

表 11.4-9 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C4 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	-0.25	(-1.05, 0.55)			
	プラセボ群 (N=6)	6	0	(-2.97, 2.97)	-0.25	(-3.61, 3.11)	0.868
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	1.50	(-2.29, 5.29)			
	プラセボ群 (N=6)	4	2.25	(-1.03, 5.53)	-0.75	(-4.60, 3.10)	0.651
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	0.25	(-1.75, 2.25)			
	プラセボ群 (N=6)	4	3.50	(-5.64, 12.64)	-3.25	(-10.44, 3.94)	0.311

t 検定、単位：mg/mL

Data source：統計解析報告書 表 6.2.3.1 投与 8、16、24 週の補体 (C4)、投与開始前からの変化量

表 11.4-10 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 C4 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	-4.17	(-17.42, 9.09)			
	プラセボ群 (N=6)	6	-3.18	(-30.98, 24.62)	-0.99	(-33.08, 31.10)	0.945
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	42.71	(-80.54, 166.00)			
	プラセボ群 (N=6)	4	15.73	(-6.71, 38.17)	26.98	(-69.34, 123.30)	0.519
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	22.92	(-59.09, 104.90)			
	プラセボ群 (N=6)	4	22.78	(-38.49, 84.05)	0.14	(-78.57, 78.85)	0.997

t 検定、単位：%

Data source：統計解析報告書 表 6.2.3.2 投与 8、16、24 週の補体 (C4)、投与開始前からの変化率

表 11.4-11 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 CH50 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	-1.93	(-6.90, 3.05)			
	プラセボ群 (N=6)	6	0.70	(-2.77, 4.17)	-2.63	(-7.45, 2.20)	0.245
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	0.25	(-11.18, 11.68)			
	プラセボ群 (N=6)	4	2.10	(-4.91, 9.11)	-1.85	(-12.16, 8.46)	0.676
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	-1.03	(-5.45, 3.40)			
	プラセボ群 (N=6)	4	0.75	(-3.76, 5.26)	-1.78	(-6.63, 3.08)	0.406

t 検定、単位：U/mL

Data source：統計解析報告書 表 6.2.4.1 投与 8、16、24 週の補体 (CH50)、投与開始前からの変化量

表 11.4-12 投与 8 週、16 週および 24 週の補体 CH50 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	-8.15	(-26.87, 10.58)			
	プラセボ群 (N=6)	6	2.59	(-9.04, 14.22)	-10.74	(-27.62, 6.15)	0.181
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	9.10	(-50.94, 69.13)			
	プラセボ群 (N=6)	4	6.92	(-16.88, 30.71)	2.18	(-47.47, 51.83)	0.918
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	-2.53	(-22.75, 17.70)			
	プラセボ群 (N=6)	4	4.06	(-15.88, 24.00)	-6.59	(-28.42, 15.25)	0.488

t 検定、単位：%

Data source：統計解析報告書 表 6.2.4.2 投与 8、16、24 週の補体 (CH50)、投与開始前からの変化率

3) 投与 12 週、24 週における治療反応率

治験薬投与開始 12 週および 24 週におけるボルテゾミブ群およびプラセボ群の治療反応率および群間比較 (Fisher's exact test) を表 11.4-13 に示した。

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (p 値: 12 週 0.524、24 週 1.000) が、12 週、24 週のいずれにおいてもボルテゾミブ群の治療反応率がプラセボ群より高く、特に 12 週の治療反応率が 75.0%と高かった。

治療反応率の持続時間の群間比較を「11.4.1.3.追加解析」の項に記載した。

表 11.4-13 投与 12 週、24 週における治療反応率

12 週目		ボルテゾミブ群 (N=8)	プラセボ群 (N=6)
例数		4	5
治療反応率	なし	1(25.0)	3(60.0)
	あり	3(75.0)	2(40.0)
p-value		0.524	
24 週目		ボルテゾミブ群 (N=8)	プラセボ群 (N=6)
例数		4	4
治療反応率	なし	2(50.0)	3(75.0)
	あり	2(50.0)	1(25.0)
p-value		1.0000	

t 検定

Data source : 統計解析報告書 表 6.2.5.1 投与 12 週、24 週における治療反応率

4) 投与 12 週、24 週における疾患活動性

(1) SELENA-SLEDAI スコア

治験薬投与開始 12 週および 24 週においてボルテゾミブ群およびプラセボ群の SELENA-SLEDAI スコアを算出し、群間差の検定 (Fisher's exact test) を行った (表 14.2-3)。

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (p 値: 12 週 0.833、24 週 0.840)。

追加解析として投与 12 週、24 週の SELENA-SLEDAI Score と 0 週のスコアの比較解析をボルテゾミブ群、プラセボ群別に検定した結果を「11.4.1.3.追加解析」の項に記載した。

(2) SELENA-SLEDAI PGA (医師による全般的評価)

