

ベルケイド注射用 3mg

CTD 第2部 資料概要

2.5 臨床に関する概括評価

ヤンセン ファーマ株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1	製品開発の根拠	7
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	17
2.5.4	有効性の概括評価	30
2.5.5	安全性の概括評価	48
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	75
2.5.7	参考文献	77

略号一覧表

略号	定義(英語)	定義(日本語)
ABMTR	Autologous Blood and Marrow Transplant Registry	-
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)
AUC	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BJP	Bence Jones Protein	ベンスジョーンズ蛋白
BSA	Boddy Surface Area	体表面積
ChT:T	Chymotripsin-like to Trypsin-like Ratio	-
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete Response	完全奏効
CRM	Continual Reassessment Method	連続再評価法
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
EBMTR	European Blood and Marrow Transplant Registry	-
EC ₅₀	Median Concentration that Elicits 50% Effect	50%の効果が発揮される濃度の中央値, 50%有効濃度
E _{max}	Maximum Effect	最大効果
EMA	European Medicines Agency	ヨーロッパ医薬品審査庁
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy	-
FAS	Full Analysis Set	最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLT	High Level Term	高位語 (MedDRA 分類)
IBMTR	International Bone Marrow Transplant Registry	-
IC ₅₀	Median 50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
IDMC	Independent Data-Monitoring Committee	効果安全性評価委員会
IMWG	International Myeloma Working Group	-
ITT	Intention to Treat	-
J&J	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	ジョンソン&ジョンソン社
JP	Janssen Pharmaceutical K.K.	ヤンセン ファーマ株式会社
KPS	Karnofsky Performance Status	一般状態 (カルノフスキー分類)
LLT	Lowest Level Term	下層語 (MedDRA 分類)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MPI	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	米国ミレニアム社
MR	Minimal Response	最少奏効

略号	定義(英語)	定義(日本語)
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
MTD	Maximally Tolerated Dose	最大耐量
NC	No Change (Stable Disease)	不変 (病勢の安定)
NCI	National Cancer Institute	国立癌研究所 (米国)
ND	Not Detected	検出不可
NDA	New Drug Application	新薬申請
NE	Not Evaluable	判定不能
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B	核内因子 κB
NYHA	New York Heart Association	-
PD	Progressive Disease	疾患進行
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	一般状態
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語 (MedDRA 分類)
QOL	Quality of Life	クオリティ・オブ・ライフ
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SD	Standard Deviation /Stable Disease	標準偏差 /病勢の安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類 (MedDRA 分類)
SpA	Specific Activity	比活性
SWOG	South Western Oncology Group	-
$t_{1/2}$	Terminal Elimination Half-Life	消失半減期
TLS	Tumor Lysis Syndrome	腫瘍崩壊症候群
t_{max}	Maximum Drug Concentration Time	最高血中濃度到達時間
TTP	Time to Progression	腫瘍増殖抑制期間
V_{ss}	The Apparent Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積
V_Z	The Apparent Volume of Distribution During the Terminal Phase	消失相における分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

JNJ-26866138 (一般名:ボルテゾミブ;以下,本剤)は,米国 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (以下, MPI 社)により開発された,強力,可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害薬であり,本作用機序を有する薬剤としては世界初の抗悪性腫瘍剤である。

2.5.1.2 多発性骨髄腫の疫学及び治療の概要

2.5.1.2.1 国内における多発性骨髄腫患者数の推移及び疾患の特性

多発性骨髄腫は B 細胞リンパ系腫瘍の一つで,治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である。当該疾患の発症年齢のピークは 65~70 歳と高齢で,40 歳以下での発症は稀である。国内での発症率(罹患率)は人口 10 万人あたり約 3~4 人で,全悪性腫瘍の 0.6%である¹⁾。厚生労働統計表データベースの「平成 14 年患者調査報告」によれば,国内における多発性骨髄腫の総患者数は約 13,000 人と推定されている²⁾。また,多発性骨髄腫の総患者数,推計罹患数及び死亡者数には,近年徐々に増加する傾向がみられている^{2,3)}。

