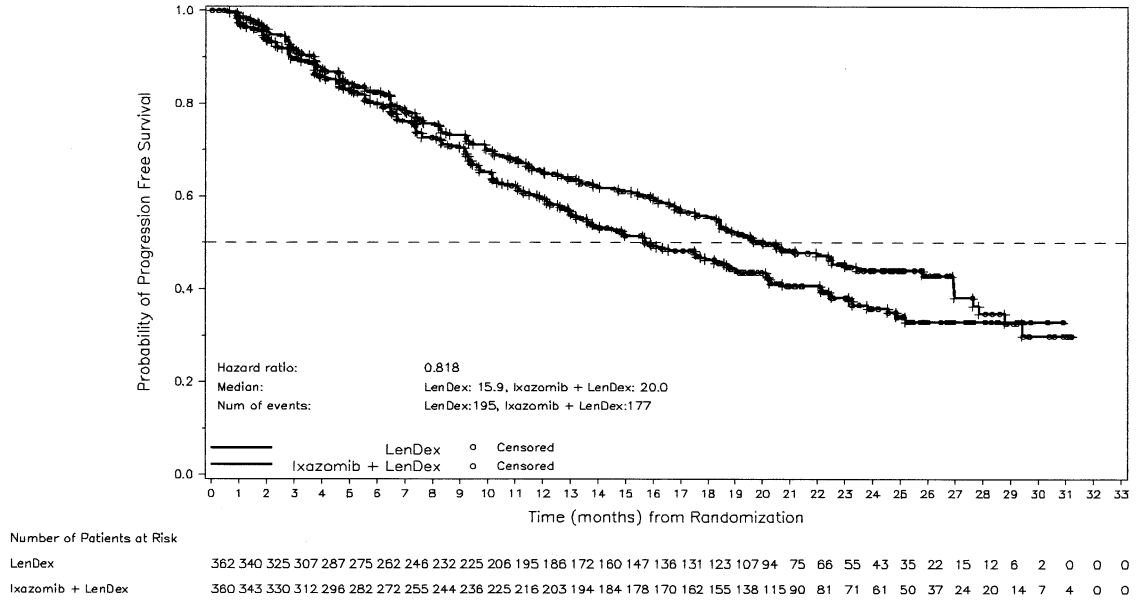
図 2.7.6.5-6　17 番染色体欠失を有する高リスク患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT population）（2 回目の中間解析）

③ 無増悪生存期間（Non-inferential analysis）（2 回目の中間解析）

追跡調査期間の中央値が本剤群 23.3 ヵ月及びプラセボ群 22.9 ヵ月の時点で、本剤群の 177 例（49%）とプラセボ群の 195 例（54%）において IRC が判定した PD 又は死亡が認められた。372 件のイベントに基づく non-inferential analysis の結果は 1 回目の中間解析結果と同様であり、本剤群がプラセボ群と比較して良好であった（PFS の中央値：20.0 ヵ月及び 15.9 ヵ月、ハザード比 ＝0.818）。IRC の判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-7 に示した。

あらかじめ計画した IRC 判定による PFS の感度分析の結果は、いずれも全体の PFS 解析と同様であり、ハザード比は 0.808～0.822 となった。他の治療開始を PFS イベントとして解析した追加の PFS の感度分析においても、本剤群がプラセボ群と比較して良好であった（PFS の中央値：18.4 ヵ月及び 13.6 ヵ月、ハザード比 ＝0.792）。

PFS について、ベースライン時の層別因子、人口統計学的特性、疾患特性、前治療数及び前治療の種類と関連させた評価を行った結果、あらかじめ計画した各部分集団の大部分において本剤群ではプラセボ群より良好な治療効果が得られた。



Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Figure 2.2.c）
Abbreviation: IRC=independent review committee; ITT=intent-to-treat

図 2.7.6.5-7　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT population、IRC 判定）（2 回目の中間解析）

④ 無増悪期間（2 回目の中間解析）

本剤群の 158 例（44%）及びプラセボ群の 180 例（50%）で PD が確認された。本剤群では無増悪期間の中央値が約 5 ヵ月延長し（本剤群：22.4 ヵ月、プラセボ群：17.6 ヵ月）、臨床的に意味のある改善であった（ハザード比 = 0.792）。無増悪期間の結果は PFS の 1 回目の中間解析（ハザード比 = 0.742）及び 2 回目の中間解析結果（ハザード比 = 0.818）と一致しており、PFS の結果から得られた本剤の長期投与における有効性を補完していると考えられた。

⑤ 抗腫瘍効果（2 回目の中間解析）

ITT population における全奏効率は本剤群で 78.6%、プラセボ群で 73.2%であった。VGPR 以上の奏効率は、本剤群で 51.4%、プラセボ群で 43.9%であった。CR 率も、本剤群がプラセボ群よりも高かった（14.7% vs 10.2%）。

Response-evaluable population で奏効が得られた患者において、奏効までの期間は両群とも短く、その中央値は本剤群で 1.0 ヵ月、プラセボ群で 1.1 ヵ月であった。ITT population 全体においては、奏効までの期間（中央値）は本剤群で 1.1 ヵ月、プラセボ群で 1.9 ヵ月であった。PR 以上の奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は本剤群で 26.0 ヵ月、プラセボ群で 21.7 ヵ月であり、本剤群の方が良好であった。

⑥ 高リスクの細胞遺伝学的異常の部分集団における有効性（2 回目の中間解析）

高リスクの細胞遺伝学的異常〔del(17)、t(4;14)、t(14;16)〕の部分集団 137 例（本剤群：75 例、プラセボ群：62 例）において、本剤群 75 例中 15 例（20%）及びプラセボ群 62 例中 24

例（39%）が死亡し、本剤群ではプラセボ群と比較して死亡のリスクが 42%減少した（ハザード比 =0.576）。OS の中央値は本剤群では推定できず、プラセボ群では 28.6 ヵ月であった。PFS の中央値は本剤群で 18.7 ヵ月、プラセボ群で 9.3 ヵ月であり、本剤群ではプラセボ群と比較して PFS が 60%改善し（ハザード比 =0.625）、臨床的に意味があると考えられた。高リスクの部分集団における奏効率は、本剤群の方がプラセボ群より高かった（全奏効率：78.7% vs 64.5%、CR + VGPR 率：48.0% vs 22.6%、CR 率：16.0% vs 1.6%）。奏効期間の中央値は、本剤群の方がプラセボ群より長かった（21.0 ヵ月 vs 12.0 ヵ月）。

高リスクの部分集団の中で、特にリスクが高いとみなされる del(17)を有する患者は約半数の 69 例（本剤群：36 例、プラセボ群：33 例）であった。del(17)を有する部分集団において、本剤群ではプラセボ群と比較して OS の中央値が延長し（推定不能 vs 30.9 ヵ月、ハザード比 =0.487）、PFS の中央値も延長した（15.7 ヵ月 vs 9.7 ヵ月、ハザード比 =0.821）。また、本剤群における PFS の中央値は、del(17)を有する患者（15.7 ヵ月）の方が有さない患者（20.5 ヵ月）と比較して短かったが、本剤群の del(17)を有する患者とプラセボ群の del(17)を有さない患者では PFS の中央値は同程度であった（15.7 ヵ月及び 16.4 ヵ月）。del(17)を有する部分集団において、全奏効率は本剤群 72.2%及びプラセボ群 54.5%、CR + VGPR 率は本剤群 41.7%及びプラセボ群 18.2%であり、いずれも本剤群の方が高く、CR 率は本剤群 13.9%であり、プラセボ群では CR は認められなかった。del(17)を有し、奏効が認められた患者における奏効期間の中央値は、本剤群で 21.0 ヵ月、プラセボ群で 17.3 ヵ月であった。

t(4;14)のみを有する部分集団（本剤群：36 例、プラセボ群：25 例）でも、同様の結果が認められた。t(4;14)のみを有する部分集団において、本剤群ではプラセボ群と比較して OS の中央値が延長し（推定不能 vs 28.6 ヵ月、ハザード比 =0.456）、PFS の中央値も延長した（19.1 ヵ月 vs 9.3 ヵ月、ハザード比 =0.590）。t(4;14)を有する部分集団における奏効率は、本剤群の方がプラセボ群より高く（全奏効率：88.9% vs 80.0%、CR + VGPR 率：55.6% vs 28.0%、CR 率：19.4% vs 4.0%）、奏効期間の中央値は、本剤群の方がプラセボ群より長かった（18.0 ヵ月 vs 11.3 ヵ月）。

⑦ その他の部分集団における有効性（2 回目の中間解析）

1 回目の中間解析の結果と同様に、あらかじめ計画した部分集団の大部分で、抗腫瘍効果、PFS 及び無増悪期間に関する治療効果は本剤群の方が良好であった。本剤は ITT population 全体で有効であったが、抗腫瘍効果、PFS 及び無増悪期間の延長は、強力な前治療を受けた患者、前治療に不応性であった患者、高リスクの細胞遺伝学的異常を有する患者、75 歳超の患者、並びに一般に予後不良とされている進行期の患者（例えば ISS stage III）においても認められた。

⑧ 生活の質（2 回目の中間解析）

EORTC QLQ-C30 及び MY-20 モジュールで測定した生活の質は、両群とも維持され、LenDex への本剤の追加によって悪影響は認められなかった。EORTC QLQ-C30 の全般的健康スコアは、両群で同様の推移を示した。治療の副作用を測定する下位尺度の結果は、追跡調査期間の中央値まで一貫して、プラセボ群と本剤群で類似していた。

3）安全性

① 曝露（2 回目の中間解析）

試験治療のサイクル数の中央値は、本剤群で 17 サイクル、プラセボ群で 15 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。本剤／プラセボの相対用量強度の中央値は、本剤群で 97.4%、プラセボ群で 98.8%といずれも高く、両群で同程度であった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は本剤群で 93.8%、プラセボ群で 96.6%、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%、プラセボ群で 94.9%であり、本剤を LenDex と併用することによって、LenDex の相対用量強度に重大な影響を与えることはなかった。本剤群の患者の 76%では本剤の減量は実施されず、24%の患者では少なくとも 1 回減量していた。2 回以上減量していた患者は 5%であった。