治験薬投与開始 12 週および 24 週においてボルテゾミブ群およびプラセボ群の SELENA-SLEDAI PGA (医師による全般的評価) を行い、群間差の検定 (Fisher's exact test) を行った (表 14.2-4)。

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (p 値: 12 週 0.076、24 週 0.629) が、12 週の変化量はボルテゾミブ群 (12 週: 1.28) がプラセボ群 (12 週: 0.80) より大きかった。24 週ではほぼ同じであった。

SERENA-SLEDAI PGA (平均値) の推移は、ボルテゾミブ群では投与前 (0 週) 1.37、12 週 1.28、24 週 1.33、プラセボ群ではそれぞれ 1.45、0.80、1.12 で、両群ともに 12 週のスコアが低下したが、プラセボ群での低下が大きかった。24 週においてもプラセボ群では低下がみられた。

(3) BILAG による評価

治験薬投与開始 12 週および 24 週においてボルテゾミブ群およびプラセボ群の BILAG の各項目について 5 つのカテゴリー (A、B、C、D、E) で評価し、群間比較解析 (t 検定) を行った。結果は表 14.2-5～表 14.2-13 に示した。

評価例数は、ボルテゾミブ群が投与 12 週、24 週ともに 4 例、プラセボ群は 12 週が 5 例、24 週が 4 例であった。

追加解析として投与 12 週、24 週の 2004 BILAG Index の各評価項目と 0 週のスコアの比較解析をボルテゾミブ群、プラセボ群別に検定した結果を「11.4.1.3.追加解析」の項に記載した。

- ・ BILAG 項目：全身症状 (Constitutional)、粘膜皮膚症状 (Mucocutaneous)、神経系症状 (Neuropsychiatric)、筋骨格系 (Musculoskeletal)、心血管系および呼吸器系 (Cardiorespiratory)、消化器系 (Gastrointestinal)、眼症状 (Ophthalmic)、腎症状 (Renal) および血液障害 (Haematological)
- ・ 5 つのカテゴリー：
 - A 強い免疫抑制・抗炎症治療が必要な状況
 - B 軽い免疫抑制・抗炎症治療が必要な状況
 - C 対症療法 (免疫抑制・抗炎症治療をせずともよい状況)
 - D 機能補助 (免疫抑制・抗炎症治療をせずともよい状況)
 - E 無治療 (免疫抑制・抗炎症治療をせずともよい状況)本治験では D および E を合算して集計した。

a) 全身症状 (constitutional)

投与 24 週の評価は、ボルテゾミブ群では D・E が 100.0%、プラセボ群では C が 25.0%、D・E が 75.0% で、両群間に有意差は認められなかった (p 値：1.000)。投与 12 週では両群ともに全例がカテゴリー D・E であり、群間比較は行わなかった。

ボルテゾミブ群では投与 12 週では 4 例全例 (100.0%) がカテゴリー D・E であったが、24 週でも全例カテゴリー D・E になった。プラセボ群では 12 週では 5 例全例 (100.0%) がカテゴリー D・E がであったが、24 週には 1 例がカテゴリー C になった。

全身状態の推移は、ボルテゾミブ群では投与前 (0 週) はカテゴリー B が 1/8 例 (12.5%)、D・E が 7/8 例 (87.5%)、12 週は D・E が 4/4 例 (100.0%)、24 週は D・E が 4/4 例 (100.0%)、プラセボ群では 0 週は D・E が 6/6 例 (100.0%)、12 週は D・E が 5/5 例 (100.0%)、24 週は C が 1/4 例 (25.0%)、D・E が 3/4 例 (75.0%) であった。

b) 粘膜皮膚症状 (Mucocutaneous)

投与 12 週、24 週ともに両群間に有意差は認められなかった (p 値：12 週、24 週ともに 1.000)。

ボルテゾミブ群では投与 12 週では、4 例中 2 例がカテゴリーB、1 例が C、1 例が D・E であったが、24 週ではカテゴリーB 1 例、C 2 例、D・E 1 例であった。プラセボ群では 12 週ではカテゴリーB が 1 例、C および D・E が各 2 例であったが、24 週では A および C が各 1 例、D・E が 2 例であった。

ボルテゾミブ群では 0 週は B が 5/8 例 (62.5%)、C が 3/8 例 (37.5%)、12 週は B が 2/4 例 (50.0%)、C および D・E が各 1/4 例 (25.0%)、24 週は B および D・E が各 1/4 例 (25.0%)、C が 2/4 例 (50%)、プラセボ群では 0 週は B が 4/6 例 (66.67%)、C および D・E が各 1/6 例 (16.67%)、12 週は B 1/5 例 (20.0%)、C および D・E 各 2/5 例 (40.0%)、24 週は A および C 各 1/4 例 (25.0%)、D・E 2/4 例 (50.0%) であった。

c) 神経系症状

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群ともに全例カテゴリーD・E であり、群間比較は行わなかった。