多発性骨髄腫の臨床所見は多彩であり,形質細胞の腫瘍性増殖により産生されるモノクローナル蛋白(M 蛋白)の血中又は尿中への出現,軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の形成,骨融解を主体とする骨病変,高カルシウム血症,貧血,出血傾向,腎障害,神経障害,アミロイドーシス及び過粘稠度症候群などを呈する。また,正常免疫グロブリンの産生低下による感染症もよく認められる。

多発性骨髄腫の病期分類は,体内における骨髄腫細胞の理論上の推計値から 3 病期(I 期,II 期,III 期)に分ける Durie & Salmon の分類⁴⁾が広く用いられ,原則として I 期は経過観察,II 期と III 期が治療の対象となる。治療開始後は化学療法等により一時的に病状の沈静化(プラトー)がもたらされるものの,完全奏効に至る患者は稀で,多くは寛解と再発(又は再燃)を繰り返し,最終的には治療抵抗性となって死に至る。

多発性骨髄腫において 10 年以上の長期生存は極めて稀で,2.2~4.3%にすぎない⁵⁾。日本骨髄腫研究会が多発性骨髄腫の診療指針(第 1 版,2004 年度版)⁶⁾の参考資料としてまとめた臨床成績では,1990 年 1 月から 2000 年 12 月までの間に国内の主要施設を受診した多発性骨髄腫患者 1380 例のうち,何かしら治療が施された 1292 例の生存期間の中央値は 3.3 年であった。

2.5.1.2.2 多発性骨髄腫に対する既存の治療法

現在の多発性骨髄腫患者に対する治療としては,多剤併用化学療法,自家造血幹細胞移植併用大量化学療法,同種造血幹細胞移植療法,副腎皮質ステロイド剤の大量療法,インターフェロン療法,サリドマイド療法及び放射線療法等が行われている。

初回治療としては,多剤併用化学療法である MP 療法(メルファラン+プレドニゾロン)や VAD 療法(ビンクリスチン+ドキシソルピシン+デキサメタゾン)が,国内のみならず世界的な標準治療として行われている^{7,8)}。また,自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は,多剤併用化学療法に

比して奏効率や無増悪生存期間などの点で有意に優れるとの報告から⁹⁾、原則 65 歳以下の患者に対する標準的な初回治療法の 1 つに組み込まれている。

多発性骨髄腫の診療指針（第 1 版，2004 年度版）⁶⁾に記された，多発性骨髄腫に対する治療選択のアルゴリズムによると，初回治療には，多剤併用療法と造血幹細胞移植併用大量化学療法との 2 つの選択肢があり，患者の年齢，一般状態（Performance status，PS），合併症の有無，患者及び家族の意思などを考慮して選択する必要があるとされている。

なお，国内において多発性骨髄腫（又は骨髄腫）の適応を有する化学療法剤（及び免疫療法剤）は，これまでシクロホスファミド，メルファラン，ラニムスチン及びインターフェロンのみであったが，標準的治療の 1 つである VAD 療法は，2004 年に厚生労働省により設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討結果¹⁰⁾を踏まえ，優先審査により 2005 年 2 月に多発性骨髄腫に対する適応症が追加された。また，国内未承認薬のサリドマイドは，過去に起きた薬害問題の再発が懸念される一方で，個人輸入による多発性骨髄腫への臨床適用が急増している現状から，2004 年 12 月に日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会により「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」¹¹⁾が作成，公表されるとともに，効能取得に向けた国内での臨床試験の実施が計画されている。このように今まで適応外使用あるいは個人輸入の枠の中でしか使用できなかった薬剤が，多発性骨髄腫の治療薬として徐々に認められつつある。

一方，多発性骨髄腫の進行と寛解を繰り返す臨床経過に対し，国内では，初回治療後に再発もしくは治療に抵抗性を示した患者に対して明確な治療ガイダンスはなく，サルベージ療法として他の多剤併用化学療法，造血幹細胞移植，副腎皮質ステロイド剤の大量療法，インターフェロン療法，サリドマイド療法，放射線療法及びその他の研究的治療法の中から，その患者に奏効する治療法を見出すべく探索的に行われることとなる。