② 有害事象（2 回目の中間解析）

有害事象の要約を表 2.7.6.5-9 に示した。

有害事象の発現率は本剤群（98%）とプラセボ群（99%）で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象は本剤群で 74%、プラセボ群で 69%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 60%、プラセボ群で 53%に認められた。全患者において、患者ごとの有害事象の最悪 Grade は Grade 3 が最も多かった（本剤群：52%、プラセボ群：47%）。Grade 4 の有害事象は、本剤群で 18%、プラセボ群で 15%に認められ、Grade 5 の有害事象は本剤群で 4%、プラセボ群で 6%に認められた。

重篤な有害事象の発現率は、本剤群で 47%、プラセボ群で 49%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発現率は、本剤群（25%）とプラセボ群（26%）で同程度であった。試験期間中の死亡は、本剤群では 15 例（4%）、プラセボ群では 23 例（6%）に認められた。計 38 例の死亡のうち 7 例（本剤群：4 例、プラセボ群：3 例）は、試験治療との関連性が否定できないと判断されたが、それ以外の死亡は試験治療との関連性が否定された。試験治療全ての中止に至った有害事象は本剤群で 17%、プラセボ群で 14%であり、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 25%、プラセボ群で 20%であった。

2 回目の中間解析において、1 回目の中間解析から観察期間の延長（8.5 ヵ月）により発現率が上昇した有害事象は認められたが、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、試験期間中の死亡、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投与群間の発現率の差は 1 回目の中間解析と同程度であった。

表 2.7.6.5-9　有害事象の要約（2 回目の中間解析）

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

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 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 On-study deaths are defined as deaths that occur within 30 days of the last dose of study drug.

いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）を表 2.7.6.5-10、いずれかの群で 5%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（全 Grade）を表 2.7.6.5-11 に示した。全ての有害事象及び全ての試験治療との関連性が否定できない有害事象は、C16010 試験　総括報告書補遺 1 Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.6 に示した。

本剤群又はプラセボ群のいずれかで 20%以上に認められた有害事象は、下痢（本剤群：45%、プラセボ群：39%）、便秘（35%及び 26%）、疲労（29%及び 28%）、悪心（29%及び 22%）、貧血（29%及び 27%）、好中球減少症（29%及び 26%）、末梢性浮腫（28%及び 20%）、背部痛（24%及び 17%）、血小板減少症（24%及び 11%）、嘔吐（23%及び 12%）、上気道感染（23%及び 19%）、鼻咽頭炎（22%及び 20%）、不眠症（20%及び 27%）、筋痙縮（18%及び 26%）及び発熱（16%及び 21%）であった。

本剤群でプラセボ群より 5%以上発現率が高かった有害事象は、下痢（45%及び 39%）、便秘（35%及び 26%）、悪心（29%及び 22%）、末梢性浮腫（28%及び 20%）、背部痛（24%及び 17%）、血小板減少症（24%及び 11%）及び嘔吐（23%及び 12%）であった。一方、本剤群の発現率がプラセボ群より 5%以上低かった有害事象は、不眠症（20%及び 27%）、筋痙縮（18%及び 26%）及び発熱（16%及び 21%）であった。血小板減少症を除いて、これらの有害事象の発現率の投与群間差は Grade 1 又は Grade 2 の事象の発現率の差によるものと考えられた。血小板減少症は、全 Grade を通して発現率に差が認められた。

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 93%、プラセボ群で 92%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（30%及び 21%）、好中球減少症（26%及び 23%）、血小板減少症（21%及び 9%）、疲労（21%及び 19%）、便秘（20%及び 16%）及び不眠症（15%及

び 21%）であった。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、血小板減少症（21%及び 9%）、悪心（19%及び 9%）及び嘔吐（16%及び 4%）であった。

表 2.7.6.5-10　主な有害事象（いずれかの群で 10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）（2 回目の中間解析）

	LenDex N=359		Ixazomib + LenDex N=361	
Primary System Organ Class Preferred Term	Any n (%)	>= Grade 3 n (%)	Any n (%)	>= Grade 3 n (%)
Subjects with at least 1 Adverse Event	357 (99)	247 (69)	355 (98)	267 (74)
血液およびリンパ系障害	172 (48)	114 (32)	184 (51)	118 (33)
Blood and lymphatic system disorders				
好中球減少症 Neutropenia	92 (26)	71 (20)	103 (29)	74 (20)
血小板減少症 Thrombocytopenia	41 (11)	22 (6)	86 (24)	55 (15)
貧血 Anaemia	98 (27)	48 (13)	103 (29)	34 (9)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	266 (74)	90 (25)	276 (76)	83 (23)
肺炎 Pneumonia	44 (12)	31 (9)	41 (11)	29 (8)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	70 (19)	3 (<1)	83 (23)	2 (<1)
気管支炎 Bronchitis	51 (14)	7 (2)	60 (17)	1 (<1)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	73 (20)	0	81 (22)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	245 (68)	16 (4)	268 (74)	39 (11)
下痢 Diarrhoea	139 (39)	9 (3)	164 (45)	23 (6)
悪心 Nausea	79 (22)	[redacted]	104 (29)	[redacted]
嘔吐 Vomiting	42 (12)	2 (<1)	84 (23)	4 (1)
便秘 Constipation	94 (26)	1 (<1)	126 (35)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	232 (65)	34 (9)	237 (66)	38 (11)
General disorders and administration site conditions				
疲労 Fatigue	102 (28)	10 (3)	106 (29)	13 (4)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	73 (20)	4 (1)	101 (28)	8 (2)
無力症 Asthenia	57 (16)	3 (<1)	58 (16)	8 (2)
発熱 Pyrexia	75 (21)	7 (2)	56 (16)	4 (1)
代謝および栄養障害	123 (34)	32 (9)	131 (36)	36 (10)
Metabolism and nutrition disorders				
低カリウム血症 Hypokalaemia	37 (10)	5 (1)	47 (13)	16 (4)
食欲減退 Decreased appetite	38 (11)	4 (1)	46 (13)	4 (1)
神経系障害 Nervous system disorders	207 (58)	27 (8)	222 (61)	33 (9)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	53 (15)	4 (1)	69 (19)	6 (2)
浮動性めまい Dizziness	35 (10)	1 (<1)	49 (14)	2 (<1)
頭痛 Headache	42 (12)	1 (<1)	44 (12)	1 (<1)
振戦 Tremor	37 (10)	[redacted]	21 (6)	[redacted]
筋骨格系および結合組織障害	226 (63)	30 (8)	233 (65)	31 (9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
関節痛 Arthralgia	39 (11)	1 (<1)	45 (12)	5 (1)
背部痛 Back pain	62 (17)	9 (3)	87 (24)	3 (<1)
四肢痛 Pain in extremity	31 (9)	2 (<1)	43 (12)	1 (<1)
筋痙縮 Muscle spasms	95 (26)	[redacted]	66 (18)	[redacted]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	155 (43)	22 (6)	163 (45)	25 (7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
呼吸困難 Dyspnoea	40 (11)	5 (1)	40 (11)	2 (<1)
咳嗽 Cough	57 (16)	0	58 (16)	0
皮膚および皮下組織障害	140 (39)	7 (2)	185 (51)	22 (6)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
そう痒症 Pruritus	25 (7)	[redacted]	38 (11)	[redacted]
精神障害 Psychiatric disorders	144 (40)	23 (6)	124 (34)	18 (5)
不眠症 Insomnia	98 (27)	11 (3)	73 (20)	7 (2)
眼障害 Eye disorders	83 (23)	14 (4)	116 (32)	15 (4)
白内障 Cataract	37 (10)	14 (4)	28 (8)	11 (3)

Source：C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 14.4.1.25）

表 2.7.6.5-11　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象
（いずれかの群で 5%以上：全 Grade）（Safety Population）（2 回目の中間解析）

	n (%)	
Preferred Term	Placebo+LenDex N=359	Ixazomib+LenDex N=361
Patients with at least 1 related TEAE	329 (92)	335 (93)
下痢 Diarrhoea	75 (21)	110 (30)
好中球減少症 Neutropenia	83 (23)	93 (26)
血小板減少症 Thrombocytopenia	32 (9)	77 (21)
疲労 Fatigue	67 (19)	75 (21)
便秘 Constipation	58 (16)	71 (20)
悪心 Nausea	32 (9)	69 (19)
貧血 Anaemia	57 (16)	60 (17)
嘔吐 Vomiting	15 (4)	59 (16)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	45 (13)	56 (16)
不眠症 Insomnia	75 (21)	54 (15)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	35 (10)	47 (13)
筋痙縮 Muscle spasms	68 (19)	42 (12)
無力症 Asthenia	30 (8)	33 (9)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	13 (4)	28 (8)
味覚異常 Dysgeusia	23 (6)	27 (7)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	22 (6)	27 (7)
血小板数減少 Platelet count decreased	14 (4)	27 (7)
食欲減退 Decreased appetite	15 (4)	23 (6)
浮動性めまい Dizziness	18 (5)	23 (6)
肺炎 Pneumonia	26 (7)	22 (6)
そう痒症 Pruritus	19 (5)	21 (6)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	22 (6)	20 (6)
錯感覚 Paraesthesia	11 (3)	20 (6)
消化不良 Dyspepsia	20 (6)	18 (5)
白血球減少症 Leukopenia	16 (4)	18 (5)
白内障 Cataract	20 (6)	17 (5)
多発ニューロパチーPolyneuropathy	9 (3)	17 (5)
発熱 Pyrexia	18 (5)	15 (4)
筋力低下 Muscular weakness	17 (5)	14 (4)
高血糖 Hyperglycaemia	17 (5)	13 (4)
振戦 Tremor	24 (7)	11 (3)
口内乾燥 Dry mouth	20 (6)	6 (2)

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.3.h）
Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.