ボルテゾミブ群では 0 週、12 週および 24 週のいずれにおいても全例 (8/8 例、4/4 例、4/4 例) が D・E、プラセボ群も 0 週、12 週、24 週のいずれにおいても全例 (6/6 例、5/5 例、4/4 例) D・E であった。

d) 筋骨格系

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (p 値 : 12 週、24 週ともに 1.000)。

ボルテゾミブ群では投与 12 週において 1 例がカテゴリーC、3 例が D・E であったが、24 週では B および C が各 1 例、D・E が 2 例であった。プラセボ群では 12 週、24 週のいずれにおいても 1 例が C であった以外 D・E であった。

ボルテゾミブ群では 0 週は B が 1/8 例 (12.5%)、C が 4/8 例 (50%)、D・E が 3/8 例 (37.5%)、12 週は C が 1/4 例 (25.0%)、D・E が 3/4 例 (75.0%)、24 週は B、C が各 1/4 例 (25.0%)、D・E が 2/4 例 (50.0%)、プラセボ群では 0 週は C が 2/6 例 (33.33%)、D・E が 4/6 例 (66.67%)、12 週は C 1/5 例 (20.0%)、D・E 4/5 例 (80.0%)、24 週は C 1/4 例 (25.0%)、D・E 3/4 例 (75.0%) であった。

e) 心血管系および呼吸器系

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (p 値 : 12 週、24 週ともに 1.000)。

ボルテゾミブ群では、投与 12 週、24 週のいずれにおいてもカテゴリーB が 1 例、D・E が 3 例であった。プラセボ群では 12 週が B 1 例、D・E 4 例、24 週が C 1 例、D・E 3 例であった。

ボルテゾミブ群では 0 週は B が 1/8 例 (12.5%)、D・E が 7/8 例 (87.5%)、12 週は B が 1/4 例 (25.0%)、D・E が 3/4 例 (75.0%)、24 週は B が 1/4 例 (25.0%)、D・E が 3/4 例 (75.0%)、

プラセボ群では0週はBが1/6例(16.67%)、D・Eが3/6例(50%)、12週はB 1/5例(20.0%)、D・E 4/5例(80.0%)、24週はC 1/4例(25.0%)、D・E 3/4例(75.0%)であった。

f) 消化器系

投与12週、24週のいずれにおいても両群ともに全例カテゴリーD・Eであり、群間比較は行わなかった。

ボルテゾミブ群では0週、12週および24週がいずれも全例(8/8例、4/4例、4/4例)がD・E、プラセボ群も0週、12週および24週がいずれも全例(6/6例、5/5例、4/4例)がD・Eであった。

g) 眼症状

投与12週、24週のいずれにおいても両群ともに全例カテゴリーD・Eであり、群間比較は行わなかった。

ボルテゾミブ群では0週、12週および24週がいずれも全例(8/8例、4/4例、4/4例)がD・E、プラセボ群では0週はD・Eが5/6例(83.33%)、12週および24週がいずれも全例(5/5例、4/4例)がD・Eであった。

h) 腎症状

ボルテゾミブ群では投与12週は全例がカテゴリーCであったが、24週はBおよびCが各2例であった。プラセボ群は12週、24週ともに1例がBの他はCであった。

ボルテゾミブ群では0週はカテゴリーBが3/8例(37.5%)、Cが5/8例(62.5%)、12週はCが4/4例(100.0%)、24週はB、Cが各2/4例(50.0%)、プラセボ群では0週はAが1/6例(16.67%)、Bが2/6例(33.33%)、Cが3/6例(50.0%)、12週はBが1/5例(20.0%)、Cが4/5例(80.0%)、24週はB 1/4例(25.0%)、C 3/4例(75.0%)であった。

i) 血液障害

投与12週、24週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった(p値:12週、24週ともに1.000)。

ボルテゾミブ群では、投与12週は全例カテゴリーCであったが、24週はCおよびD・Eが各2例であった。プラセボ群では12週はCが4例、D・Eが1例であったが、24週はCが1例、D・Eが3例であった。

ボルテゾミブ群では0週はCが5/8例(62.5%)、D・Eが3/8例(37.5%)、12週はCが4/4例(100.0%)、24週はC、D・Eが各2/4例(50.0%)、プラセボ群では0週はCが5/6例(83.33%)、D・Eが1/6例(16.67%)、12週はC 4/5例(80.0%)、D・E 1/5例(20.0%)、24週はC 1/4例(25.0%)、D・E 3/4例(75.0%)であった。

5) 投与 12 週、24 週における再燃（SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による軽度／中等度または高度悪化の出現率）

治験薬投与開始 12 週および 24 週におけるボルテゾミブ群およびプラセボ群の SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による軽度／中等度または高度悪化の出現率を算出し、群間比較検定（Fisher’s exact test）を行った（表 11.4-14）。

投与 12 週、24 週のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった（p 値：12 週 1.000、24 週 0.429）が、プラセボ群には軽度または中等度の症例が 3 例（12 週：1 例、24 週 2 例）みられたものの、ボルテゾミブ群では 1 例（12 週：1 例）のみであった（付録 16.2.6 参照）。