Kumar ら¹²⁾は 1985 年から 1998 年に受診した多発性骨髄腫患者 578 例の予後を検討した結果，治療回数（レジメン数）が多い再発患者ほど生存期間が短いことを報告しており，また Palumbo ら¹³⁾も，従来の化学療法を受けた 120 例の患者の予後を検討した結果，再発を 2 度繰り返した後の生存期間（中央値）が 5 ヶ月であるなど，多発性骨髄腫は治療を繰り返した患者ほど再発までの期間が短く予後が悪い。

このように，多発性骨髄腫は再発を繰り返す予後不良の難治性の疾患であり，特に再発後の治療において確実に効果を期待できるものがないことから，更なる治療の選択肢を増やすためにも新しい機序を持った有効な治療薬が待ち望まれているのが現状である。

2.5.1.3 多発性骨髄腫を対象とした臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 外国における臨床開発の経緯

本剤の外国における臨床開発プログラムは，19■■年■■月に開始された一連の第 I 相試験より進められた。

外国第 I 相試験の目的は，本剤の安全性プロファイルを明らかにし，推奨用量及び投与スケジュールを決定することであった。MPI 社が実施した 3 件の第 I 相試験（各種固形癌患者を対象とした DM98-194 試験及び 98-104A 試験；以下，各々 194 試験及び 104A 試験，各種造血器悪性腫瘍

患者を対象とした LCCC9834/MSKCC00-31 試験；以下，9834/31 試験）では，合計 123 例の進行性悪性腫瘍患者に本剤を投与し，評価した。これらの試験では，本剤の 1 回投与量を 0.13 mg/m^2 ~ 2.0 mg/m^2 に設定し，3 種類の投与スケジュール（週 1 回で 4 週間投与後 13 日間休薬，週 2 回で 2 週間投与後 10 日間休薬，あるいは週 2 回で 4 週間投与後 14~17 日間休薬）が検討された。3 試験の結果から本剤の最大耐量（MTD）は，投与スケジュールにより 1.04 mg/m^2 ~ 1.6 mg/m^2 の範囲にあることが示された。有害事象は，消化器系，血液系及び末梢神経系の毒性を中心とするもので，本剤の非臨床試験で認められた毒性プロファイルと類似していた。更に造血器悪性腫瘍患者を対象とした 9834/31 試験では，多発性骨髄腫を含む形質細胞性腫瘍患者の 13 例中 6 例に抗腫瘍効果が認められ，そのうち多発性骨髄腫の 1 例では完全奏効（CR）に至り，長期の効果持続が確認された。これら 3 試験の結果を総合して多発性骨髄腫患者に対する推奨用量は， 1.3 mg/m^2 /回を週 2 回，2 週間投与後 10 日間休薬する投与スケジュールが妥当と判断された。

この結果を受けて，多発性骨髄腫を対象疾患として臨床試験が進められることとなり，外国第 II 相試験（M34100-025 試験及び M34100-024 試験；以下，025 試験及び 024 試験）が実施された。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤の有効性を裏付ける主要データは，多施設共同非対照による 025 試験より得られた。本試験では，2 回以上の前治療歴を有する再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 202 例が，2001 年 2 月から同年 12 月に登録された。登録患者における前治療回数の中央値は 6 であった。本剤を，1 回 1.3 mg/m^2 を週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールにて最大 8 サイクルまでの投与を行った結果，CR が 10%，CR 又は部分奏効（PR）が 27%に認められ，腫瘍増殖抑制期間（TTP）の中央値は 7 ヶ月であった。

多施設共同無作為化非盲検による 024 試験は，2001 年 5 月から 2002 年 1 月に，初回治療後の多発性骨髄腫患者 54 例を 1.0 mg/m^2 群， 1.3 mg/m^2 群のいずれかに無作為に割付け，025 試験と同様の投与スケジュールにて実施した。024 試験では，前治療歴のそれほど多くない患者集団を対象とすることで多発性骨髄腫に対する本剤単独での臨床効果が確認された（CR+PR 率として 1.0 mg/m^2 群：30%， 1.3 mg/m^2 群：38%）。