③ Grade 3 以上の有害事象（2 回目の中間解析）

Grade 3 の有害事象は、本剤群では 52%、プラセボ群では 47%の患者に認められた。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 5%以上の患者に認められた Grade 3 の有害事象は、好中球減少症（本剤群：17%、プラセボ群：15%）、貧血（9%及び 13%）、血小板減少症（9%及び 4%）、肺炎（各 7%）及び下痢（6%及び 3%）であった。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 3 の有害事象は血小板減少症のみであった。

Grade 4 の有害事象は、本剤群で 18%、プラセボ群で 15%であった。投与群間で 5%以上の差が認められた Grade 4 の有害事象はなかった。本剤群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上

に認められたGrade 4 の有害事象は、血小板減少症（本剤群：6%、プラセボ群：3%）、好中球減少症（4%及び5%）及び低カリウム血症（2%及び1%未満）であった。

Grade 3 の試験治療との関連性が否定できない有害事象は、本剤群では47%、プラセボ群では40%の患者に認められた。そのうち最も発現率が高かったのは好中球減少症であり両群で同程度であった（本剤群：15%、プラセボ群14%）。投与群間で5%以上の差が認められたGrade 3 の試験治療との関連性が否定できない有害事象は血小板減少症のみであった（本剤群：9%、プラセボ群3%）。

Grade 4 の試験治療との関連性が否定できない有害事象は、いずれの群も12%であった。そのうち本剤群において最も発現率が高かったのは血小板減少症であった（本剤群：5%、プラセボ群2%）。

④ 死亡（2 回目の中間解析）

試験期間中（試験治療の最終投与後30 日以内）の死亡の一覧を表2.7.6.5-12 に示した。

試験期間中の死亡は、本剤群で15 例（4%）、プラセボ群で23 例（6%）に認められた。死亡38 例のうち、7 例（本剤群：4 例、プラセボ群：3 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、本剤群では肺塞栓症、真菌性肺炎、脳卒中に起因した昏睡及び突然死、プラセボ群では心筋梗塞、肺塞栓症及び心停止であった。

本剤との関連性が否定されなかった死亡である真菌性肺炎（患者番号　10-CC* ）及び突然死（患者番号　10-KK* ）の詳細を2.7.6 補遺1 に記載した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.5-12　試験期間中の死亡（Safety Populaton）（2 回目の中間解析）

Patient ID	Age/Sex Race	Date of Death Cycle/Day	Preferred Term	Relation to Study Drugs
Placebo+LenDex				
10-A *	[redacted]M White	[redacted] C21D17	心不全 Cardiac failure	Not related
10-B *	[redacted]M Not Reported	[redacted] C7D36	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-C *	[redacted]M White	[redacted] C10D37	誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	Not related
10-D *	[redacted]M Not Reported	[redacted] C6D6	心筋梗塞 Myocardial infarction	Related to lenalidomide
10-E *	[redacted]F White	[redacted] C3D26	敗血症 Sepsis	Not related
10-F *	[redacted]F White	[redacted] C3D18	血液量減少性ショック Hypovolaemic shock	Not related
10-G *	[redacted]M White	[redacted] C1D46	死亡 Death	Not related
10-H *	[redacted]M White	[redacted] C1D18	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Related to lenalidomide
10-I *	[redacted]M White	[redacted] C2D8	肺炎球菌性肺炎 Pneumonia pneumococcal	Not related
10-J *	[redacted]M White	[redacted] C6D11	心原性ショック Cardiogenic shock	Not related
10-K *	[redacted]F White	[redacted] C12D33	脳出血 Cerebral haemorrhage	Not related
10-L *	[redacted]M White	[redacted] C2D38	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-M *	[redacted]M White	[redacted] C5D27	大動脈解離 Aortic dissection	Not related
10-N *	[redacted]M White	[redacted] C3D30	蜂巣炎 Cellulitis	Not related
10-O *	[redacted]M White	[redacted] C2D20	自殺既遂 Completed suicide	Not related
10-P *	[redacted]F White	[redacted] C8D40	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-Q *	[redacted]M White	[redacted] C15D19	急性心不全 Cardiac failure acute	Not related
10-DD *	[redacted]M White	[redacted] C14D21	心停止 Cardiac arrest	Not related
10-EE *	[redacted]F White	[redacted] C14D41	脳出血 Cerebral haemorrhage	Not related
10-FF *	[redacted]M White	[redacted] C25D10	心停止 Cardiac arrest	Related to placebo and lenalidomide
10-GG *	[redacted]M White	[redacted] C16D32	インフルエンザ性肺炎 Pneumonia influenzal	Not related
10-HH *	[redacted]F White	[redacted] C25D22	心筋梗塞 Myocardial infarction	Not related
10-II *	[redacted]M White	[redacted] C26D29	心停止 Cardiac arrest	Not related

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.3.1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1A）
Abbreviations: ID=identification (number), LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.5-12　試験期間中の死亡（Safety Populaton）（2 回目の中間解析）（続き）

Patient ID	Age/Sex Race	Date of Death Cycle/Day	Preferred Term	Relation to Study Drugs
Ixazomib+LenDex				
10-R *	[redacted]M White	[redacted] C3D21	心停止 Cardiac arrest	Not related
10-S *	[redacted]M White	[redacted] C12D38	心血管不全 Cardiovascular insufficiency	Not related
10-T *	[redacted]M Asian	[redacted] C7D36	誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	Not related
10-U *	[redacted]M White	[redacted] C1D45	心筋梗塞 Myocardial infarction	Not related
10-V *	[redacted]F White	[redacted] C4D12	昏睡 Coma	Related to lenalidomide
		[redacted] C4D12	脳血管発作 Cerebrovascular accident	Not related
10-W *	[redacted]M White	[redacted] C6D51	肺塞栓症 Pulmonary embolism	Related to lenalidomide
10-X *	[redacted]M White	[redacted] C6D30	多臓器不全 Multi-organ failure	Not related
10-Y *	[redacted]F White	[redacted] C2D15	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-Z *	[redacted]M White	[redacted] C2D28	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-AA *	[redacted]M White	[redacted] C1D21	拡張機能障害 Diastolic dysfunction	Not related
10-BB *	[redacted]M Black or African American	[redacted] C1D19	形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	Not related
10-CC *	[redacted]F White	[redacted] C10D48	真菌性肺炎 Pneumonia fungal	Related to the full regimen (Ixazomib+LenDex)
10-JJ *	[redacted]M White	[redacted] C22D22	肺炎 Pneumonia	Not related
10-KK *	[redacted]M White	[redacted] C30D5	突然死 Sudden death	Related to ixazomib and lenalidomide
10-LL *	[redacted]M White	[redacted] C16D29	急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	Not related

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.3.1、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1A）
Abbreviations: ID=identification (number), LenDex=lenalidomide and dexamethasone.

⑤ 重篤な有害事象（2 回目の中間解析）

いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.5-13 に示した。また、本剤群で認められた重篤な有害事象の一覧を 2.7.6 補遺 2 に示した。

重篤な有害事象は本剤群の 47%及びプラセボ群の 49%に認められた。最も発現率の高かった重篤な有害事象は、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」（本剤群：22%、プラセボ群：25%）であった。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（7%及び 9%）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発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった（本剤群：25%、プラセボ群：26%）。試験治療との関連性が否定できない重

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

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。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（4%及び 6%）であった。

日本人患者で認められた本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象[redacted]について詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

表 2.7.6.5-13　主な重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）（Safety Population）（2 回目の中間解析）

	n (%)	
Preferred Term	Placebo+LenDex N=359	Ixazomib+LenDex N=361
Patients with at least 1 SAE	177 (49)	168 (47)
肺炎 Pneumonia	31 (9)	26 (7)
発熱 Pyrexia	16 (4)	12 (3)
下痢 Diarrhoea	2 (<1)	9 (2)
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	8 (2)	9 (2)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	9 (3)	7 (2)
気管支肺炎 Bronchopneumonia	3 (<1)	6 (2)
インフルエンザ Influenza	3 (<1)	6 (2)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	4 (1)	6 (2)
心房細動 Atrial fibrillation	6 (2)	5 (1)
急性腎不全 Renal failure acute	6 (2)	5 (1)
血小板減少症 Thrombocytopenia	5 (1)	5 (1)
心不全 Cardiac failure	6 (2)	4 (1)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	6 (2)	4 (1)
胃腸炎 Gastroenteritis	1 (<1)	4 (1)
心筋梗塞 Myocardial infarction	2 (<1)	4 (1)
病的骨折 Pathological fracture	1 (<1)	4 (1)
形質細胞腫 Plasmacytoma	[redacted]	
敗血症 Sepsis	4 (1)	4 (1)
失神 Syncope	3 (<1)	4 (1)
貧血 Anaemia	8 (2)	3 (<1)
気管支炎 Bronchitis	8 (2)	3 (<1)
気道感染 Respiratory tract infection	5 (1)	3 (<1)
背部痛 Back pain	7 (2)	2 (<1)
呼吸困難 Dyspnoea	4 (1)	2 (<1)
発熱性好中球減少症 Febrile neutropenia	8 (2)	2 (<1)
敗血症性ショック Septic shock	5 (1)	2 (<1)
転倒 Fall	4 (1)	1 (<1)
脊椎圧迫骨折 Spinal compression fracture	5 (1)	1 (<1)
尿路感染 Urinary tract infection	4 (1)	1 (<1)

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.3.m）
Abbreviations: SAE=serious adverse event.