なお、両群に高度悪化例はなかった。

表 11.4-14 投与 12 週、24 週における SELENA-SLEDAI SLE Flare Index

12 週目		ボルテゾミブ群 (N=8)	プラセボ群 (N=6)
例数		4	5
SLE Flare Index	Mild or Moderate Flare	1(25.0)	1(20.0)
	None	3(75.0)	4(80.0)
p-value		1.000	
24 週目		ボルテゾミブ群 (N=8)	プラセボ群 (N=6)
例数		4	4
SLE Flare Index	Mild or Moderate Flare	0(0)	2(50.0)
	None	4(100.0)	2(50.0)
p-value		0.429	

Fisher’s exact test

Data source：統計解析報告書 表 6.2.7.1 投与 12 週、24 週における SELENA-SLEDAI SLE Flare Index

6) ステロイドホルモン剤の投与量

(1) 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量の変化率

ボルテゾミブ群およびプラセボ群の治験薬投与開始 12 週および 24 週のステロイドホルモン剤の投与量（プレドニゾロン換算）の治験薬投与前に対する変化率および群間の差の解析結果を表 11.4-15 に示した。

投与 12 週、24 週のいずれにおいても変化率には両群間に有意差が認められなかった（p 値：12 週 0.193、24 週 0.278）。

ステロイドホルモン剤の変化率の群間差は投与 12 週が 13.83 mg、24 週が 15.00 mg で、プラセボ群においてステロイドホルモン剤の使用量が多かった。

表 11.4-15 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量（プレドニゾン換算）
の変化率

12 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	-4.17	(-17.42, 9.09)			
	プラセボ群 (N=6)	5	-18.00	(-39.77, 3.77)	13.83	(-8.90, 36.57)	0.193
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	-5.00	(-20.91, 10.91)			
	プラセボ群(N=6)	4	-20.00	(-56.75, 16.75)	15.00	(-15.79, 45.79)	0.278

t 検定

Data source : 統計解析報告書 表 6.2.10.1 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量（プレドニゾン換算）の変化率

(2) 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上減量可能であった被験者の割合

投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上減量可能であった被験者数は、表 11.4-16 に示したとおり、ボルテゾミブ群では 12 週、24 週ともに該当被験者はなく、プラセボ群では 12 週に 3 例 (60.0%)、24 週に 2 例 (50.0%) みられたが、両時点ともに両群間に有意差は認められなかった (p 値 : 12 週 0.167、24 週 0.429)。

なお、ステロイドホルモン剤投与量が 7.5 mg/日以下に減量できた被験者はいなかった (付録 16.1.9 参照)。

したがって、ステロイドホルモン剤投与量が 7.5 mg/日以下に減量できた達成期間のデータも得られなかった。

表 11.4-16 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上減量可能であった被験者の割合

12 週目		ボルテゾミブ群 (N=8)	プラセボ群 (N=6)
例数		4	5
変化率 =<-25%	N	4(100.0)	2(40.0)
	Y	0(0)	3(60.0)
p-value		0.167	
24 週目		ボルテゾミブ群 (N=8)	プラセボ群 (N=6)
例数		4	4
変化率 =<-25%	N	4(100.0)	2(50.0)
	Y	0(0)	2(50.0)
p-value		0.429	

例数 (%)

Data source : 統計解析報告書 表 6.2.13.1 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上の減量可能だった被験者

7) 各種免疫学的検査項目の治験薬投与前からの推移

下記の各種免疫学的検査項目の投与 8 週、16 週および 24 週の検査値の治験薬投与前に対する両群の変化量および群間差の解析結果(t 検定)を表 14.2-14～表 14.2-27 および図 14.2-9～図 14.2-22 示した。

検査項目：抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、ループスアンチコアグラント、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体 (C1q)、リンパ球サブセット (CD3)、CD16、CD19、CD56 および IgG

抗 RNP 抗体で投与 24 週の群間差に有意差が認められた (p 値：0.035) 以外、いずれの項目においても各検査時点において両群間に有意差は認められなかった。

11.4.1.3. 追加解析

有効性の副次評価項目に関して以下の追加解析を実施した。

1) 治療反応率の持続時間

有効性解析対象集団を対象として治療反応率の持続時間について、両群間の比較解析を Wilcoxon 検定により行った。

結果は表 11.4-17 に示したとおり p 値 (両側) は 0.621 で、両群間に有意差は認められなかった。

表 11.4-17 治療反応率の持続時間

	例数	持続時間 (日)			Wilcoxon 検定
		中央値	四分位範囲	(最小値,最大値)	両側 p-value
ボルテゾミブ群(N=8)	5	31	98	(0,118)	0.621
プラセボ群(N=6)	4	28	54.5	(0,109)	

Wilcoxon 検定

Data source：統計解析報告書 表 9.2.1 治療反応率の持続時間

2) SELENA-SLEDAI Score

有効性解析対象集団を対象として、投与 12 週、24 週の SELENA-SLEDAI Score と 0 週のスコアの比較解析をボルテゾミブ群、プラセボ群別に対応する t 検定 (paired t-test) により行った。