本剤は，米国でファストトラック開発医薬品に指定された後，2003 年 1 月 21 日には，前述した第 II 相試験までの成績を用いて FDA に新薬承認申請（NDA）が行われた。その後，プライオリティーレビュー医薬品に指定され，申請からわずか 4 ヶ月後の同年 5 月 13 日には「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 2 回治療歴があり，直近の治療で病勢の進行が認められた患者）」の適応症で承認された。米国では本剤は，多発性骨髄腫治療薬として十数年ぶりの新医薬品であった。

その後は，この米国でのデータパッケージを用いて世界各国で承認申請が進められ，2004 年 4 月 26 日の EU での承認取得を初め，2005 年 7 月までに世界 55 ヶ国にて同一の適応症で承認されている（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 2 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫に対する承認状況

効能・効果	多発性骨髄腫（少なくとも過去に 2 回治療歴があり，直近の治療で病勢の進行が認められた患者）
用法・用量	本剤 1.3 mg/m ² /回を週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目）静脈内ボラス投与後，10 日間休薬（12～21 日目）する。上記投与スケジュールの 3 週間を 1 サイクルとする。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
承認国数	55 カ国（2005 年 7 月 28 日現在）

外国第 II 相試験（025 試験及び 024 試験）で本剤の投与を受けて試験を完了した患者は，その後，継続投与試験（M34101-029 試験；以下，029 試験）への登録を可能とした。029 試験は，第 I 相又は第 II 相試験において奏効した患者が本剤を継続又は再開できるように計画されたものである。この継続投与試験の結果より，024 試験及び 025 試験に登録された患者における本剤の長期投与時の安全性データが追加された。

一方で MPI 社は，2002 年 5 月より，過去に 1～3 回の治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とする第 III 相試験（M34101-039 試験；以下，039 試験）を開始した。本試験は，再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象に本剤と高用量デキサメタゾン療法とを比較する多国間多施設共同無作為化非盲検比較試験であった。高用量デキサメタゾン療法は，米国では MP 療法等の初回治療後に再発した患者に対する代表的な治療選択肢とされていることから対照薬として選定された。本試験の対象は，1～3 回の前治療歴を有する再発又は難治性の患者に限定され，第 II 相試験（025 試験）の対象よりも治療段階の早い患者集団とされた。2002 年 5 月から 2003 年 10 月までに 93 施設で計 669 例（本剤群：333 例，対照群：336 例）の患者が登録された。これらの症例の中間解析を行った結果，有効性の主要評価項目である TTP，及び生存期間について，本剤群が対照群に比して有意に優れた効果を示すことが確認されたため，効果安全性評価委員会（IDMC）からの勧告に従い，2003 年 12 月 15 日時点で本試験を早期に中止し，以後は M34101-040 試験（以下，040 試験）に登録して高用量デキサメタゾン療法から本剤への切替えを認めることとされた。

040 試験は，039 試験で対照群に割り付けられた患者の病勢が進行した後に本剤に切替えられるようにデザインされた試験であるが，039 試験に参加できない 4 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の登録も認められた。本試験は 82 施設にて進行中であり，20██年██月██日現在での登録患者数は計 437 例である。

米国では，2004 年 9 月 28 日に 039 試験の成績を根拠資料として「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者）」への適応症の変更申請を行った結果，約 6 ヶ月後の 2005 年 3 月 24 日付けで同適応症に対する承認が得られた。またその際，本剤の用法として 8 サイクルを超える投与では，これまでの 3 週サイクル（週 2 回，2 週間投与）の投与スケジュールに加え，維持療法として 5 週サイクル（週 1 回，4 週間投与）での投与スケジュールの選択が認められている（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-2 1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫に対する承認状況

