

### 9.8.2. 統計解析計画

統計解析計画書 Version 1.0（作成日：2015年1月5日）はデータ固定前までに作成、固定された。その後、2015年3月30日に改訂（Version 1.1）が行われた。

改訂内容は以下のとおりである。

#### 【改訂内容】

- 1) ボルテゾミブ群の PPS が 1 例のため、有効性解析対象集団を PPS から FAS に変更した。
- 2) 有効性の副次評価項目の解析に治療反応率の持続時間、SELENA-SLEDAI Score および BILAG Index の 0 週と 12 週・24 週の比較および SLICC/ACR damage index による臓器障害度の変化に関する解析を追加した。

## 10. 治験対象患者

### 10.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を図 10.1-1 に示した。

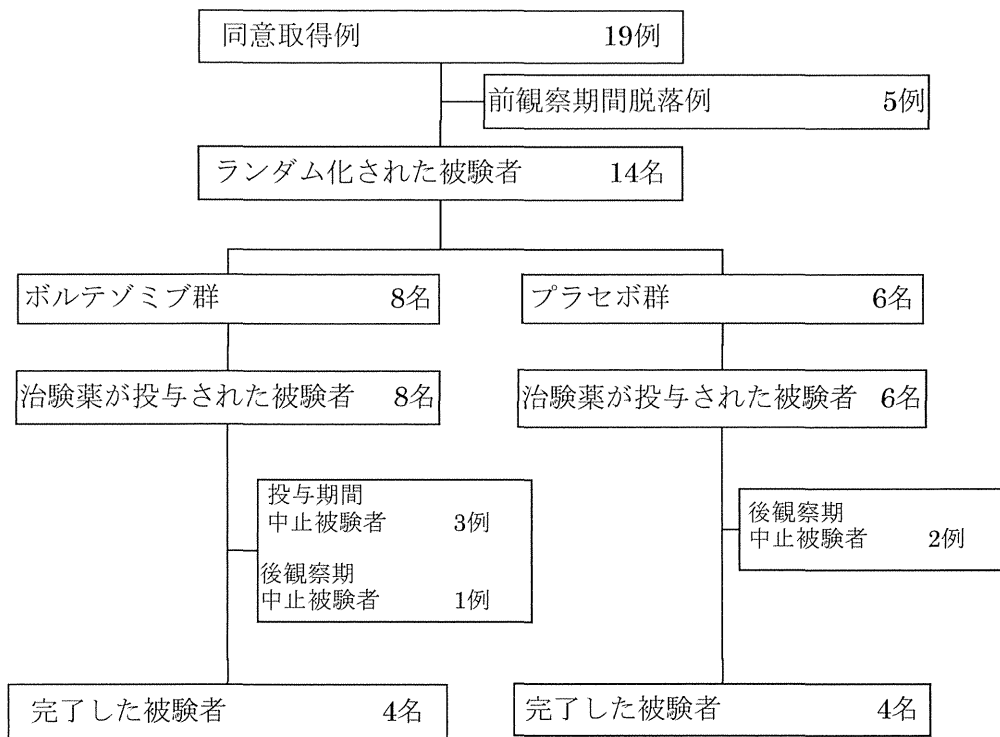
本治験の参加に文書同意した被験者は 19 例で、前観察期間中に 5 例（前観察期間脱落例）が脱落し、14 例をボルテゾミブ群に 8 例、プラセボ群に 6 例無作為に割り付けた。

割付け症例 14 例（ボルテゾミブ群：8 例、プラセボ群 6 例）全例に治験薬を投与した。治験期間中にボルテゾミブ群では 8 例中 4 例（投与期間中止 3 例、後観察期中止 1 例）、プラセボ群では 6 例中 2 例（後観察期中止 2 例）が治験を中止し、治験完了例はボルテゾミブ群では 4 例、プラセボ群 4 例であった。

中止例および中止理由は、ボルテゾミブ群では、1 サイクル投与後に同意撤回した 1 例、有害事象が発現し、治療の継続が不可能と判断された 2 例、治験調整医師および治験責任医師全員が該当被験者の治験薬投与中止の妥当性を認めた 1 例の計 4 例、プラセボ群では外科的治療または併用禁止薬剤等による治療が必要と判断された 1 例および治験薬の効果が期待できず無効と判断された 1 例の計 2 例であった。（表 10.1-2）。

前観察期間中の脱落例は、選択基準 6) に抵触した 1 例、除外基準 13)、14)、または 27) に抵触した各 1 例および同意撤回した 1 例の計 5 例であった（表 10.1-1）。

前観察期間中の脱落例を表 10.1-1、治験薬投与開始後の中止例を表 10.1-2 に示した。



Data source : 統計解析報告書 図 3.1.1 被験者の内訳

図 10.1-1 被験者の内訳

表 10.1-1 前観察期の脱落例および脱落理由

対象例数		19
脱落例数		5(26.3)
脱落理由	除外基準 13 に抵触：Ⅲ度以上の心不全の既往(虚血性心疾患、加療を要する不整脈、ニューヨーク心臓協会による NYHA 分類でⅢ度以上の心不全の合併またはその既往を有する患者)	1(5.3)
	除外基準 14 に抵触：重篤な心機能障害、あるいは心電図/心臓超音波検査で要治療所見を有する患者	1(5.3)
	除外基準 27 に抵触：その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験に組み入れることを不適当と判断した患者	1(5.3)
	選択基準 6 に抵触：治験薬投与開始前 28 日以内の検査で免疫学的活動性を有する（抗 dsDNA IgG 抗体 [以下、抗体 dsDNA 抗体] 13 IU/mL 以上）患者	1(5.3)
	同意撤回	1(5.3)