結果は表 11.4-18 および表 11.4-19 に示したとおり、SERENA-SLEDAI スコア (平均値) の推移は、ボルテゾミブ群では投与前 (0 週) 11.13、12 週 7.50、24 週 10.50、プラセボ群ではそれぞれ 11、6.80、11.50 で、両群ともに 12 週でスコアが低下したが、ボルテゾミブ群では 12 週で有意 (p=0.037) に低下した。

表 11.4-18 投与 0 週と 12 週・24 週における SELENA-SLEDAI Score の比較
(ボルテゾミブ群)

ボルテゾミブ群	SELENA-SLEDAI Score			週間の差 (0 週 - 対象週)		
	例数	平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
0 週(N=8)	8	11.13	(9.61, 12.64)			
12 週(N=8)	4	7.50	(5.91, 9.09)	4.50	(0.50, 8.50)	0.037
24 週(N=8)	4	10.50	(-0.33, 21.33)	1.50	(-9.33, 12.33)	0.689

t 検定

Data source : 統計解析報告書 表 9.3.1 SELENA-SLEDAI Score 0 週と 12 週・24 週の比較(ボルテゾミブ群)

表 11.4-19 投与 0 週と 12 週・24 週における SELENA-SLEDAI Score の比較
(プラセボ群)

プラセボ群	SELENA-SLEDAI Score			週間の差 (0 週 - 対象週)		
	例数	平均	95%信頼区間	平均	95%信頼区間	p-value
0 週(N=6)	6	11.00	(6.60, 15.40)			
12 週(N=6)	5	6.80	(-0.97, 14.57)	5.00	(-1.69, 11.69)	0.107
24 週(N=6)	4	11.50	(0.99, 22.01)	1.25	(-3.50, 6.00)	0.464

t 検定

Data source : 統計解析報告書 表 9.3.2 SELENA-SLEDAI Score 0 週と 12 週・24 週の比較(プラセボ群)

3) 2004 BILAG Index

有効性解析対象集団を対象として、投与 12 週、24 週の 2004 BILAG Index の各評価項目と 0 週のスコアの比較解析をボルテゾミブ群、プラセボ群別に対応する t 検定 (paired t-test) により行った。

結果は表 11.4-20～表 11.4-23 に示したとおり、両群ともに投与 12 週、24 週のいずれにおいても BILAG Index の評価項目の解析に 0 週との間に有意差は認められなかった。

表 11.4-20 2004 BILAG Index の投与 0 週と 12 週の比較 (ボルテゾミブ群)

		0 週	12 週
		例数	例数
Cardiorespiratory	A	0	0
	B	1	1
	C	0	0
	DE	3	3
p-value		--	.(一致しないペアはありません)
Constitutional	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Gastrointestinal	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Haematological	A	0	0
	B	0	0
	C	3	4
	DE	1	0
p-value		--	0.317
Mucocutaneous	A	0	0
	B	2	2
	C	2	1
	DE	0	1
p-value		--	0.572
Musculoskeletal	A	0	0
	B	0	0
	C	3	1
	DE	1	3
p-value		--	0.157
Neurophychiatric	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Ophthalmic	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Renal	A	0	0
	B	2	0
	C	2	4
	DE	0	0
p-value		--	0.157

t 検定

*12 週のデータが欠測していない症例に限定した解析結果である。

Data source : 統計解析報告書 表 9.4.1 2004 BILAG Index 0 週と 12 週の比較(ボルテゾミブ群)

表 11.4-21 2004 BILAG Index 0 週と 24 週の比較 (ボルテゾミブ群)

		0 週 例数	24 週 例数
Cardiorespiratory	A	0	0
	B	1	1
	C	0	0
	DE	3	3
p-value		--	.(一致しないペアはありません)
Constitutional	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Gastrointestinal	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Haematological	A	0	0
	B	0	0
	C	3	2
	DE	1	2
p-value		--	0.564
Mucocutaneous	A	0	0
	B	2	1
	C	2	2
	DE	0	1
p-value		--	0.801
Musculoskeletal	A	0	0
	B	0	1
	C	3	1
	DE	1	2
p-value		--	0.572
Neurophychiatric	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Ophthalmic	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Renal	A	0	0
	B	2	2
	C	2	2
	DE	0	0
p-value		--	.(一致しないペアはありません)

t 検定

*24 週のデータが欠測していない症例に限定した解析結果である。

Data source : 統計解析報告書 表 9.4.2 2004 BILAG Index 0 週と 24 週の比較(ボルテゾミブ群)

表 11.4-22 2004 BILAG Index 0 週と 12 週の比較 (プラセボ群)