⑥ 試験治療の中止に至った有害事象（2 回目の中間解析）

試験治療全ての中止に至った有害事象は、本剤群で 17%、プラセボ群で 14%であり、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 25%、プラセボ群で 20%であった

いずれかの群で 2 例以上に認められた試験治療中 1 剤以上の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5-14 に示した。

試験治療中 1 剤以上の中止に至った有害事象のうち、投与群間差が 5%以上のものはなかった。いずれかの群で 1%以上に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は、末梢性感覚ニューロパチー（本剤群：2%、プラセボ群：1%未満）、下痢（2%及び 1%未満）、疲労（1%及び 1%未満）、形質細胞性骨髄腫（1%及び 1%未満）、血小板減少症（いずれも 1%）、心不全（1%未満及び 1%）及び不眠症 [redacted] であった。

表 2.7.6.5-14　いずれかの群で 2 例以上に認められた試験治療中 1 剤以上の投与中止に至った有害事象（Safety Population）（2 回目の中間解析）

	n (%)	
Preferred Term	Placebo+LenDex N=359	Ixazomib+LenDex N=361
Patients with at least 1 TEAE resulting in discontinuation of at least 1 of the 3 agents in the study drug regimen	73 (20)	91 (25)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy	1 (<1)	7 (2)
下痢 Diarrhoea	3 (<1)	6 (2)
疲労 Fatigue	3 (<1)	5 (1)
形質細胞性骨髄腫 Plasma cell myeloma	2 (<1)	4 (1)
血小板減少症 Thrombocytopenia	4 (1)	4 (1)
好中球減少症 Neutropenia	3 (<1)	3 (<1)
急性腎不全 Renal failure acute	1 (<1)	3 (<1)
貧血 Anaemia	2 (<1)	2 (<1)
無力症 Asthenia	[redacted]	
食欲減退 Decreased appetite	2 (<1)	2 (<1)
浮動性めまい Dizziness	[redacted]	
帯状疱疹 Herpes zoster		
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	1 (<1)	2 (<1)
形質細胞腫 Plasmacytoma	[redacted]	
敗血症性ショック Septic shock	2 (<1)	2 (<1)
激越 Agitation	2 (<1)	1 (<1)
心不全 Cardiac failure	4 (1)	1 (<1)
血小板数減少 Platelet count decreased	3 (<1)	1 (<1)
肺炎 Pneumonia	3 (<1)	1 (<1)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	2 (<1)	1 (<1)
発熱 Pyrexia	3 (<1)	1 (<1)
不眠症 Insomnia	[redacted]	
ミオパチーMyopathy		
好中球数減少 Neutrophil count decreased		
多発ニューロパチーPolyneuropathy		
腎不全 Renal failure		

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 1（Table 2.3.o）
Abbreviations: TEAE=treatment-emergent adverse event.

⑦ 特に注目すべき有害事象－新規の原発性悪性腫瘍（2 回目の中間解析）

新規の原発性悪性腫瘍は 31 例〔本剤群 17 例（5%）、プラセボ群 14 例（4%）〕に認められ、両群で同程度であった。その内訳は、投与期間中に認められたものは本剤群 15 例（4%）、プラセボ群 11 例（3%）、PFS 追跡調査期間中にのみ認められたものは本剤群 2 例（1%未満）、プラセボ群 3 例（1%未満）であった。

⑧ 注目すべき有害事象（2 回目の中間解析）

注目すべき有害事象として血栓関連事象及び帯状疱疹について検討した。

SMQ「静脈の塞栓および血栓」に含まれる有害事象の発現率は、本剤群で 29 例（8%）、プラセボ群で 38 例（11%）に認められた。帯状疱疹は、本剤群で 18 例（5%）、プラセボ群で 7 例（2%）に認められた。1 回目の中間解析と同様に血栓関連事象及び帯状疱疹についてその発現率は両群で同程度であり、安全性上の懸念は認められなかった。

2 回目の中間解析ではカルフィルゾミブ使用により報告されている間質性肺疾患及び高血圧についても注目すべき有害事象として検討した。

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、高血圧クリーゼ及び肺高血圧症を併合）は本剤群で 24 例（7%）、プラセボ群で 19 例（5%）に認められた。これらの事象の発現率は低く両群で同程度であった。

⑨ 臨床的に重要な有害事象（2 回目の中間解析）

臨床的に重要な有害事象の要約を表 2.7.6.5-15 に示した。本剤群の発現率がプラセボ群より 5%以上高かった臨床的に重要な有害事象は、血小板減少症、悪心、嘔吐、下痢、発疹及び末梢性ニューロパチーであったが、これらの有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 で、支持療法又は試験治療の変更により管理可能であったため、本剤の投与中止に至った事象は少なかった。

表 2.7.6.5-15　臨床的に重要な有害事象（Safety Population）（2 回目の中間解析）

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

Source: C16010 試験　総括報告書補遺 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; 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 The preferred terms used and pooled for each adverse event category can be found in C16010 CSR Table 9.r.

c The TEAE of clinical importance was based on this preferred term only.

本剤投与に伴う血小板減少症は、一過性で管理可能であった。血小板数の平均値は、治療経過を通して周期的なパターンを示した。血小板減少症（複数の基本語を併合）の発現率は本剤群（31%）のほうがプラセボ群（16%）より高かった。さらに Grade 3 及び Grade 4 の血小板減少症（複数の基本語を併合）の発現率は、本剤群（12%及び 7%）の方がプラセボ群（5%及び 4%）より高かったが、全 Grade の出血事象（本剤群：20%、プラセボ群：19%）及び血小板輸血が必要となった患者の割合（8%及び 6%）は両群で同程度であった。

末梢性ニューロパチー（複数の基本語を併合）の発現率は本剤群（27%）の方がプラセボ群（22%）より高かった。この差は主に、Grade 1 又は Grade 2 の事象の発現率が本剤群（24%）の方がプラセボ群（20%）より高かったことに起因すると考えられた。Grade 3 の末梢性ニューロパチー（複数の基本語を併合）は両群とも 2%に認められた。Grade 4 以上又は重篤な末梢性ニューロパチーは、両群ともに認められなかった。

⑩ 部分集団別（2 回目の中間解析）

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）の有害事象について検討した。

本剤群の 65 歳超 75 歳以下の年齢層で 65 歳以下の年齢層より 10%以上発現率が高かったのは、重篤な有害事象、試験治療 1 剤以上の減量に至った有害事象であった。1 回目の中間解析の結果と同様に、本剤群では年齢が高い方が Grade 3 以上の有害事象、投与変更に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高くなる傾向が認められたが、プラセボ群においても同様の傾向が認められた。85 歳以上の患者（本剤群：4 例、プラセボ群：6 例）において特定の安全性に関する懸念は認められなかった。

男女別では、本剤群において、Grade 3 以上の試験治療との関連性が否定できない有害事象のみ女性の方が男性より発現率が高かったが、その他の有害事象の発現率は男女別で差はなかった。

人種別では、本剤群において、重篤な有害事象及び試験治療 1 剤以上の中止に至った有害事象の発現率がアジア人よりも白人で高く、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の発現率が高かったが、その他の有害事象の発現率は人種別で差はなかった。

⑪ 臨床検査（2 回目の中間解析）

血液学的検査項目においてベースライン時の Grade 0、1 又は 2 から試験中に Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合を次に記載した。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 13%、プラセボ群で 15%であった。ヘモグロビン値の Grade 4（低値）への変化は認められなかった。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 32%、プラセボ群で 23%であった。Grade 4（低値）への変化は、本剤群の 5%及びプラセボ群の 2%の患者に認められた。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 15%、プラセボ群で 7%であった。Grade 4（低値）への変化は、本剤群の 10%及びプラセボ群の 4%の患者に認められた。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 20%、プラセボ群で 23%であった。Grade 4（低値）への変化は、本剤群の 5%及びプラセボ群の 7%の患者に認められた。

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）へ変化した患者の割合は、本剤群で 20%、プラセボ群で 16%であった。Grade 4（低値）への変化は、各群 1%であった。

血液生化学的検査項目において、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）へ変化した患者の割合がいずれかの群で 5%以上であったのはリン酸塩（低値）、カルシウム（低値）及びカリウム（低値）であった。その他の項目については Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は 4%以下と低く、いずれかの群において複数の患者で Grade 4 への変化が認められた項目は、カルシウム（低値）（本剤群：2%、プラセボ群：3%）、

カルシウム（高値）（いずれも 1%未満）、クレアチニン（高値）（いずれも 1%未満）、カリウム（低値）（[redacted] 及びカリウム（高値）（いずれも 1%）のみであった。

1 回目中間解析以降に臨床検査結果が Hy's law の生化学的検査基準を超えた患者はいなかった。

⑫ 心電図、バイタルサイン（2 回目の中間解析）

心電図の解析の結果、本剤群とプラセボ群の間で、QTcF 間隔及び QTcB 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味のある差は認められなかった。

また、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。

（4）結論（2 回目の中間解析）

2 回目の中間解析においても、1 回目の中間解析と同様にプラセボ群と比較して本剤群の方が良好な治療効果が認められた。

また、1 回目の中間解析と同様に 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、観察期間の延長により蓄積毒性が認められることはなかった。

本試験で得られた有効性及び安全性データから、本剤を LexDex と併用することにより RRMM 患者に対して良好なベネフィットーリスクプロファイルをもたらすことが示された。

2.7.6.6 海外第 1 相試験（C16013 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

A Phase 1 Pharmacokinetic and Tolerability Study of Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma

（1）試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項　　目	内　　容
試験の目的	主目的： ・アジア人の RRMM 患者を対象に、本剤に LenDex を併用投与したときのイキサゾミブの薬物動態を検討する。 ・アジア人の RRMM 患者を対象に、本剤に LenDex を併用投与したときの、本剤の RP2D／第 3 相推奨用量（RP3D）を決定し、忍容性を検討する。 副次目的： アジア人の RRMM 患者を対象に、本剤に LenDex を併用投与したときの本剤の奏効率及び奏効期間を決定する。
試験デザイン	本試験は、アジア人 RRMM 成人患者を対象とした第 1 相、オープン、多施設共同試験である。 本剤を 1、8 及び 15 日目に、レナリドミドを 1～21 日目に、デキサメタゾンを 1、8、15 及び 22 日目にそれぞれ経口投与し（28 日サイクル）、PD 又は忍容不能な毒性が発現するまで投与を継続した。用量は毒性に応じて変更可能とした。本剤の薬物動態解析用検体は、サイクル 1 の規定時点及びサイクル 2 の 1 日目投与前に採取した。本剤最終投与後 30 日を試験終了日とした。 本試験はアジア人患者の RP2D/RP3D の決定が目的であり、通常の用量漸増試験ではない。最初の 3 例は、本剤 4 mg（他試験で決定した欧米人患者の RP2D/RP3D）を開始要領とし、DLT が 1 例以下の場合、別の 3 例を登録し同用量を投与することとした。6 例中 1 例以下の DLT であれば、4 mg を本剤のアジア人患者の RP2D/RP3D とした。4 mg で開始した最初の 3 例に 2 例以上の DLT が発現した場合、次に登録される 3 例の開始用量は 3 mg とした。その後 DLT が 1 例以下の場合、次に登録される 3 例も同用量(3 mg)で開始とした。3 mg を投与された 6 例中 1 例以下の DLT の場合、3 mg を本剤のアジア人患者の RP2D/RP3D とした。必要に応じ、同様の減量方法で本剤 2.3 mg を投与することとした。 本試験ではアジア人患者の RP2D/RP3D を決定し、その用量での薬物動態を評価可能な患者として 20 例まで登録することとした。その内訳として、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を特徴づけるために、一般的なアジア人の部分集団としてシンガポール及び香港から約 8 例、特定のアジア地域（韓国など）として約 8 例を含めることとした。 DLT は、本剤と LenDex の併用治療との関連性が否定できないと治験責任医師が判断した以下の有害事象と規定した（Grade は「CTCAE 第 4.03 版」に従う）。 1. 7 日以上持続する Grade 4 の好中球減少症（500/mm^3 未満） 2. 発熱又は感染症を伴う Grade 3 の好中球減少症。発熱は体温が 38.5°C 以上と定義する。 3. 7 日以上持続する Grade 4 の血小板減少症（25,000/mm^3 未満） 4. 臨床的に意義のある出血を伴う Grade 3 の血小板減少症。臨床的に意義のある出血とは、100 cc 超の失血又は輸血が必要な出血と定義する。 5. 血小板数が 10,000/mm^3 未満 6. 疼痛を伴う Grade 2 の末梢性ニューロパチー、又は Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー 7. 最適な予防的制吐にもかかわらず発現した Grade 3 以上の悪心及び／又は嘔吐。最適な予防的制吐とは、標準の用量とスケジュールに従った 5-HT3 アンタゴニストを用いた制吐療法と定義する。 8. 最大限の支持療法にもかかわらず発現した Grade 3 以上の下痢

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
試験デザイン（続き）	9. Grade 3 以上の非血液毒性。ただし、以下のものは除く。 ・Grade 3 の関節痛／筋肉痛 ・短期間（1 週間未満）の Grade 3 の疲労 10. 試験治療に関連する血液毒性又は非血液毒性からの回復不良により次サイクル開始が 15 日以上遅延する場合 11. 試験治療に関連するその他の Grade 2 以上の非血液毒性で、治験責任医師が試験治療中止が必要と判断した場合
試験の種類	第 1 相試験
対象	診断及び主な選択基準 標準的な診断基準により多発性骨髄腫と診断された 18 歳以上のアジア人の患者（性別不問）を適格とした。患者は次の 3 つの測定値の一つ以上に該当する測定可能病変を有していることとした。血清 M 蛋白 1 g/dL 以上、尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上、血清 FLC 値 10 mg/dL 以上かつ FLC の比が異常。 1～3 ラインの前治療歴を有し、ECOG performance status が 0 から 2、規定された臨床検査値に適合し、適切な腎機能、肝機能及び血液学的機能（CrCL 30 mL/min 以上を含む）を有する患者を対象とした。 前治療の抗腫瘍療法の毒性から完全に回復（Grade 1 以下）していない患者、又は登録前 14 日以内に大手術や放射線治療を受けた患者は除外した。
計画被験者数	PK-evaluable population として 20 例を達成するために 24 例の登録を計画した。
投与方法・投与量及び投与期間	イキサゾミブ 4 mg を 1、8 及び 15 日目に、レナリドミド 25 mg を 1～21 日目に、デキサメタゾン 40 mg を 1、8、15 及び 22 日目にそれぞれ経口投与した（28 日サイクル）。本剤の用量は患者の忍容性によって必要に応じ変更した。PD 又は忍容不能な毒性が発現するまで投与を続けた。
評価項目及びその評価基準	［薬物動態の評価］ 血漿中薬物濃度測定用採血はサイクル 1 の 1、8 及び 15 日目、サイクル 2 の 1 日目の本剤投与前に実施した。さらにサイクル 1 の 1 及び 15 日目の本剤投与後、以下の時点で採血を実施した：15、30 分、1、1.5、2、4、8、24、48、96 及び 168 時間。イキサゾミブの血漿中濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定し、C_{max}、T_{max} 及び AUC_{0-168} は 1 及び 15 日目の本剤投与後に、$t_{1/2}$ と蓄積率は 15 日目の本剤投与後にそれぞれ算出した。 ［有効性の評価］ 有効性の評価は抗腫瘍効果と奏効期間に基づいた。抗腫瘍効果は IMWG 基準を用いて治験責任医師が評価した。奏効期間は最初に記録された奏効（PR、VGPR 又は CR）から最初に記録された PD までの期間と定義した。 ［安全性の評価］ 安全性は、曝露量、DLT、有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査、ECOG performance status、心電図検査及びバイタルサインなどに基づいて評価した。有害事象及び臨床検査値の Grade は「CTCAE 第 4.03 版」に従って評価した。 本剤の開始用量 4 mg は、他試験で決定した欧米人患者の RP2D/RP3D に基づいて設定した。アジア人患者の RP2D/RP3D は、本試験に登録した最初の 6 例の DLT 発現に基づいて設定した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	統計解析は主として記述統計量を算出し、グラフと共に表示した。正式な統計的仮説検定は実施しなかった。解析は以下の 3 つの集団について実施した。 PK-evaluable population：サイクル 1 の期間中に試験治療の減量及び／又は休薬なく治験実施計画書どおりの投与レジメンを受けた患者。併用禁止薬を用いることなく薬物動態の採血を完了した患者。薬物動態パラメータの信頼できる評価を可能とするに足る濃度－時間データを有する患者。 DLT-evaluable population：サイクル 1 の期間中に DLT を発現した患者、又は DLT の発現なしにサイクル 1 のすべての投与及び必要な試験手順を完了した患者。 Safety population：本剤を 1 回以上投与された患者。 ［薬物動態の解析］ 本剤の平均血漿中濃度－時間プロットは、各患者の濃度－時間データより作成した。薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-168}、$t_{1/2}$、蓄積率）は、ノンコンパートメント解析を用いて得られたデータの範囲で各患者について算出した。必要に応じて薬物動態パラメータごとに記述統計量を算出した。 ［有効性の解析］ 奏効カテゴリー（CR、VGPR、PR、SD など）ごとに患者数及び割合を算出した。奏効率（CR + VGPR 及び CR + VGPR + PR）及びその両側 95%信頼区間（正確な二項分布）を算出した。奏効期間の解析では奏効例のみを対象として、PD の場合を除いて最終の抗腫瘍効果の評価の時点を打ち切りとした。 ［安全性の解析］ 安全性に関する結果は、記述統計及び／又は連続変数の推移及びカテゴリカル変数の頻度と割合を用いて要約した。
医療機関数	8 施設（3 ヵ国：シンガポール、香港、韓国）
試験期間	2012 年 12 月[redacted]日～2014 年 7 月 14 日（データカットオフ日）

（2）試験成績

1）患者の内訳

本試験には 3 ヵ国（シンガポール、香港、韓国）8 施設（シンガポール：2 施設、香港：2 施設、韓国：4 施設）において、43 例（中国人：20 例、韓国人：16 例、その他：7 例）が登録され、データカットオフの時点で 22 例（51%、中国人 11 例、韓国人 9 例、その他：2 例）が試験治療を継続していた。21 例（49%）が試験治療を中止した。主な中止の理由は PD が 12 例（28%）、有害事象が 4 例（9%）であった〔症例報告書（CRF）の dispositon page に基づく〕。なお、CRF の adverse event page に基づくと、その他に中国人 3 例が有害事象により試験治療を中止した。

43 例すべての患者において、データカットオフ時点での試験治療の 3 剤併用での曝露期間の中央値は 197 日（範囲：17～547 日）、投与サイクル数の中央値は 7.0 サイクル（範囲：1～20 サイクル）であった。データカットオフ時点で試験治療を継続していた 22 例の投与サイクル数は 1～20 サイクルであった。

本試験に登録した 43 例すべてを safety population とした。DLT-evaluable population の定義に合致したのは、24 例（中国人：8 例、韓国人：12 例、その他：4 例）であった。

PK-evaluable population の定義に合致したのは 24 例（56%）であり、その内訳は中国人：10 例、韓国人：10 例、その他：4 例であった。各 population の定義は表 2.7.6.6-1 の解析方法部分に示した。

2）患者背景

Safety population における患者背景を表 2.7.6.6-2 に示した。すべての患者がアジア人で、その大半は中国人（20 例、47%）又は韓国人（16 例、37%）であった。半数以上が男性（27 例、63%）で、年齢の中央値は 63 歳（範囲：38～79 歳）であった。

表 2.7.6.6-2　患者背景（Safety Population）

	Ixazomib + LenDex			
	Chinese N = 20	Korean N = 16	Other N = 7	Total N = 43
Sex, n (%)				
Male	13 (65)	9 (56)	5 (71)	27 (63)
Female	7 (35)	7 (44)	2 (29)	16 (37)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	20 (100)	16 (100)	7 (100)	43 (100)
Race, n (%)				
Asian	20 (100)	16 (100)	7 (100)	43 (100)
Asian Indian	0	0	2 (29)	2 (5)
Chinese	20 (100)	0	0	20 (47)
Korean	0	16 (100)	0	16 (37)
Malaysian	0	0	3 (43)	3 (7)
Indonesian	0	0	1 (14)	1 (2)
Other	0	0	1 (14)	1 (2)
Age (years)				
Mean (SD)	66.0 (7.78)	56.9 (10.46)	59.6 (9.27)	61.5 (9.84)
Median (min, max)	66.0 (51, 79)	57.5 (38, 75)	62.0 (43, 69)	63.0 (38, 79)
Height at Baseline (cm)				
Mean (SD)	160.3 (7.71)	161.3 (5.92)	157.6 (11.79)	160.2 (7.80)
Median (min, max)	161.5 (138, 175)	161.0 (151, 172)	161.0 (139, 168)	161.0 (138, 175)
Weight at Baseline (kg)				
Mean (SD)	59.5 (11.30)	62.9 (7.41)	58.2 (14.17)	60.6 (10.47)
Median (min, max)	60.2 (39, 85)	64.6 (49, 76)	61.7 (40, 75)	62.2 (39, 85)