効能・効果	多発性骨髄腫（少なくとも過去に1回治療歴がある患者）
用法・用量	本剤 1.3 mg/m ² /回を週2回，2週間（1，4，8及び11日目），3～5秒かけ静脈内ボラス投与後，10日間休薬（12～21日目）する。8サイクルを超えて継続投与する場合には，標準的な用法用量で投与を継続するか，又は維持療法として週1回，4週間（1，8，15及び22日目）静脈内ボラス投与した後，13日間休薬（23～35日目）を1サイクルとして投与を行う。本剤は最低72時間空けて投与すること。
承認国	米国及びEU（2005年7月28日現在）

なお，米国においては2003年承認時の承認条件としてFDAより，本剤の1.0mg/m²及び1.3mg/m²を用いた薬物動態学並びに薬力学的特性をより詳細に検討するよう求められていることから，現在，多発性骨髄腫患者を対象とした本剤の1.0mg/m²又は1.3mg/m²反復投与時の臨床薬理試験（M34103-058試験；以下，058試験）を実施中である（20██年第██四半期終了予定）。

2.5.1.3.2 国内における臨床開発の経緯

国内においては，ヤンセン ファーマ株式会社（以下，JP社）が20██年██月に国内での開発権を取得した。

JP社は，国内での臨床開発に着手するにあたり，米国で実施された再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とする第I相及び第II相試験において，本剤の抗腫瘍効果が明らかであること，外国推奨用量における忍容性が既存の化学療法剤と比較して良好で薬物有害反応が対処可能であること，国内では多発性骨髄腫に対する治療が限られており，患者団体や血液専門医から本剤の早期承認が切望されていること等から，本剤が国内における多発性骨髄腫治療薬として有望な薬剤であると判断し，承認取得を目的としたJPN101試験を計画した。

その後，2003年12月12日付けで，本剤の予定する効能・効果を「再発・難治性多発性骨髄腫」として希少疾病用医薬品の指定を受けた（指定番号：（15薬）第167号）。また，███に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との第I相試験開始前相談を行い，第I/II相試験（JPN101試験）の実施計画に対する助言を踏まえて，20██年██月██日に当該試験計画の初回届出を行った。20██年██月現在では，本試験の第I相部分を終了し，第II相部分が進行中である。また，第I/II相試験に参加した患者のうち，臨床上的利益があると主治医が判断した患者へ6サイクルを超えて継続投与，あるいは国内推奨用量の投与を受けていない症例に当該用量での再投与を行う，継続又は再投与試験（JNJ-26866138-JPN-MM-201試験；以下，JPN201試験）も併せて実施中である。

国内でのJPN101試験計画の検討を行った当時，外国で承認済みの適応症は，pivotal studyとして位置付けられた025試験の対象患者に準じて，2回以上の前治療歴を有し，直近の治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者とされていた。しかし国内で治療選択のアルゴリズムが標準化されているのは初回治療のみであり，2回目の治療とそれ以降の治療とで治