		0 週	12 週
		例数	例数
Cardiorespiratory	A	0	0
	B	1	1
	C	0	0
	DE	2	4
	欠測	2	0
p-value		--	0.572
Constitutional	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	5	5
p-value		--	--
Gastrointestinal	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	5	5
p-value		--	--
Haematological	A	0	0
	B	0	0
	C	4	4
	DE	1	1
p-value		--	.(一致しないペアはありません)
Mucocutaneous	A	0	0
	B	3	1
	C	1	2
	DE	1	2
p-value		--	0.392
Musculoskeletal	A	0	0
	B	0	0
	C	2	1
	DE	3	4
p-value		--	0.317
Neurophychiatric	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	5	5
p-value		--	--
Ophthalmic	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	5
	欠測	1	0
p-value		--	0.317
Renal	A	1	0
	B	2	1
	C	2	4
	DE	0	0
p-value		--	0.572

t 検定

*12 週のデータが欠測していない症例に限定した解析結果である。

Data source : 統計解析報告書 表 9.4.3 2004 BILAG Index 0 週と 12 週の比較(プラセボ群)

表 11.4-23 2004 BILAG Index 0 週と 24 週の比較 (プラセボ群)

		0 週	24 週
		例数	例数
Cardiorespiratory	A	0	0
	B	1	0
	C	0	1
	DE	2	3
	欠測	1	0
p-value		--	0.920
Constitutional	A	0	0
	B	0	0
	C	0	1
	DE	4	3
p-value		--	0.317
Gastrointestinal	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Haematological	A	0	0
	B	0	0
	C	4	1
	DE	0	3
p-value		--	0.083
Mucocutaneous	A	0	1
	B	2	0
	C	1	1
	DE	1	2
p-value		--	0.809
Musculoskeletal	A	0	0
	B	0	0
	C	2	1
	DE	2	3
p-value		--	0.317
Neurophychiatric	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Ophthalmic	A	0	0
	B	0	0
	C	0	0
	DE	4	4
p-value		--	--
Renal	A	1	0
	B	2	1
	C	1	3
	DE	0	0
p-value		--	0.392

t 検定

*24 週のデータが欠測していない症例に限定した解析結果である。

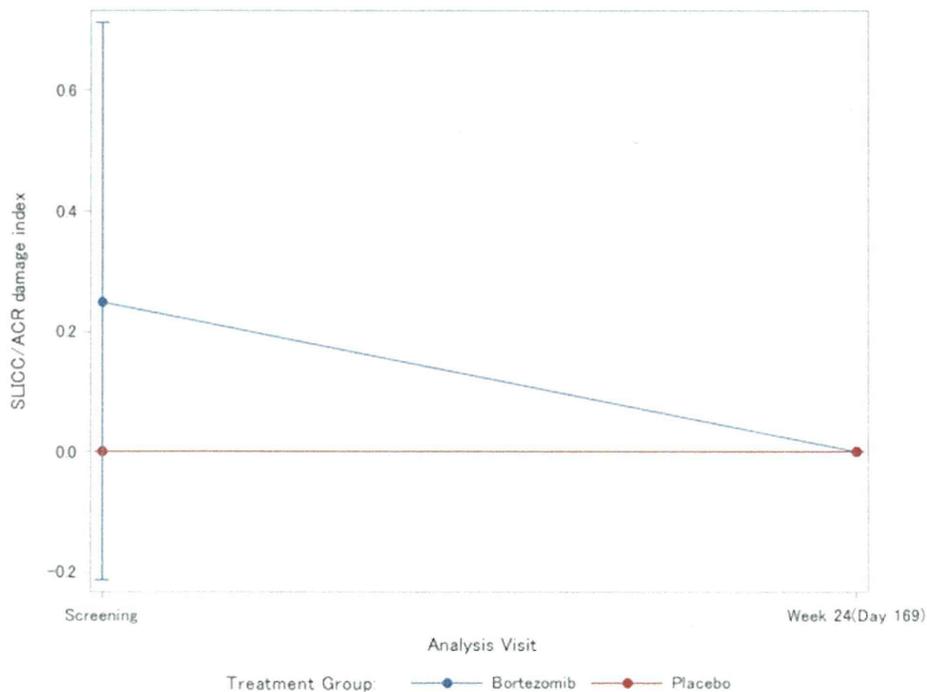
Data source : 統計解析報告書 表 9.4.4 2004 BILAG Index 0 週と 24 週の比較(プラセボ群)

4) SLICC/ACR damage index による臓器障害度の変化

有効性解析対象集団を対象として投与前(0週)および投与24週のSLICC/ACR damage indexによる臓器障害度の時点ごとに群間比較を(対応のない)t検定により行った。推移図を図11.4-1に添付した。

結果は表14.2-28に示したとおり、0週では両群間に有意差は認められなかったが、ボルテゾミブ群では0週の臓器障害度が0.25であったが、24週は0.00で、低下した。プラセボ群では0週、24週ともに0.00で、変化はみられなかった。

なお、24週の群間比較は両群ともに0.00で、p値は得られなかった。



t 検定

Data source: 統計解析報告書 図9.1.1 SLICC/ACR damage index の推移

図 11.4-1 SLICC/ACR damage index による臓器障害度の推移図

11.4.2. 統計・解析上の論点

11.4.2.1. 共変量による調整

共変量の調整は行わなかった。

11.4.2.2. 脱落または欠測値の取扱い

欠測データの補完は原則行わなかった。

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は、24週の抗 dsDNA 抗体価を中止時の値で補完した解析を補足的に実施した。