Abbreviations: SD = standard deviation.
Source：C16013 試験（Table 10-2）

すべての患者が選択基準の規定どおり測定可能病変を有しており、初回診断から本剤初回投与までの中央値は 36.3 ヵ月（範囲：8～116 ヵ月）であった。ベースライン時の主な骨髄腫のタイプは IgG 型（27 例、63%）で、ECOG performance status については、41 例（95%）が 0 又は 1 で、残り 2 例（5%）が 2 であった。平均血清 M 蛋白値は 23.11 g/L、尿中 M 蛋白値は 555.39 mg/日で、FLC 値は 2711.08 mg/L、平均血清アルブミン値は 3.75 g/dL（患者の 84%が 3.5 g/dL 以上）であった。平均血清 β_2-ミクログロブリン値は 4.42 mg/L で、13 例（30%）が 2.5 mg/L 未満、23 例（53%）が 2.5～5.5 mg/L、7 例（16%）が 5.5 mg/L 超であった。すべての患者のベースライン時の血清クレアチニン値は 2 mg/dL 以下（平均値 1.0 mg/L）、CrCL は 30 mL/min 超（30～60 mL/min：47%、60 mL/min 超：53%）であった。ベースライン時の CrCL の平均値は 70 mL/min であった（表 2.7.6.6-3）。全身骨検査結果は 33 例（77%）が異常で、治験責任医師の報告では異常所見のうち臨床的に意義のないものが 63%、意義のあるものが 14%であった。骨融解病変は 22 例（51%）に見られた。

表 2.7.6.6-3　ベースラインの疾患特性（Safety Population）

Category	Ixazomib + LenDex N = 43
Time since initial diagnosis to first dose of ixazomib (months)	
Mean (SD)	44.1 (28.22)
Median (min, max)	36.3 (8, 116)
Type of myeloma at Baseline, n (%)	
IgG	27 (63)
Kappa	16 (59)
Lambda	11 (41)
IgA	5 (12)
Kappa	2 (40)
Lambda	3 (60)
Free Kappa light chains (no heavy chain)	5 (12)
Free Lambda light chains (no heavy chain)	2 (5)
Biclonal free light chains (no heavy chain)	1 (2)
Unknown	3 (7)
Serum M-protein (g/L)	
N	42
Mean (SD)	23.11 (20.887)
Median (min, max)	19.94 (0.0, 94.6)
Urine M-protein (mg/day)	
N	40
Mean (SD)	555.39 (771.214)
Median (min, max)	226.90 (2.1, 2952.0)
Involved free light chain level (mg/L)	
Mean (SD)	2711.08 (7654.741)
Median (min, max)	410.89 (22.1, 37700.0)
Serum free light chain ratio, n (%)	
N	42
Normal	1 (2)
Abnormal	41 (98)
Baseline ECOG performance status, n (%)	
0	24 (56)
1	17 (40)
2	2 (5)
ISS stage at Baseline, n (%)	
I	10 (23)
II	18 (42)
III	13 (30)
Unknown	2 (5)
Serum albumin (g/dL)	
Mean (SD)	3.75 (0.620)
Median (min, max)	3.80 (1.3, 4.9)
Serum albumin (g/dL), n (%)	
< 3.5	7 (16)
≥ 3.5	36 (84)

1/2

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; SD = standard deviation.

a　Calculated using the Cockcroft-Gault formula: C × [140 — Age(yrs)] × Weight(kg) / [72 × serum creatinine(mg/dL)], where multiplication factor C = 1 for males, and C = 0.85 for females.

Source：C16013 試験（Table 10-3）

表 2.7.6.6-3　ベースラインの疾患特性（Safety Population）（続き）

Category	Ixazomib + LenDex N = 43
β2 - microglobulin (mg/L)	
Mean (SD)	4.417 (4.4001)
Median (min, max)	3.614 (1.18, 28.69)
β2 – microglobulin category (mg/L), n (%)	
< 2.5	13 (30)
2.5 - 5.5	23 (53)
> 5.5	7 (16)
Corrected calcium (mg/dL)	
Mean (SD)	9.47 (0.833)
Median (min, max)	9.30 (8.0, 11.8)
Hemoglobin (g/L)	
Mean (SD)	107.0 (21.25)
Median (min, max)	104 (66, 159)
Serum creatinine (mg/dL)	
Mean (SD)	0.968 (0.2494)
Median (min, max)	0.939 (0.55, 1.41)
Serum creatinine (mg/dL), n (%)	
≤ 2	43 (100)
Creatinine clearance[a] (mL/min)	
Mean (SD)	69.72 (27.406)
Median (min, max)	62.62 (32.9, 141.4)
Creatinine clearance[a] category (mL/min), n (%)	
> 30 to 60	20 (47)
> 60	23 (53)

2/2

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; SD = standard deviation.
a　Calculated using the Cockcroft-Gault formula: C × [140 — Age(yrs)] × Weight(kg) / [72 × serum creatinine(mg/dL)], where multiplication factor C = 1 for males, and C = 0.85 for females.
Source：C16013 試験（Table 10-3）

すべての患者が抗腫瘍療法の治療歴があり、21 例（49%）が試験開始前に骨髄又は末梢血幹細胞移植を受けていた。19 例（44%）が 1 ライン、12 例（28%）が 2 ライン、12 例（28%）が 3 ラインの前治療歴を有していた。前治療最終投与から本剤初回投与までの期間の中央値は 16.1 ヵ月（範囲：1～79 ヵ月）であった。直近の前治療として、21 例（49%）がボルテゾミブを含む治療を、25 例（58%）が IMiD（サリドマイド 44%、レナリドミド 21%）を含む治療を受けていた。また、42 例（98%）で直近の前治療にステロイドが含まれており、2 例（5%）が carfilzomib を含む治療を受けていた。スクリーニング時の治験責任医師の判定では、43 例中 12 例が直近の前治療に難治であった。多数の患者で各薬剤〔ボルテゾミブ（18 例）、レナリドミド／デキサメタゾン（36 例）又は carfilzomib（41 例）〕に対して難治か否かという情報を有していなかった。情報を有する患者において、これらのレジメンに難治である患者はいなかった。

3）有効性

全サイクルを通した治験責任医師の評価による最良効果を表 2.7.6.6-4 に示した。

RRMM 患者 43 例中 6 例はデータカットオフ前に有効性を評価されておらず、他の 5 例は奏効が確定しなかった。RRMM 患者 43 例のうち全治療サイクルを通し治験責任医師による

最良効果（確定のみ）としてCRが4例（9.3%）、PR〔VGPR：5例（11.6%）を含む〕が19例（44.2%）、SDが3例（7.0%）、PDが6例（14%）であった。全奏効率〔CR＋PR（VGPRを含む）〕は53.5%（23例）であり、CR＋VGPRは9例（20.9%）であった。奏効例23例中6例がその後PDとなり、その奏効期間の中央値は12.9ヵ月（範囲：1.8～15.0ヵ月）であった。また、PDの徴候なく打ち切った患者（17例）の追跡期間の中央値は5.6ヵ月であった。

全治療サイクルを通し最良効果（未確定を含む）としてCRが4例（9.3%）、PR〔VGPR：6例（14%）を含む〕が24例（55.8%）、SDが5例（11.6%）、PDが4例（9.3%）であった。全奏効率は65.1%（28例）であり、CR＋VGPRは10例（23.3%）であった。

表2.7.6.6-4　全サイクルを通した治験責任医師の評価による最良効果（Safety Population）

	Ixazomib + LenDex (N = 43)	
Category	n (%)	95% CI
Best Response (Confirmed)[a]		
CR	4 (9.3)	(2.6, 22.1)
sCR	0	
PR	19 (44.2)	(29.1, 60.1)
VGPR	5 (11.6)	(3.9, 25.1)
SD	3 (7.0)	(1.5, 19.1)
PD	6 (14)	(5.3, 27.9)
ORR (CR + PR [including VGPR])	23 (53.5)	(37.7, 68.8)
CR + VGPR	9 (20.9)	(10.0, 36.0)
Best Response (Confirmed or Unconfirmed)[a]		
CR	4 (9.3)	(2.6, 22.1)
sCR	1 (2.3)	(0.1, 12.3)
PR	24 (55.8)	(39.9, 70.9)
VGPR	6 (14)	(5.3, 27.9)
SD	5 (11.6)	(3.9, 25.1)
PD	4 (9.3)	(2.6, 22.1)
ORR (CR + PR [including VGPR])	28 (65.1)	(49.1, 79.0)
CR + VGPR	10 (23.3)	(11.8, 38.6)

Abbreviations: CR = complete response; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

a　Six patients did not have an assessment performed before the date of data cutoff; another 5 patients did not have a confirmed response.