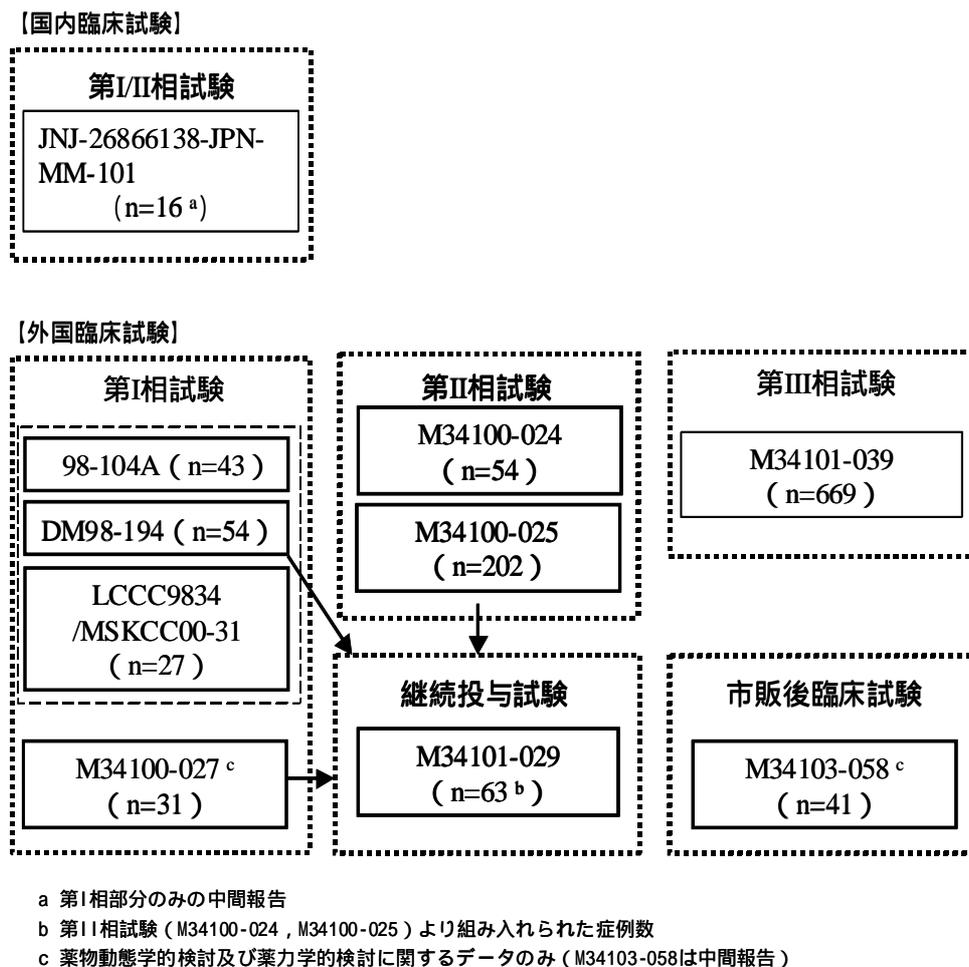


図 2.5.1-1 国内での承認申請における臨床データパッケージの概要

なお、国内で実施中の第II相部分において本剤を投与された1例に、因果関係を否定できない重篤な有害事象として「間質性肺疾患」が報告された。本症例は発現後86日にて間質性肺炎による呼吸不全のため死亡した。この有害事象の発現を受け、本試験では新規症例登録を一旦休止し、治験実施計画における除外基準や検査項目等の追加、同意説明文書の改訂を行った上で登録を再開した。本剤の外国での試験報告及び自発報告によると、間質性肺疾患又は肺臓炎の報告は13件であった(20██年██月現在)。これらの事象の発現をもって本剤に間質性肺疾患を誘発する作用があるかどうかを結論付けることは困難であるが、本剤は細胞内のプロテアソーム阻害により薬理作用を発揮するため、予期しない薬物有害反応が発現する可能性が否定できないこと、並びに国内では他の医薬品(ゲフィチニブやレフルノミド)で同事象の発現頻度が日本人に特異的に高いとの報告もあることから^{14,15)}、今後も本剤の安全性情報の収集には十分な注意を払いつつ慎重に試験を実施していく必要があると考えている。しかしながら、治療選択肢が限られる再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する本剤のベネフィットと、種々の有害事象発現のリスクとを総合的に判断した結果、本剤の早期承認取得に向けた開発方針を変更しないこととした。

2.5.1.4 進行中の試験及び今後予定される開発計画

外国では、多発性骨髄腫に関する臨床開発プログラムの一環として、本剤を初回治療とする適応拡大を目的とした臨床試験が進行中である。多施設共同による第 III 相試験としては、20 年 月より多発性骨髄腫の初発例を対象として、MP 療法に本剤を加えたレジメンと MP 療法との比較試験が開始されている。またこの他にも初発例を対象として、本剤と他剤との併用療法による臨床検討が進められている。

国内においても、既に専門医から初回治療としての適応取得を要望する意見があり、JP 社としてもこれら外国における試験成績と国内での初回治療としての必要性を勘案した上で開発方針を検討する予定である。