11.4.2.3. 中間解析およびデータモニタリング

中間解析は実施しなかった。

11.4.2.4. 多施設共同治験

実施医療機関間での検討は行わなかった。

11.4.2.5. 多重比較・多重性

多重性の調整は行わなかった。

11.4.2.6. 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

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、PPS を対象とした解析は行わなかった。

11.4.2.7. 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

本治験は同等性を示すことを意図した試験ではない。

11.4.2.8. 部分集団の検討

部分集団の検討は行わなかった。

11.4.3. 個別反応データの作表

有効性の個別反応データを付録「16.2.6 個々の有効性反応データ」に添付した。

11.4.4. 薬剤の用量、薬物濃度およびそれらと反応との関係

薬物濃度を測定しなかった。投与量および薬物濃度と有効性との関係は検討しなかった。

11.4.5. 薬物－薬物および薬物－疾患の相互作用

本治験では、薬物－薬物および薬物－疾患の相互作用の検討は行わなかった。

11.4.6. 患者ごとの表示

有効性に関する被験者ごとのを付録「16.2.6 個々の有効性反応データ」に添付した。

11.4.7. 有効性の結論

1) 主要評価項目

主要評価項目とした投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の改善を投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与開始前からの変化量および変化率として評価した。その結果、変化量、変化率はともにボルテゾミブ群とプラセボ群の間に有意差が認められなかった。

2) 副次評価項目

副次評価項目とした以下の項目についても、抗 RNP 抗体の投与 24 週でボルテゾミブ群とプラセボ群の間に有意差が認められた以外、いずれの評価項目にもボルテゾミブ群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

- (1) 投与 8 週および 16 週における抗 dsDNA 抗体価の改善
- (2) 投与 8 週、16 週および 24 週における補体 C3、C4、CH50 のいずれかの改善
- (3) 投与 12 週、24 週における治療反応率
- (4) 投与 12 週、24 週における疾患活動性
 - ・ SELENA-SLEDAI スコア
 - ・ SELENA-SLEDAI PGA (医師による全般的評価)
 - ・ BILAG による評価 (全身症状、粘膜皮膚症状、神経系症状、筋骨格系、心血管系および呼吸器系、消化器系、眼症状、腎症状、血液障害)
- (5) 投与 12 週、24 週における再燃 (SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による軽度/中等度または高度悪化の出現率)
- (6) ステロイドホルモン剤の投与量
 - ・ 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量の変化率
 - ・ 投与 12 週、24 週におけるステロイドホルモン剤投与量がベースラインより 25%以上減量可能であった被験者の割合
- (7) 以下の各種免疫学的検査項目の治験薬投与前からの推移
検査項目：抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、ループスアンチコアグラント、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体 (C1q)、リンパ球サブセット (CD3、CD16、CD19、CD56)、IgG

本治験では、有効性の評価を投与 8、16、24 週または投与 12、24 週に行っており、それぞれの項目についてその推移をみると、抗 dsDNA 抗体価ではボルテゾミブ群のプラセボ群に対する変化量、変化率はいずれも投与 8 週、16 週までは増加しているが、24 週では低下した。一方、補体 C3 および補体 C4 では抗 dsDNA 抗体価の低下とは逆に、活動性の低下を示す上昇傾向を示した。治療反応率 (SLE Responder Index) は、有意差はないもののボルテゾミブ群で高かった。再燃 (SELENA-SLEDAI SLE Flare Index) では、24 週においてプラセボ群で軽度または中等度の再燃例が 2 例 (50%) 認められたが、ボルテゾミブ群には再燃例はなかった (0/4 例)。

また、主要評価項目（投与 24 週における抗 dsDNA 抗体価の投与前からの変化量および変化率）について補足的に行った LOCF 解析では、ボルテゾミブ群で-11.34%と低下し、プラセボ群では 23.88%上昇し、両群間の変化率の差は-35.21%であった。

有効性副次評価項目に関する追加解析で、ボルテゾミブ群で 12 週の SELENA-SLEDAI スコアが 0 週と比べ有意に低下し、疾患活動性の低下が認められた。

また、SLICC/ACR damage index による臓器障害度は両群間に有意差はみられなかったが、ボルテゾミブ群では投与 24 週で 0 週と比較して低下した。

以上、ステロイドホルモン剤に加え免疫抑制剤を使用しても、なお十分な疾患活動性の制御ができず、ステロイドホルモン剤の減量が困難となっている中等度の活動性をもった難治性 SLE に対し、ボルテゾミブの投与期間をサイクル間に 3 週間の休薬を含む 1 サイクル 4 回（4 日に 1 回）投与を 2 サイクル投与し、投与終了後、投与開始から 169 日目（24 週）まで観察した。対照にプラセボを投与して各種検査項目を比較した結果、ボルテゾミブにはプラセボに対し有意な効果が認められなかったが、評価項目ごとにみると、LOCF 解析による抗 dsDNA 抗体価の低下、補体 C3 および C4 の上昇、治療反応率がプラセボ群より高い等、いくつかの項目で効果がみられた。