Data source：統計解析報告書 表 3.1.1 前観察期間脱落理由の内訳

表 10.1-2 中止理由の内訳

		ボルテゾミブ群	プラセボ群
対象例数		8	6
全体中止例数		4(50.0)	2(33.3)
投与期間中止例数		3(75.0)	0(0)
中止理由	1 サイクル目の投与後に、被験者から本治験に対する撤回の申し出があった	1(12.5)	0(0)
	有害事象が出現し、治療の継続が不可能と判断された	2(25.0)	0(0)
後観察期中止例数		1(12.5)	2(33.3)
中止理由	外科的治療または併用禁止薬剤等による治療が必要と判断された	0(0)	1(16.7)
	治験薬の効果が期待できず無効と判断された	0(0)	1(16.7)
	治験調整医師および治験責任医師全員が該当被験者の治験薬投与中止の妥当性を認めた	1(12.5)	0(0)

例数(%)

Data source：統計解析報告書 表 3.1.2 中止理由の内訳

## 10.2. 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱例の一覧を付録 16.2.2 に添付した。

主な逸脱はステロイド増量時の逸脱、免疫学的検査の逸脱、ステロイド増量前検査項目の不実施、SELENA-SLEDAI の評価不能であった。

有効性、安全性の評価に影響を与えるような重大な逸脱はなかった。

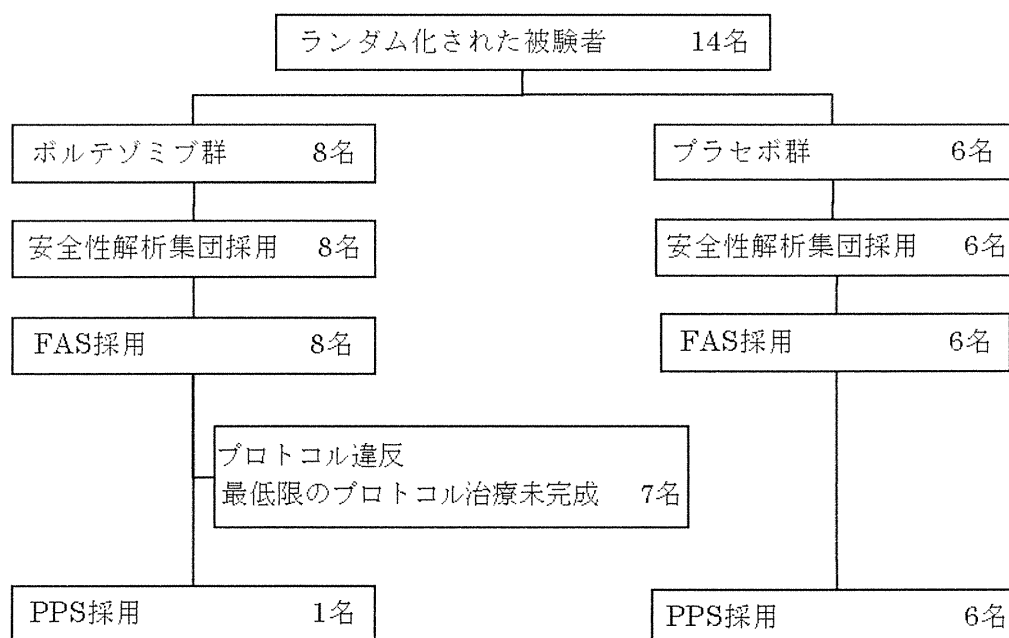
## 11. 有効性の評価

### 11.1. 解析したデータセット

解析対象集団を図 11.1-1 に示す。

無作為割り付けられた 14 例（ボルテゾミブ群 8 例、プラセボ群 6 例）のうち、ボルテゾミブ群では全例を安全性解析対象集団および FAS に採用したが、プロトコル違反（最低限のプロトコル治療未完了）の 7 例を PPS に採用せず、PPS の解析対象例は 1 例のみであった。

プラセボ群では 6 例全例を安全性解析対象集団、FAS および PPS に採用した。



Data source : 統計解析報告書 図 3.2.1 解析対象集団の採否

図 11.1-1 解析対象集団

## 11.2. 人口統計学および他の基準値の特性

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の安全性解析対象集団の人口統計学および他の基準値の特性の集計結果を表 11.2-1 および表 11.2-2 に示した。既往歴、合併症、前治療薬および併用薬の集計をそれぞれ表 14.1-1～表 14.1-4 に示した。

被験者ごとの人口統計学および他の基準値の特性を付録「16.2.4. 人口統計学的データ」に添付した。

### 1) 人口統計学的特性

性別はボルテゾミブ群が男性 3 例 (37.5%)、女性 5 例 (62.5%)、プラセボ群が全例 (6 例) 女性で、両群ともに女性が多かった。

年齢 (平均値±SD[中央値]) はボルテゾミブ群 29.38±5.55[30.50] 歳、プラセボ群 37.17±13.54[35.00]歳、身長はそれぞれ 163.36±5.59[162.94] cm、158.82±5.88[159.69] cm、体重は 54.28±6.82[53.30] kg、57.31±11.03[59.10] kg であった。

体温 (平均値) はボルテゾミブ群 36.48°C、プラセボ群 36.21°C、平均血圧 (収縮期/拡張期) はそれぞれ 117.88/73.13 mmHg、115.33/68.5 mmHg、脈拍数 (平均値) は 85.63 回/分、82.33 回/分であった。

前治療薬はありがボルテゾミブ群 5 例 (62.5%)、プラセボ群 5 例 (83.3%)、合併症はありがそれぞれ 1 例 (12.5%)、2 例 (33.3%) であった。前治療薬には、ボルテゾミブ群でソルメドロール (3 例)、メチルプレドニゾロンパルス (2 例) を使用し、プラセボ群でエンドキサン (3 例)、メチルプレドニンパルス (2 例)、ソルメドロール (1 例) を使用した (表 14.1-3)。全例外来であった。

### 2) 被験者の SLE の特性

ACR の SLE 診断基準の症状のうち、いずれかの投与群で 50%以上にみられた所見は、ボルテゾミブ群、プラセボ群ではそれぞれ頬部紅斑 (75%、66.7%)、光線過敏症 (62.5%、33.3%)、関節炎 (100%、66.7%)、腎障害 (62.5%、66.7%)、血液学的異常 (87.5%、100%)、免疫学的異常 (100%、100%) および抗核抗体陽性 (100%、100%) であり、腎障害を持つ被験者を比較的多く認めた。