Source：C16013試験（Table 11-3）

M蛋白及び血清FLC反応の要約を表2.7.6.6-5に示した。

ベースライン及び治療時点で測定可能M蛋白データのある36例のうち、2例を除くすべての患者（94%）でM蛋白がベースラインから減少した。

Safety populationにおいて2例（5%）でベースライン時の測定可能血清中又は尿中M蛋白又は血清FLCがベースライン後に100%減少し、9例（21%）で90%以上、28例（65%）で50%以上減少した。

表 2.7.6.6-5　M 蛋白及び血清遊離軽鎖反応の要約（Safety Population）

Best M-Protein or Serum Free Light Chain Response Category[a]	Ixazomib + LenDex (N = 43) n (%)
100% reduction	2 (5)
Immunofixation negative	2 (5)
≥ 90% reduction	9 (21)
≥ 50% reduction	28 (65)
90% - < 100% reduction	7 (16)
75% - < 90% reduction	11 (26)
50% - < 75% reduction	8 (19)
25% - < 50% reduction	2 (5)
< 25% reduction to < 25% increase	5 (12)
≥ 25% increase	1 (2)

a For patients with measurable serum M-protein at Baseline, the percent change from baseline to best (lowest) value post-baseline in serum M-protein was used. For patients with non-measurable serum M-protein, but measurable urine M-protein the percent change from baseline to best (lowest) value post-baseline in urine M-protein was used. For patients with non-measurable serum M-protein and non-measurable urine M-protein, but measurable serum free light chain assay, the percent change from baseline to best (lowest) value post-baseline in the difference between involved and uninvolved free light chain levels was used. Baseline value was the maximum value between the screening and Cycle 1 Day 1 visits based on available local laboratory measurements. Best post-baseline values were determined using scheduled local laboratory results when available.
Source：C16013 試験（Table 11-4）

4）安全性

① 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.6-6 に示した。

すべての患者に有害事象が認められた。試験治療（本剤、レナリドミド又はデキサメタゾン）との関連性が否定できない有害事象は 37 例（86%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象が認められた患者は 31 例（72%）で、21 例（49%）に試験治療との関連性が否定できない Grade 3 以上の有害事象を認めた。Grade 4 の有害事象は 8 例（19%）に認められ、うち 5 例（12%）では試験治療との関連性が否定できない Grade 4 の有害事象が認められた。

最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。重篤な有害事象は 18 例（42%）に認められ、試験治療との関連性が否定できない重篤な有害事象は 10 例（23%）に認められた。試験治療の中止に至った有害事象は 7 例（16%）に 8 件認められた。

表 2.7.6.6-6　有害事象の要約（Safety Population）

	Ixazomib + LenDex			
	Chinese	Korean	Other	Total
	N = 20	N = 16	N = 7	N = 43
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	20 (100)	16 (100)	7 (100)	43 (100)
Study drug-related TEAE	19 (95)	11 (69)	7 (100)	37 (86)
TEAE of ≥ Grade 3 intensity	12 (60)	12 (75)	7 (100)	31 (72)
Study drug-related TEAE of ≥ Grade 3 intensity	7 (35)	8 (50)	6 (86)	21 (49)
On-study deaths[a]	0	0	0	0
SAE	8 (40)	5 (31)	5 (71)	18 (42)
Study drug-related SAE	3 (15)	4 (25)	3 (43)	10 (23)
TEAE resulting in study drug dose modification[b]	16 (80)	9 (56)	6 (86)	31 (72)
TEAE resulting in study drug dose reduction	12 (60)	7 (44)	5 (71)	24 (56)
TEAE resulting in study drug discontinuation	4 (20)	2 (13)	1 (14)	7 (16)

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

a　On-study death was defined as death that occurs between the first dose of any study drug and 30 days after the last dose of any study drug.

b　Dose modification included dose delay, dose reduction, and drug discontinuation.

Source：C16013 試験（Table 12-3）

10%以上に認められた有害事象（全 Grade/Grade 3 以上）、10%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を表 2.7.6.6-7 及び表 2.7.6.6-8 に示した。すべての有害事象及びすべて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は、C16013 試験　総括報告書 Table 14.4.1.2 及び Table 14.4.1.7 に示した。

主な有害事象は、下痢 23 例（53%）、上気道感染 14 例（33%）、嘔吐 13 例（30%）、咳嗽、食欲減退、疲労、好中球減少症及び血小板減少症各 12 例（28%）であった。

試験治療との関連性が否定できない主な有害事象は、下痢 17 例（40%）、末梢性ニューロパチー及び嘔吐各 9 例（21%）、食欲減退、好中球減少症及び血小板減少症各 8 例（19%）であった。

表 2.7.6.6-7　主な有害事象（10%以上：全 Grade/Grade 3 以上）（Safety Population）

	Ixazomib + LenDex							
	Chinese N = 20 n (%)		Korean N = 16 n (%)		Other N = 7 n (%)		Total N = 43 n (%)	
Preferred Term	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3	Any	>= Grade 3
Patients with at Least 1 Adverse Event	20 (100)	12 (60)	16 (100)	12 (75)	7 (100)	7 (100)	43 (100)	31 (72)
下痢 Diarrhoea	13 (65)	1 (5)	6 (38)	5 (31)	4 (57)	3 (43)	23 (53)	9 (21)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	7 (35)	1 (5)	3 (19)	0	4 (57)	0	14 (33)	1 (2)
嘔吐 Vomiting	7 (35)	0	3 (19)	1 (6)	3 (43)	0	13 (30)	1 (2)
咳嗽 Cough	3 (15)	0	5 (31)	0	4 (57)	0	12 (28)	0
食欲減退 Decreased appetite	5 (25)	1 (5)	4 (25)	0	3 (43)	0	12 (28)	1 (2)
疲労 Fatigue	3 (15)	1 (5)	4 (25)	1 (6)	5 (71)	3 (43)	12 (28)	5 (12)
好中球減少症 Neutropenia	4 (20)	4 (20)	7 (44)	7 (44)	1 (14)	1 (14)	12 (28)	12 (28)
血小板減少症 Thrombocytopenia	3 (15)	1 (5)	7 (44)	5 (31)	2 (29)	2 (29)	12 (28)	8 (19)
浮動性めまい Dizziness	4 (20)	0	4 (25)	1 (6)	3 (43)	0	11 (26)	1 (2)
貧血 Anaemia	4 (20)	1 (5)	4 (25)	3 (19)	2 (29)	2 (29)	10 (23)	6 (14)
悪心 Nausea	2 (10)	0	6 (38)	1 (6)	2 (29)	0	10 (23)	1 (2)
不眠症 Insomnia	3 (15)	0	2 (13)	0	4 (57)	0	9 (21)	0
末梢性ニューロパチー Neuropathy peripheral	4 (20)	0	1 (6)	0	4 (57)	0	9 (21)	0
発熱 Pyrexia	4 (20)	0	3 (19)	0	2 (29)	0	9 (21)	0
便秘 Constipation	4 (20)	0	3 (19)	0	1 (14)	0	8 (19)	0
低カリウム血症 Hypokalaemia	3 (15)	2 (10)	2 (13)	0	3 (43)	3 (43)	8 (19)	5 (12)
血小板数減少 Platelet count decreased	3 (15)	1 (5)	3 (19)	3 (19)	0	0	6 (14)	4 (9)
そう痒症 Pruritus	1 (5)	0	4 (25)	0	1 (14)	0	6 (14)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (10)	0	3 (19)	0	1 (14)	0	6 (14)	0
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2 (10)	0	2 (13)	1 (6)	1 (14)	0	5 (12)	1 (2)
白内障 Cataract	2 (10)	1 (5)	0	0	3 (43)	2 (29)	5 (12)	3 (7)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	2 (10)	1 (5)	2 (13)	2 (13)	1 (14)	0	5 (12)	3 (7)

Source：C16013 試験（Table 12-5、Table14.4.1.3 及び Table 14.4.1.5C）

表 2.7.6.6-8　主な試験治療との関連性が否定できない有害事象（10%以上：全 Grade）
（Safety Population）

	Ixazomib + LenDex			
	Chinese N = 20	Korean N = 16	Other N = 7	Total N = 43
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients with at Least 1 Drug-Related Adverse Event	19 (95)	11 (69)	7 (100)	37 (86)
下痢 Diarrhoea	10 (50)	4 (25)	3 (43)	17 (40)
末梢性ニューロパチーNeuropathy peripheral	4 (20)	1 (6)	4 (57)	9 (21)
嘔吐 Vomiting	4 (20)	3 (19)	2 (29)	9 (21)
食欲減退 Decreased appetite	5 (25)	0	3 (43)	8 (19)
好中球減少症 Neutropenia	3 (15)	4 (25)	1 (14)	8 (19)
血小板減少症 Thrombocytopenia	2 (10)	4 (25)	2 (29)	8 (19)
疲労 Fatigue	2 (10)	1 (6)	4 (57)	7 (16)
悪心 Nausea	2 (10)	4 (25)	1 (14)	7 (16)
不眠症 Insomnia	3 (15)	0	2 (29)	5 (12)
血小板数減少 Platelet count decreased	3 (15)	2 (13)	0	5 (12)

Source：C16013 試験（Table 12-6、Table 14.4.1.7）

② Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の主な有害事象（10%以上）は、好中球減少症 12 例（28%）、下痢 9 例（21%）、血小板減少症 8 例（19%）、貧血 6 例（14%）、疲労及び低カリウム血症各 5 例（12%）であった。

Grade 4 の有害事象は 8 例（19%）に認められ、その内訳は血小板減少症 4 例（9%）、低カリウム血症 2 例（5%）、貧血、低カルシウム血症、好中球数減少、血小板数減少、肺炎、腎機能障害、脊髄圧迫及び脊椎骨折各 1 例（2%）であった。

主な 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（10%以上）は、好中球減少症 8 例（19%）、下痢 6 例（14%）及び血小板減少症 5 例（12%）であった。Grade 4 の試験治療との関連性が否定できない有害事象は血小板減少症 3 例（7%）、低カリウム血症、好中球数減少、血小板数減少及び腎機能障害各 1 例（2%）であった。

③ 死亡

試験治療の最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。1 例が最終投与（サイクル 2 の 22 日目）の 42 日後に肺炎で死亡した。この患者は、サイクル 2 の 10 日目に胃腸炎（本剤とレナリドミドに起因すると考えられ、他に原因が認められない）のため入院し（サイクル 2 の 14 日目に回復）、試験治療の最終投与から約 3 週間後に胃腸炎の再発のため入院した。その後、腎機能障害とインフルエンザ A に起因する肺炎を発現し、肺炎は悪化し急性呼吸窮迫症候群を伴い、患者は死亡した。治験責任医師の見解として、これら 3 つの事象は試験治療との関連性が否定できない（他に特定されない）とされた（表 2.7.6.6-9）。

表 2.7.6.6-9　死亡（Safety Population）

Subject ID	Age Sex	Race	Date of Death	Cycle Day	Days From First Dose	Days From Last Dose	Preferred Term	Treatment Related?
13-A*	7[redacted] Female	Chinese	[redacted]	－	93	42	肺炎 Pneumonia	Y

MedDRA version 16.1

Number of days from first dose is defined as (date of death - date of first dose of any study drug).