12. 安全性の評価

12.1. 治験薬が投与された症例数、期間および用量

同意取得例 19 例のうち、5 例が前観察期間中に脱落し、14 例をボルテゾミブ群に 8 例、プラセボ群に 6 例を無作為に割り付け、それぞれの治験薬が投与された（図 10.1-1）。

14 例全例が安全性解析対象集団に採用された（図 11.1-1）。

12.2. 有害事象

症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA/J Version 17.1 により器官別大分類（SOC）および基本語（PT）に読み替えた（表 12.2-1）。

表 12.2-1 有害事象読替一覧（1/2）

有害事象名（医師記載名）	基本語（PT）	器官別大分類（SOC）
上気道感染	上気道感染	感染症および寄生虫症
かぜ	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症
感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症
サイトメガロウイルス感染	サイトメガロウイルス感染	感染症および寄生虫症
口腔カンジダ	口腔カンジダ症	感染症および寄生虫症
肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症
麦粒腫	麦粒腫	感染症および寄生虫症
急性胃腸炎	胃腸炎	感染症および寄生虫症
尿路感染症	尿路感染	感染症および寄生虫症
好中球減少	好中球減少症	血液およびリンパ系障害
貧血の悪化	貧血	血液およびリンパ系障害
血栓性微小血管障害症	血栓性微小血管症	血液およびリンパ系障害
汎血球減少	汎血球減少症	血液およびリンパ系障害
低ガンマグロブリン血症	低γグロブリン血症	免疫系障害
食欲不振	食欲減退	代謝および栄養障害
不眠	不眠症	精神障害
末梢性神経障害（しびれ）	末梢性ニューロパチー	神経系障害
末梢神経障害	末梢性ニューロパチー	神経系障害
しびれ	感覚鈍麻	神経系障害
めまい	浮動性めまい	神経系障害
頭痛	頭痛	神経系障害
眼瞼浮腫	眼瞼浮腫	眼障害
つかれ目	眼精疲労	眼障害
上気道炎	上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害
胸膜肥厚	胸膜線維症	呼吸器、胸郭および縦隔障害
咽頭痛	口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害
咳嗽	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害
咳	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害
鼻出血	鼻出血	呼吸器、胸郭および縦隔障害

表 12.2-1 有害事象読替一覧 (2/2)

有害事象名 (医師記載名)	基本語 (PT)	器官別大分類 (SOC)
胃腸障害	胃腸障害	胃腸障害
下痢	下痢	胃腸障害
口内炎	口内炎	胃腸障害
悪心	悪心	胃腸障害
嘔気	悪心	胃腸障害
嘔吐	嘔吐	胃腸障害
便秘	便秘	胃腸障害
痔の悪化 (痔核悪化)	痔核	胃腸障害
胃部不快	腹部不快感	胃腸障害
肝障害	肝障害	肝胆道系障害
肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害
顔面腫脹	顔面腫脹	皮膚および皮下組織障害
皮膚灼熱感	皮膚灼熱感	皮膚および皮下組織障害
顔面紅斑	紅斑	皮膚および皮下組織障害
発赤	紅斑	皮膚および皮下組織障害
手指の皮疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹	蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害
有痛性強直性筋けいれん	筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害
関節痛 (腕、ひざ)	関節痛	筋骨格系および結合組織障害
右手関節痛	関節痛	筋骨格系および結合組織障害
下肢痛	四肢痛	筋骨格系および結合組織障害
右下肢痛	四肢痛	筋骨格系および結合組織障害
腎機能障害	腎機能障害	腎および尿路障害
卵巣のう胞	卵巣嚢胞	生殖系および乳房障害
発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態
注射部位反応	注射部位反応	一般・全身障害および投与部位の状態
倦怠感	倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態
血小板減少	血小板数減少	臨床検査
白血球減少	白血球数減少	臨床検査
好中球減少	好中球数減少	臨床検査
リンパ球減少	リンパ球数減少	臨床検査
カリウム減少	血中カリウム減少	臨床検査
CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	臨床検査
ヘモグロビン低下	ヘモグロビン減少	臨床検査

MedDRA/J Ver.17.1

Data source : 統計解析報告書 8.10 有害事象一覧より作表

12.2.1. 有害事象の簡潔な要約

有害事象発現率は、両群ともに 100% (ボルテゾミブ群 8/8 例、プラセボ群 6/6 例) で、発現件数はボルテゾミブ群 97 件、プラセボ群 15 件であった。

両群に死亡例はなく、その他の重篤な有害事象がボルテゾミブ群に 5 例発現した。

治験薬投与中止例はボルテゾミブ群に 2 例、治験薬減量例は同群に 6 例みられた。