SLE 診断確定からの期間は、ボルテゾミブ群 (平均値±SD[中央値]) 7.24±3.65[6.83]年、プラセボ群 5.67±4.47[4.87]年、ループス腎炎罹病期間は、それぞれ 7.65±4.81[7.83]年、4.69±3.05[4.87]年であった。腎生検はボルテゾミブ群、プラセボ群各 4 例で実施し、ボルテゾミブ群では Type II 2 例、Type IV-G および Type V 各 1 例、プラセボ群では Type III、Type IV-G、Type IV-S および Type VI 各 1 例であった。

免疫学的検査項目では、抗 dsDNA 抗体がボルテゾミブ群 56.13±42.99[43.50] IU/mL、プラセボ群 69.5±39.72[66.50] IU/mL、抗 DNA 抗体がそれぞれ 46.55±44.93[30.00] IU/mL、48.48±75.16[23.00] IU/mL、補体 C3 が 61.88±14.34[58.00] mg/dL、65.67±15.87[61.50] mg/dL、補体 C4 が 9.88±5.25[10.00] mg/dL、11.67±5.75[13.50] mg/dL、補体 CH50 が

21.91±5.44[24.00] CH50/mL、22.10±8.67[24.30] CH50/mL、免疫複合体 C1q が 2.26±0.81[2.35] µg/mL、2.67±1.24[2.45] µg/mL、SLEDAI 総スコアが 11.13±1.81[11.50]、11.00±4.20[9.50]であった。

疾患活動性では、SLE Total Score (平均値±SD[中央値]) がボルテゾミブ群は 11.13±1.81[11.50]、プラセボ群は 11.00±4.20[9.50]であった。

BILAG 2004 Index の各症状について、A (強い治療を要する) または B (軽い治療を要する) の割合は粘膜皮膚症状 (ボルテゾミブ群 62.5%、プラセボ群 66.67%) で最も多く、次いで腎症状 (それぞれ 37.5%、33.33%) であった。

### 3) 臨床検査値の特性

赤血球数 (平均値±SD[中央値]) はボルテゾミブ群  $4.33\pm 0.34[4.44]\times 10^3/\mu\text{L}$ 、プラセボ群  $3.83\pm 0.26[3.71]\times 10^3/\mu\text{L}$ 、白血球数はそれぞれ  $5.36\pm 1.62[5.55]\times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $6.05\pm 4.36[4.65]\times 10^3/\mu\text{L}$ 、血小板数は  $221.38\pm 49.33[219.50]\times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $200.17\pm 17.6[196.00]\times 10^3/\mu\text{L}$  であった。

血清クレアチニン値はボルテゾミブ群  $0.61\pm 0.07[0.59]$  mg/dL、プラセボ群  $0.61\pm 0.12[0.60]$  mg/dL、総蛋白はそれぞれ  $6.46\pm 0.82[6.35]$  g/dL、 $6.68\pm 0.83[6.80]$  g/dL、CRP は  $0.11\pm 0.09[0.09]$  mg/dL、 $0.84\pm 1.62[0.09]$  mg/dL であった。

尿検査 24 時間クレアチンクリアランスはボルテゾミブ群  $123.24\pm 41.15[124.60]$  mL/min、プラセボ群  $132.52\pm 26.77[134.85]$  mL/min、尿蛋白定量はそれぞれ  $27.75\pm 34.06[7.50]$  g/dL、 $47.50\pm 65.05[23.00]$  g/dL であった。

### 4) 併用薬

治験薬投与前から使用し、治験中も併用した免疫抑制剤はアザチオプリン (プラセボ群 1 例 : 16.7%)、シクロスポリン (ボルテゾミブ群 1 例 : 12.5%)、タクロリムス (ボルテゾミブ群 5 例 : 62.5%、プラセボ群 5 例 : 83.3%)、ミゾリビン (ボルテゾミブ群 5 例 : 62.5%、プラセボ群 3 例 : 50.0%)、ミコフェノール酸モフェチル (プラセボ群 1 例 : 16.7%)、メトトレキサート (ボルテゾミブ群 1 例 : 12.5%) であった。

ステロイドホルモン剤の総投与量 (プレドニゾン換算 : 平均値±治験[中央値]) はボルテゾミブ群が  $13.75\pm 4.43[12.50]$  mg/day、プラセボ群が  $20.21\pm 10.74[20.63]$  mg/day で、プラセボ群が多かった (表 11.2-2)。

表 11.2-1 人口統計学および他の基準値の特性 (1) (1/3)

例数		ボルテゾミブ群	プラセボ群	
		8	6	
性別	女	5(62.5)	6(100)	
	男	3(37.5)	0(0)	
SLE 診断基準 (American College of Rheumatology Criteria)	頬部紅斑(Y/N)	N	2(25)	2(33.3)
		Y	6(75)	4(66.7)
	円板状紅斑(Y/N)	N	5(62.5)	4(66.7)
		Y	3(37.5)	2(33.3)
	光線過敏症(Y/N)	N	3(37.5)	4(66.7)
		Y	5(62.5)	2(33.3)
	口腔内潰瘍(Y/N)	N	5(62.5)	5(83.3)
		Y	3(37.5)	1(16.7)
	関節炎(Y/N)	N	0(0)	2(33.3)
		Y	8(100)	4(66.7)
	漿膜炎(Y/N)	N	7(87.5)	4(66.7)
		Y	1(12.5)	2(33.3)
	腎障害(Y/N)	N	3(37.5)	2(33.3)
		Y	5(62.5)	4(66.7)
	神経障害(Y/N)	N	8(100)	5(83.3)
		Y	0(0)	1(16.7)
血液学的異常(Y/N)	N	1(12.5)	0(0)	
	Y	7(87.5)	6(100)	
免疫学的異常(Y/N)	N	0(0)	0(0)	
	Y	8(100)	6(100)	
抗核抗体(Y/N)	N	0(0)	0(0)	
	Y	8(100)	6(100)	
腎生検	未実施	4(50)	2(33.3)	
	実施	4(50)	4(66.7)	
腎生検所見(type)	未実施	4(50)	2(33.3)	
	Type II	2(25)	0(0)	
	Type III	0(0)	1(16.7)	
	Type IV-G	1(12.5)	1(16.7)	
	Type IV-S	0(0)	1(16.7)	
	Type V	1(12.5)	0(0)	
	Type VI	0(0)	1(16.7)	
既往歴	無	1(12.5)	2(33.3)	
	有	7(87.5)	4(66.7)	
合併症	無	7(87.5)	4(66.7)	
	有	1(12.5)	2(33.3)	
入院・外来の情報	外来	8(100)	6(100)	
前治療薬(Y/N)	無	3(37.5)	1(16.7)	
	有	5(62.5)	5(83.3)	
併用薬(Y/N)	無	0(0)	0(0)	
	有	8(100)	6(100)	
SLE Flare Index	Severe Flare	0(0)	0(0)	
	Mild or Moderate Flare	1(12.5)	1(16.7)	
	None	7(87.5)	5(83.3)	