Number of days from last dose is defined as (date of death - date of last dose of any study drug that is administered before death).

Source：C16013 試験（Table 14.4.2.1、Listing 16.2.4.1）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

④ 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6-10 に示した。

重篤な有害事象は 18 例（42%）に認められた。複数の患者で発現した重篤な有害事象は、肺炎及び下痢各 3 例（7%）、肺感染、背部痛、形質細胞腫及び上気道感染各 2 例（5%）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 10 例(23%)に 1 件以上認められた。複数の患者で発現し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、下痢 3 例(7%)及び肺炎 2 例（5%）であった。なお、前項に記載した最終投与の 42 日後に認められ死亡に至った肺炎は、重篤な有害事象の集計には含めなかったが、表 2.7.6.6-10 の一覧には記載した。

表 2.7.6.6-10　重篤な有害事象（Safety Population）

Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Days from First Dose	Days from Last Dose	Preferred Term	Action Taken	Outcome	Treatment Related?	Intensity
[redacted]	[redacted] Male	Chinese	12JAN20[redacted]	20JAN20[redacted]	C2 D14	42	0	上気道感染 Upper respiratory tract infection	2,8	1	N	3
[redacted]	[redacted] Female	Chinese	12JAN20[redacted]	10FEB20[redacted]	C1 D14	14	0	薬物過敏症 Drug hypersensitivity	2,4,7,8	1	Y	3
[redacted]	[redacted] Female	Chinese	02FEB20[redacted]	09FEB20[redacted]	C2 D20	48	1	肺炎 Pneumonia	2,4,8,9	1	Y	3
			22APR20[redacted]	06MAY20[redacted]	C5 D15	127	0	骨粗鬆症性骨折 Osteoporotic fracture	2,8,9	1	N	3
[redacted]	[redacted] Male	Chinese	07MAY20[redacted]	10MAY20[redacted]		79	8	背部痛 Back pain	8	1	N	3
[redacted]	[redacted] Male	Chinese	08JAN20[redacted]	28JAN20[redacted]	C1 D6	6	0	脊椎骨折 Spinal fracture	2,8,9	2	N	4
			21FEB20[redacted]	24FEB20[redacted]		50	3	脊髄圧迫 Spinal cord compression	7,8,9	2	N	4
13-A*	[redacted] Female	Chinese	01MAR20[redacted]	05MAR20[redacted]	C2 D10	40	0	胃腸炎 Gastroenteritis	2,8	1	Y	3
			05APR20[redacted]	07APR20[redacted]		75	23	胃腸炎 Gastroenteritis	2,8	2	Y	3
			06APR20[redacted]	24APR20[redacted]		76	24	腎機能障害 Renal impairment	7,8,10	2	Y	4
			24APR20[redacted]	24APR20[redacted]		94	42	肺炎 Pneumonia	1	4	Y	5
[redacted]	[redacted] Female	Chinese	30DEC20[redacted]	Ongoing	C11 D21	316	0	形質細胞腫 Plasmacytoma	7,8,9,10	2	N	2

MedDRA version 16.1

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

Action Taken: 1 = No action taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered, 9 = Concomitant procedure performed, 10 = Discontinued from study.

Outcome: 1 = Resolved, 2 = Resolved with sequelae, 3 = Unresolved, 4 = Death, 5 = Unknown.

Source：C16013 試験（Table 14.4.2.2）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.6.6-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Days from First Dose	Days from Last Dose	Preferred Term	Action Taken	Outcome	Treatment Related?	Intensity
[redacted]	[redacted] Female	Chinese	05JAN20[redacted]	11JAN20[redacted]		105	1	発熱 Pyrexia	2,8,9	1	N	1
[redacted]	[redacted] Female	Korean	08OCT20[redacted]	23OCT20[redacted]	C1 D13	13	1	嘔吐 Vomiting	2,8	1	Y	3
			30OCT20[redacted]	04NOV20[redacted]	C2 D8	35	0	血小板数減少 Platelet count decreased	8	1	Y	3
[redacted]	[redacted] Male	Korean	17FEB20[redacted]	27FEB20[redacted]	C6 D8	161	1	肺感染 Lung infection	2,8	1	N	3
			21APR20[redacted]	02MAY20[redacted]	C7 D36	224	14	腎細胞癌 Renal cell carcinoma	6,8,9	1	N	3
[redacted]	[redacted] Female	Korean	18OCT20[redacted]	18NOV20[redacted]	C1 D17	17	0	下痢 Diarrhoea	2,8	1	Y	3
[redacted]	[redacted] Male	Korean	09MAY20[redacted]	20MAY20[redacted]	C10 D3	257	0	萎縮性胃炎 Gastritis atrophic	2,8	1	Y	2
			23JUN20[redacted]	Ongoing	C11 D21	302	5	肺炎 Pneumonia	7,8,10	3	N	4
[redacted]	[redacted] Female	Korean	28OCT20[redacted]	17NOV20[redacted]	C1 D8	8	0	肺炎 Pneumonia	2,8	1	Y	2
			04JAN20[redacted]	Ongoing	C3 D19	76	0	背部痛 Back pain	2	3	Y	3
			04JAN20[redacted]	Ongoing	C3 D19	76	0	過小食 Hypophagia	8	3	N	3
			05JAN20[redacted]	Ongoing		77	1	血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	2,8	3	Y	3
[redacted]	[redacted] Male	Other	28JAN20[redacted]	13FEB20[redacted]	C1 D15	15	1	食物アレルギー Food allergy	2,8	1	N	2

MedDRA version 16.1

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

Action Taken: 1 = No action taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered, 9 = Concomitant procedure performed, 10 = Discontinued from study.

Outcome: 1 = Resolved, 2 = Resolved with sequelae, 3 = Unresolved, 4 = Death, 5 = Unknown.

Source：C16013 試験（Table 14.4.2.2）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

表 2.7.6.6-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Days from First Dose	Days from Last Dose	Preferred Term	Action Taken	Outcome	Treatment Related?	Intensity
[redacted]	[redacted] Female	Other	24FEB2[redacted]	26FEB2[redacted]	C1 D17	17	0	上気道感染 Upper respiratory tract infection	2,8	1	N	2
			28FEB2[redacted]	04MAR2[redacted]	C1 D21	21	0	下痢 Diarrhoea	2,8	1	Y	1
			16JUL2[redacted]	22JUL2[redacted]	C6 D16	159	0	下痢 Diarrhoea	2,4,8	1	Y	3
			17JUL2[redacted]	29JUL2[redacted]	C6 D17	160	1	血小板減少症 Thrombocytopenia	2,4	1	Y	4
			03OCT2[redacted]	05OCT2[redacted]	C9 D11	238	0	上気道感染 Upper respiratory tract infection	8	1	N	2
[redacted]	[redacted] Male	Other	27FEB2[redacted]	11MAR2[redacted]	C10 D10	263	0	肺感染 Lung infection	2,8,9	1	N	3
[redacted]	[redacted] Female	Other	06FEB2[redacted]	08FEB2[redacted]	C1 D17	17	0	下痢 Diarrhoea	8	1	N	3
			27MAY2[redacted]	21JUN2[redacted]	C5 D15	127	0	下痢 Diarrhoea	2,8	1	Y	3
			17AUG2[redacted]	18AUG2[redacted]	C8 D13	209	0	裂傷 Laceration	8,9	1	N	3
			23APR2[redacted]	28APR2[redacted]		458	14	全身健康状態低下 General physical health deterioration	8	1	N	2

3/4

MedDRA version 16.1

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

Action Taken: 1 = No action taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered, 9 = Concomitant procedure performed, 10 = Discontinued from study.

Outcome: 1 = Resolved, 2 = Resolved with sequelae, 3 = Unresolved, 4 = Death, 5 = Unknown.

Source：C16013 試験（Table 14.4.2.2）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。

表 2.7.6.6-10　重篤な有害事象（Safety Population）（続き）

Subject ID	Age Sex	Race	AE Start Date	AE Stop Date	Cycle Day	Days from First Dose	Days from Last Dose	Preferred Term	Action Taken	Outcome	Treatment Related?	Intensity
[redacted]	[redacted] Male	Other	02DEC20[redacted]	11DEC20[redacted]	C9 D29	253	7	形質細胞腫 Plasmacytoma	2,6,8,9	1	N	2
			13JAN20[redacted]	15JAN20[redacted]	C10 D19	295	0	失神寸前の状態 Presyncope	8	1	N	2
			02FEB20[redacted]	05FEB20[redacted]	C11 D13	315	0	低カリウム血症 Hypokalaemia	2,8	1	Y	4

4/4

MedDRA version 16.1

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

Action Taken: 1 = No action taken, 2 = Dose held, 3 = Dose interrupted, 4 = Dose reduced, 5 = Dose increased, 6 = Dose delayed, 7 = Drug (or Dose) discontinued permanently, 8 = Concomitant medication administered, 9 = Concomitant procedure performed, 10 = Discontinued from study.

Outcome: 1 = Resolved, 2 = Resolved with sequelae, 3 = Unresolved, 4 = Death, 5 = Unknown.

Source：C16013 試験（Table 14.4.2.2）

消失日のマスキングにおいて、
マークなしの箇所は発現日と「同年」、
※の箇所は「翌年」を意味する。