表 11.2-1 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (1) (2/3)

BILAG 2004 Index		ボルテゾミブ群		プラセボ群
Constitutional	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	1(12.5)	0(0)	0(0)
	C	0(0)	0(0)	0(0)
	DE	7(87.5)	6(100)	6(100)
Mucocutaneous	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	5(62.5)	4(66.67)	4(66.67)
	C	3(37.5)	1(16.67)	1(16.67)
	DE	0(0)	1(16.67)	1(16.67)
Neuropsychiatric	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	0(0)	0(0)	0(0)
	C	0(0)	0(0)	0(0)
	DE	8(100)	6(100)	6(100)
Musculoskeletal	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	1(12.5)	0(0)	0(0)
	C	4(50)	2(33.33)	2(33.33)
	DE	3(37.5)	4(66.67)	4(66.67)
Cardiorespiratory	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	1(12.5)	1(16.67)	1(16.67)
	C	0(0)	0(0)	0(0)
	DE	7(87.5)	3(50)	3(50)
Gastrointestinal	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	0(0)	0(0)	0(0)
	C	0(0)	0(0)	0(0)
	DE	8(100)	6(100)	6(100)
Ophthalmic	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	0(0)	0(0)	0(0)
	C	0(0)	0(0)	0(0)
	DE	8(100)	5(83.33)	5(83.33)
Renal	A	0(0)	1(16.67)	1(16.67)
	B	3(37.5)	2(33.33)	2(33.33)
	C	5(62.5)	3(50)	3(50)
	DE	0(0)	0(0)	0(0)
Haematological	A	0(0)	0(0)	0(0)
	B	0(0)	0(0)	0(0)
	C	5(62.5)	5(83.33)	5(83.33)
	DE	3(37.5)	1(16.67)	1(16.67)

表 11.2-1 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (1) (3/3)

		ボルテゾミブ群	プラセボ群
HBs 抗原 [定性]	陰性	8(100)	6(100)
HBs 抗体 [定性]	陰性	8(100)	5(83.33)
	陽性	0(0)	1(16.67)
尿検査 蛋白定性	陰性 (-)	5(62.5)	2(33.33)
	擬陽性 (±)	0(0)	1(16.67)
	陽性 (+)	2(25)	2(33.33)
	陽性 (++)	1(12.5)	1(16.67)
尿検査 糖定性	陰性 (-)	7(87.5)	6(100)
	陽性 (+)	1(12.5)	0(0)
尿検査 ウロビリノーゲン定性	擬陽性 (±)	8(100)	6(100)
妊娠検査 (尿)	陰性	5(62.5)	5(83.33)
心機能検査 ECG	異常あり	1(12.5)	1(16.67)
	異常なし	7(87.5)	5(83.33)
肺機能検査 (胸部 X 線) (Y/N)	実施	8(100)	6(100)
肺機能検査 (胸部 X 線)	異常あり	0(0)	1(16.67)
	異常なし	8(100)	5(83.33)
mRNA の発現	採取した	8(100)	6(100)

Data source : 統計解析報告書 表 5.1.1 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (各水準の割合)

表 11.2-2 人口統計学および他の基準値の特性 (2) (要約統計量) (1/4)

	ボルテゾミブ群					プラセボ群				
	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値
年齢 (歳)	8	29.38 (5.55)	20.00	36.00	30.50	6	37.17 (13.54)	24.00	63.00	35.00
身長 (cm)	8	163.36 (5.59)	152.69	169.59	162.94	6	158.82 (5.88)	148.69	165.28	159.69
体重 (kg)	8	54.28 (6.82)	43.09	64.30	53.30	6	57.31 (11.03)	43.30	72.50	59.10
収縮期血圧 (mmHg)	8	117.88 (14.55)	101.00	142.00	113.50	6	115.33 (12.31)	101.00	132.00	116.50
拡張期血圧 (mmHg)	8	73.13 (15.03)	57.00	107.00	71.50	6	68.5 (13.13)	55.00	85.00	66.50
脈拍数 (回/分)	8	85.63 (9.78)	72.00	104.00	86.50	6	82.33 (8.50)	68.00	91.00	84.00
体温 (°C)	8	36.48 (0.23)	36.20	36.80	36.45	6	36.21 (0.35)	35.90	36.80	36.15
SLE 診断確定からの 期間 (年)	8	7.24 (3.65)	2.92	13.42	6.83	6	5.67 (4.47)	1.67	13.08	4.87
ループス腎炎罹病 期間 (年)	5	7.65 (4.81)	2.83	14.00	7.83	4	4.69 (3.05)	1.50	7.50	4.87
抗 dsDNA 抗体 (IU/mL)	8	56.13 (42.99)	19.00	136.00	43.50	6	69.5 (39.72)	26.00	116.00	66.50
抗リン脂質抗体 (U/mL)	8	6.62 (2.88)	1.60	9.00	7.99	6	10.49 (4.47)	7.99	19.00	7.99
抗 ssDNA 抗体 (AU/mL)	8	319.38 (284.99)	46.00	801.00	211.00	6	263.17 (302.98)	50.00	801.00	107.50
補体 C3 (mg/dL)	8	61.88 (14.34)	42.00	84.00	58.00	6	65.67 (15.87)	55.00	97.00	61.50
補体 C4 (mg/dL)	8	9.88 (5.25)	2.00	17.00	10.00	6	11.67 (5.75)	2.00	18.00	13.50
リンパ球サブセッ ト CD14 (%)	0	0(0)	0.00	0.00	0.00	0	0 (0)	0.00	0.00	0.00
リンパ球サブセッ ト CD16 (%)	2	16.50 (0)	16.50	16.50	16.50	1	0.50 (0)	0.50	0.50	0.50
リンパ球サブセッ ト CD19 (%)	6	5.90 (5.92)	1.30	14.50	2.60	5	6.20 (5.09)	1.20	13.20	4.10
リンパ球サブセッ ト CD3 (%)	8	75.37 (10.09)	64.10	92.00	73.05	6	80.98 (8.02)	72.80	92.80	77.20
リンパ球サブセッ ト CD56 (%)	7	13.73 (7.23)	5.90	27.80	11.70	5	6.42 (6.65)	0.30	17.30	5.10
補体 CH50 (CH50/mL)	8	21.91 (5.44)	13.30	29.10	24.00	6	22.10 (8.67)	11.90	30.40	24.30
抗 DNA 抗体 (IU/mL)	8	46.55 (44.93)	1.90	140.00	30.00	6	48.48 (75.16)	1.90	200.00	23.00
ループスアンチコ アグラント (sec)	8	1.19 (0.12)	1.04	1.39	1.16	6	1.21 (0.17)	1.05	1.51	1.14
免疫複合体 C1q (µg/mL)	8	2.26 (0.81)	1.40	3.20	2.35	6	2.67 (1.24)	1.40	5.00	2.45
IgG (mg/dL)	8	1211.00 (360.76)	967.00	2058.00	1080.50	6	1414.80 (608.16)	907.00	2593.00	1262.00
抗 RNP 抗体 (U/mL)	8	15.46 (17.76)	3.00	55.90	9.00	6	100.68 (85.95)	5.80	202.00	99.00

表 11.2-2 人口統計学および他の基準値の特性 (2) (要約統計量) (2/4)

	ボルテゾミブ群					プラセボ群				
	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値
抗 SSA 抗体 (U/mL)	8	89.54 (147.46)	0.20	422.00	4.90	6	165.87 (265.82)	4.90	700.00	81.20
抗 SSB 抗体 (U/mL)	8	28.51 (70.53)	0.60	203.00	4.90	6	3.80 (1.76)	0.90	4.90	4.90
抗 Sm 抗体(U/mL)	8	20.15 (30.80)	1.60	85.90	4.90	6	46.78 (41.20)	7.50	112.00	37.90
SLEDAI Total Score	8	11.13 (1.81)	8.00	14.00	11.50	6	11.00 (4.20)	7.00	18.00	9.50
Physicians Global Assessment	8	1.37 (0.25)	1.00	1.80	1.40	6	1.45 (0.27)	1.30	2.00	1.35
臓器障害度評価 (SLICC/ACR Damage Index)	8	0.25 (0.46)	0.00	1.00	0.00	6	0(0.00)	0.00	0.00	0.00
ステロイドホルモン剤投与量(プレドニゾロン換算) (mg/day)	8	13.75 (4.43)	10.00	20.00	12.50	6	20.21 (10.74)	10.00	30.00	20.63
HCV Viral Load (COI)	8	0.14 (0.07)	0.10	0.30	0.10	6	0.20 (0.24)	0.10	0.70	0.10
HBV DNA 定量(log copies/mL)	0	0(0)	0.00	0.00	0.00	1	0 (0)	0.00	0.00	0.00
HIV Viral Load (COI)	8	0.14 (0.05)	0.10	0.20	0.10	6	0.13 (0.08)	0.10	0.30	0.10
β-D グルカン (pg/mL)	8	5.95 (3.62)	3.90	14.60	4.70	6	5.70 (3.52)	3.90	12.70	3.90
CMV 白血球抗原 1	8	0(0)	0.00	0.00	0.00	6	0(0)	0.00	0.00	0.00
CMV 白血球抗原 2	8	0(0)	0.00	0.00	0.00	6	0(0)	0.00	0.00	0.00
RBC (10 <sup>3</sup> /μL)	8	4.33 (0.34)	3.87	4.72	4.44	6	3.83 (0.26)	3.66	4.30	3.71
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	8	5.36 (1.62)	3.00	7.60	5.55	6	6.05 (4.36)	1.80	14.00	4.65
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	8	221.38 (49.33)	130.00	303.00	219.50	6	200.17 (17.6)	184.00	230.00	196.00
Hb (g/dL)	8	12.71 (2.02)	8.90	14.70	12.95	6	10.83 (1.04)	9.70	12.00	10.90
HT (%)	8	38.36 (5.39)	28.60	44.00	39.00	6	32.85 (2.38)	30.40	35.90	32.35
好中球(%)	8	85.55 (7.91)	75.90	95.20	85.05	6	79.33 (9.93)	68.00	90.40	79.20
好塩基球(%)	8	0.07 (0.12)	0.00	0.30	0.00	6	0.10 (0.13)	0.00	0.30	0.05
好酸球(%)	8	0.26 (0.28)	0.00	0.70	0.20	6	0.20 (0.28)	0.00	0.60	0.05
単球(%)	8	3.50 (1.99)	0.10	6.60	3.70	6	5.30 (1.87)	3.00	8.00	5.10
リンパ球(%)	8	10.61 (6.39)	3.00	18.30	10.85	6	15.07 (9.74)	5.60	29.00	13.20
AST (IU/L)	8	21.63 (11.27)	10.00	37.00	17.00	6	18.50 (9.46)	10.00	37.00	16.00

表 11.2-2 人口統計学および他の基準値の特性 (2) (要約統計量) (3/4)

	ボルテゾミブ群					プラセボ群				
	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値
ALT (IU/L)	8	26.38 (23.31)	7.00	75.00	21.50	6	15.00 (13.59)	4.00	38.00	9.00
ALP (IU/L)	8	165.88 (54.9)	105.00	256.00	147.00	6	204.50 (45.41)	162.00	282.00	195.50
LDH (IU/L)	8	185.88 (43.01)	122.00	248.00	173.00	6	194.33 (36.77)	135.00	245.00	193.50
γ-GTP (IU/L)	8	29.50 (15.96)	16.00	65.00	23.00	6	29.83 (14.08)	8.00	49.00	30.50
総ビリルビン (mg/dL)	8	0.49 (0.16)	0.30	0.70	0.40	6	0.48 (0.19)	0.30	0.80	0.45
血清クレアチニン (mg/dL)	8	0.61 (0.07)	0.53	0.70	0.59	6	0.61 (0.12)	0.46	0.82	0.60
BUN (mg/dL)	8	13.13 (3.04)	8.00	17.00	13.50	6	13.50 (2.17)	11.00	17.00	13.00
尿酸 (mg/dL)	8	5.07 (1.49)	3.30	7.20	5.20	6	5.20 (1.97)	3.30	8.50	4.45
総蛋白 (g/dL)	8	6.46 (0.82)	5.60	8.30	6.35	6	6.68 (0.83)	5.60	7.80	6.80
アルブミン (g/dL)	8	3.62 (0.41)	2.90	4.20	3.55	6	3.55 (0.44)	3.20	4.20	3.35
血液β2-マイクログ ロブリン (mg/L)	8	2.22 (0.81)	1.04	3.40	2.15	6	2.91 (1.45)	1.88	5.80	2.40
アミラーゼ (IU/L)	8	69.00 (20.24)	40.00	98.00	67.00	6	85.00 (24.45)	52.00	113.00	83.50
血糖値 (mg/dL)	4	93.75 (4.79)	87.00	98.00	95.00	4	88.00 (11.46)	77.00	104.00	85.50
空腹血糖値 (mg/dL)	4	96.25 (7.63)	87.00	103.00	97.50	2	108.50 (9.19)	102.00	115.00	108.50
Hb A1C (%)	8	5.51 (0.34)	5.10	6.00	5.60	6	5.35 (0.64)	4.10	5.80	5.55
グリコアルブミン (%)	8	11.17 (1.47)	9.30	13.70	11.15	6	11.58 (0.92)	10.70	12.90	11.40
総コレステロール (mg/dL)	8	191.38 (49.02)	119.00	265.00	197.00	6	182 (53.49)	122.00	279.00	181.00
中性脂肪 (mg/dL)	8	100.88 (57.77)	36.00	213.00	81.50	6	106.83 (53.21)	63.00	203.00	90.00
Na (mEq/L)	8	140.75 (2.12)	138.00	145.00	140.50	6	140.67 (1.03)	139.00	142.00	141.00
K (mEq/L)	8	3.87 (0.23)	3.60	4.20	3.90	6	3.58 (0.33)	3.10	3.90	3.65
CL (mEq/L)	8	107.00 (2.83)	101.00	110.00	107.50	6	107.17 (2.64)	103.00	110.00	107.00
Mg (mg/dL)	8	1.87 (0.15)	1.70	2.10	1.80	6	1.9 (0.3)	1.40	2.30	1.95
Ca (mg/dL)	8	8.79 (0.66)	7.90	10.00	8.70	6	8.63 (0.23)	8.40	8.90	8.60
CRP (mg/dL)	8	0.11 (0.09)	0.01	0.30	0.09	6	0.84 (1.62)	0.01	4.10	0.09
BNP (pg/mL)	8	20.37 (17.41)	5.70	59.30	17.75	6	41.77 (44.74)	5.70	122.00	19.65

表 11.2-2 人口統計学および他の基準値の特性 (2) (要約統計量) (4/4)

	ボルテゾミブ群					プラセボ群				
	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値	例数	平均(標準偏差)	最小値	最大値	中央値
KL6 (U/mL)	8	166.88 (66.21)	98.00	292.00	150.50	6	199.17 (35.28)	148.00	244.00	206.00
尿検査 24 時間クレアチニンクリアランス (mL/min)	8	123.24 (41.15)	50.00	194.00	124.60	6	132.52 (26.77)	93.00	167.00	134.85
尿蛋白定量 (g/dL)	8	27.75 (34.06)	4.00	95.00	7.50	6	47.50 (65.05)	4.00	177.00	23.00
尿クレアチニン定量 (mg/dL)	8	85.39 (57.59)	22.00	200.00	92.30	6	102.77 (71.89)	22.00	192.00	102.30
NAG (IU/L)	8	3.70 (2.39)	1.60	8.90	3.30	6	4.92 (2.06)	1.50	7.90	5.10
尿 β2-マイクログロブリン (μg/L)	8	276.00 (347.45)	31.00	932.00	106.00	6	684.17 (849.51)	48.00	2270.00	330.50
心機能検査 (心エコー (EF)) (%)	8	67.00 (6.76)	55.00	78.00	67.50	5	64.20 (8.96)	54.00	74.00	62.00

Data source : 統計解析報告書 表 5.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (要約統計量)

### 11.3. 治療の遵守状況

#### 11.3.1. 投与期間および投与量

治験薬の投与期間を表 11.3-1、ボルテゾミブの投与量を表 11.3-2 に示した。

ボルテゾミブ群 (8 例) の投与期間 (平均値±SD) は 25.63±14.05 日 (最小値 8 日、最大値 39 日、プラセボ群 (6 例) では 39±0 日であった。

ボルテゾミブの投与量は 1.30±0 mg/m<sup>2</sup> であった。

表 11.3-1 治験薬の投与期間 (日)

治療群	例数	平均(標準偏差)	最小値,最大値
ボルテゾミブ群	8	25.63(14.05)	(8,39)
プラセボ群	6	39(0)	(39,39)

(投与期間は最終治療日ー最初治療日に従って算出した)

Data source : 統計解析報告書 表 4.1.1 投与期間 (日)

表 11.3-2 ボルテゾミブ投与量 (mg/m<sup>2</sup>)

治療群	例数	平均(標準偏差)	最小値,最大値
ボルテゾミブ群	8	1.30(0)	(1.30,1.30)
プラセボ群	6	0(0)	(0,0)

Data source : 統計解析報告書 表 4.1.2 ボルテゾミブ投与量 (mg/m<sup>2</sup>)

### 11.3.2. 服薬率

治験薬の服薬率を表 11.3-3 に示した。

プラセボ群の服薬率は1サイクル目、2サイクル目の各4回の投与においていずれも100%であった。

ボルテゾミブ群では1サイクル目の投与1回目および2回目は100%であったが、3回目が87.5%、4回目が25.0%と、投与回数とともに服薬率が低下した。2サイクル目は投与2回目までは62.5%であったが、3、4回目は25.0%と服薬率が低下した。全体の服薬率は60.1%であった。

なお、被験者ごとの服薬状況一覧を付録「16.2.5. 服薬遵守および（または）薬物濃度データ」に添付した。

表 11.3-3 服薬率

投与サイクル	ボルテゾミブ群		プラセボ群	
	例数	投与例数	例数	投与例数
1日目	8	8	6	6
	100%		100%	
4日目	8	8	6	6
	100%		100%	
8日目	8	7	6	6
	87.5%		100%	
11日目	8	2	6	6
	25.0%		100%	
29日目	8	5	6	6
	62.5%		100%	
32日目	8	5	6	6
	62.5%		100%	
36日目	8	2	6	6
	25.0%		100%	
39日目	8	2	6	6
	25.0%		100%	
全体服薬率	60.1%		100%	

Data source : 統計解析報告書 表 4.1.3 服薬率

## 11.4. 有効性に関する成績および個別患者データ一覧表

### 11.4.1. 有効性の解析

本治験では、PPS を主たる有効性解析対象集団とし、FAS を感度分析のための解析対象集団として解析することを計画したが、PPS は 1 例（ボルテゾミブ群）のみであったため、FAS を解析対象集団として解析した。

#### 11.4.1.1. 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の改善（主要評価項目）

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の治験薬投与開始 24 週の抗 dsDNA 抗体価の治験薬投与前に対する変化量および変化率の要約統計量を表 14.2-1、ベースラインからの差および群間差の検定結果（t 検定）を表 11.4-1（変化量）および表 11.4-2（変化率）に示した。

変化量および変化率はいずれも両群間に有意差が認められず（p 値：変化量 0.412、変化率 0.679）、抗 dsDNA 抗体価に有意な改善は認められなかった。

投与 24 週以前に治験が中止され、かつ中止時点での抗 dsDNA 抗体価が観察されていた場合に、24 週の抗 dsDNA 抗体価を中止時の値で補完した解析（LOCF）を補足的に実施した。変化量、変化率の要約統計量を表 14.2-2、ベースラインからの差および群間差の検定結果（t 検定）を表 11.4-3（変化量）および表 11.4-4（変化率）に示した。変化量、変化率はいずれも両群間に有意差が認められなかった（p 値：変化量 0.820、変化率 0.354）が、ボルテゾミブ群では-11.34%と抗 dsDNA 抗体価は投与前（0 週）に対して低下し、プラセボ群では 23.88%と上昇した。



表 11.4-1 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量（主要評価項目）

24 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	4	13.00	(-32.80, 58.80)			
	プラセボ群 (N=6)	4	0.25	(-4.50, 5.00)	12.75	(-22.66, 48.16)	0.412

t 検定、単位：IU/mL

Data source：統計解析報告書 表 6.1.1.1 投与 24 週における抗 dsDNA の変化量

表 11.4-2 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化率（主要評価項目）

24 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	4	4.24	(-40.02, 48.49)			
	プラセボ群 (N=6)	4	-1.96	(-11.88, 7.95)	6.20	(-28.67, 41.07)	0.679

t 検定、単位：%

Data source：統計解析報告書 表 6.1.1.2 投与 24 週における抗 dsDNA の変化率

表 11.4-3 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量（LOCF）

24 週目 (LOCF)		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	8	-0.38	(-21.80, 21.05)			
	プラセボ群 (N=6)	6	5.00	(-56.93, 66.93)	-5.38	(-55.77, 45.02)	0.820

t 検定、単位：IU/mL

Data source：統計解析報告書 表 6.1.2.1 投与 24 週における抗 dsDNA の変化量（LOCF）

表 11.4-4 投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化率（LOCF）

24 週目 (LOCF)		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	8	-11.34	(-35.73, 13.06)			
	プラセボ群 (N=6)	6	23.88	(-79.91, 127.70)	-35.21	(-114.80, 44.36)	0.354

t 検定、単位：%

Data source：統計解析報告書 表 6.1.2.2 投与 24 週における抗 dsDNA の変化率（LOCF）

### 11.4.1.2. 副次評価項目

#### 1) 投与8週、16週および24週における抗 dsDNA 抗体価の改善

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の治験薬投与開始8週、16週および24週の抗 dsDNA 抗体価の治験薬投与前に対する変化量および群間差の検定結果 (t 検定) を表 11.4-5、変化率の結果を表 11.4-6 に示し、推移図を図 14.2-1 および図 14.2-2 に示した。

変化量および変化率は8週、16週のいずれにおいても両群間に有意差が認められず (p 値: 変化量 8週 0.287、16週 0.208、変化率 8週 0.469、16週 0.069)、抗 dsDNA 抗体価に有意な改善は認められなかった。

表 11.4-5 投与8週、16週および24週の抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量

8 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	14.25	(-12.42, 40.92)			
	プラセボ群(N=6)	6	-13.67	(-62.10, 34.77)	27.92	(-28.51, 84.34)	0.287
16 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	10.25	(-2.30, 22.80)			
	プラセボ群(N=6)	4	-21.75	(-92.87, 49.37)	32.00	(-23.53, 87.53)	0.208
24 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	13.00	(-32.81, 58.81)			
	プラセボ群(N=6)	4	0.25	(-4.50, 5.00)	12.75	(-22.66, 48.16)	0.412

t 検定、単位: IU/mL

Data source: 統計解析報告書 表 6.2.1.1 投与8、16 (、24) 週の抗 dsDNA、投与開始前からの変化量

表 11.4-6 投与8週、16週および24週の抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化率

8 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	18.64	(5.59, 31.69)			
	プラセボ群 (N=6)	6	-7.46	(-77.70, 62.78)	26.10	(-53.01, 105.2)	0.469
16 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	19.39	(-7.28, 46.06)			
	プラセボ群 (N=6)	4	-24.75	(-82.28, 32.79)	44.14	(-4.63, 92.90)	0.069
24 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	4.24	(-40.02, 48.49)			
	プラセボ群(N=6)	4	-1.96	(-11.88, 7.95)	6.20	(-28.67, 41.07)	0.679

t 検定、単位: %

Data source: 統計解析報告書 表 6.2.1.2 投与8、16 (、24) 週の抗 dsDNA、投与開始前からの変化率

2) 投与 8 週、16 週および 24 週におけるバイオマーカー（補体（C3、C4、CH50））のいずれかの改善

(1) 補体 C3 の改善

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の治験薬投与開始 8 週、16 週および 24 週の補体 C3 の治験薬投与前に対する変化量および群間差の検定結果（t 検定）を表 11.4-7、変化率の結果を表 11.4-8 に示し、推移図を図 14.2-3 および図 14.2-4 に示した。

投与 24 週の補体 C3 の変化量および変化率はいずれも両群間に有意差が認められず（p 値：変化量 0.838、変化率 0.497）、補体 C3 に有意な改善は認められなかった。

投与 8 週、16 週においても両群間に有意差が認められず（p 値：変化量 8 週 0.637、16 週 0.451、変化率 8 週 0.795、16 週 0.361）、補体 C3 に有意な改善は認められなかったが、ボルテゾミブ群ではプラセボ群との変化率の差が 16 週（12.93%）で大きかった。24 週（5.57%）では差が減少した。ボルテゾミブ群では 0 週に対する 16 週の変化率が 18.28%と上昇した。ボルテゾミブ群では投与 16 週において投与前（0 週）に対し、変化量、変化率ともに上昇したが、プラセボ群より大きな上昇であった。

(2) 補体 C4 の改善

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の治験薬投与開始 8 週、16 週および 24 週の補体 C4 の治験薬投与前に対する変化量および群間差の検定結果（t 検定）を表 11.4-9、変化率の結果を表 11.4-10 に示し、推移図を図 14.2-5 および図 14.2-6 に示した。

投与 8 週、16 週においても両群間に有意差が認められず（p 値：変化量 8 週 0.868、16 週 0.651、変化率 8 週 0.945、16 週 0.519）、補体 C4 に有意な改善は認められなかったが、ボルテゾミブ群ではプラセボ群との変化率の差が 16 週（26.98%）において大きかった。24 週（0.14%）では差が減少した。ボルテゾミブ群、プラセボ群ともに投与 16 週において、投与前（0 週）に対し変化率が上昇したが、上昇の程度はボルテゾミブ群が大きかった。

(3) 投与 24 週における補体 CH50 の改善

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の治験薬投与開始 8 週、16 週および 24 週の補体 CH50 の治験薬投与前に対する変化量および群間差の検定結果（t 検定）を表 11.4-11、変化率の結果を表 11.4-12 に示し、推移図を図 14.2-7 および図 14.2-8 に示した。

投与 24 週の補体 CH50 の変化量および変化率はいずれも両群間に有意差が認められず（p 値：変化量 0.406、変化率 0.488）、補体 CH50 に有意な改善は認められなかった。両群の変化量（-1.78）、変化率（-6.59）に大きな差はみられなかった。

投与 8 週、16 週においても両群間に有意差が認められず（p 値：変化量 8 週 0.245、16 週 0.676、変化率 8 週 0.181、16 週 0.918）、補体 CH50 に有意な改善は認められなかった。8 週に変化率の大きな差（-10.74）が両群間にみられた以外、両群間に大きな差はみられなかった。

表 11.4-7 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C3 の投与開始前からの変化量

8 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	-1.00	(-6.95, 4.95)			
	プラセボ群 (N=6)	6	1.50	(-8.54, 11.54)	-2.50	(-14.26, 9.26)	0.637
16 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	9.25	(-4.28, 22.78)			
	プラセボ群 (N=6)	4	3.75	(-13.21, 20.71)	5.50	(-11.18, 22.18)	0.451
24 週目		例数	変化量		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群(N=8)	4	1.50	(-8.44, 11.44)			
	プラセボ群 (N=6)	4	0.50	(-10.56, 11.56)	1.00	(-10.43, 12.43)	0.838

t 検定、単位：mg/mL

Data source：統計解析報告書 表 6.2.2.1 投与 8、16、24 週の補体 (C3)、投与開始前からの変化量

表 11.4-8 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C3 の投与開始前からの変化率

8 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	4	-0.80	(-12.59, 10.98)			
	プラセボ群 (N=6)	6	1.55	(-15.48, 18.59)	-2.35	(-22.62, 17.91)	0.795
16 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	4	18.28	(-12.27, 48.83)			
	プラセボ群 (N=6)	4	5.35	(-22.93, 33.64)	12.93	(-19.09, 44.94)	0.361
24 週目		例数	変化率		治療間の差 (ボルテゾミブ群－プラセボ群)		
			平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
	ボルテゾミブ群 (N=8)	4	4.63	(-15.40, 24.66)			
	プラセボ群 (N=6)	4	-0.94	(-15.12, 13.24)	5.57	(-13.30, 24.44)	0.497

t 検定、単位：%

Data source：統計解析報告書 表 6.2.2.2 投与 8、16、24 週の補体 (C3)、投与開始前からの変化率