2.5.1.5 標準的方法との一致点、不一致点

本剤の医療上の必要性を勘案し、効率的で倫理的に妥当な方法で、かつ本剤の安全性、薬物動態及び有効性のデータを速やかに収集することを目的に第 I/II 相試験とするデザインを選択した。このデザインでは、再発又は難治性多発性骨髄腫患者のみを対象とするため、第 I 相部分で推奨用量の投与により副次的に有効性が検討された症例を、第 II 相部分での有効性検討例に追加することで本剤の有効性評価の段階を効率化できると考えた。

通常、抗癌剤の第 I 相試験では MTD の推定を主目的とするが、JPN101 試験の実施計画では、MTD の推定を主目的とはせず、第 I 相部分で、本剤 1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内投与後 10 日間（12~21 日目）休薬した場合の、安全性、薬物動態及び薬力学的特性を、3 用量レベル（0.7, 1.0, 1.3 mg/m²）の患者間増量により検討し、外国推奨用量である 1.3 mg/m² まで忍容性に問題なく増量可能であった場合は、それ以上の増量は行わず、国内推奨用量と第 II 相部分への移行の可否を検討することとした。この点については、本剤の外国臨床試験で得られた安全性成績と「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」を参考に妥当性を検討し、本剤の第 I 相試験開始前相談での助言を勘案して決定した。また、第 II 相部分においては、第 I 相部分で確認した国内推奨用量を用いて本剤の安全性及び有効性を検討することとした。本剤の投与期間は、外国臨床試験では最大 8 サイクルまでとされていたが、025 試験の結果、本剤の奏効到達期間（Time to response）の中央値は 38 日（最小 30 日、最大 127 日）と報告されていることから、JPN101 試験では最大 6 サイクルまでの投与期間で本剤の評価が可能と判断した。

本剤は米国における承認条件に、1.0 mg/m² 及び 1.3 mg/m² 反復投与時の薬物動態に関する追加検討が設定されていることから、JPN101 試験でも同様に薬物動態学的検討を行うため、用量レベル 2 及び 3（1.0 mg/m² 及び 1.3 mg/m²）の検討症例数を 6 例とした。また、用量レベル 1~3 において用量制限毒性（DLT）の発現頻度が 2/6 例となった場合、連続再評価法（CRM）による検討を加えるため、必要に応じて症例を追加するデザインとした。

本試験における有意水準は、片側仮説で 5% と設定した。「臨床試験のための統計的原則」（平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号）によると検証的位置付けの試験を行う際の有意水準は、原則として片側仮説では 2.5%、両側仮説では 5% とされており、本試験の開始前相談の際にも、

助言を受けている。しかし本試験は検証目的の試験ではないことから、米国の癌臨床試験グループである Southwest Oncology Group (SWOG) の統計センターの試験デザイン・ポリシー¹⁶⁾を参考に、本試験の統計解析アドバイザーと相談した上で片側有意水準 $\alpha=0.05$ と設定した。

多発性骨髄腫には、Committee of Chronic Leukemia-Myeloma Task Force¹⁷⁾、SWOG¹⁸⁾、今村¹⁹⁾など多数の診断基準があり、また 2003 年には International Myeloma Working Group (IMWG) により日常診療での使用に適した新国際基準²⁰⁾が提唱されている。本試験においては、一般に臨床研究でよく用いられ、かつ米国の第 II 相試験にて採用されている SWOG の診断基準を用いた。

抗腫瘍効果の判定においては、米国における第 II 相試験及び IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry)、ABMTR (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry) 及び EBMT (European Blood and Marrow Transplant) の Myeloma Working Committee から提唱された基準²¹⁾に準じ、血清 M 蛋白濃度、尿中 M 蛋白排泄量、骨髄中の形質細胞の割合、軟部組織腫瘍の数と径、溶骨性病変の病変数と径、及び補正血清カルシウム値を指標とした。また主治医評価で最少奏効 (MR) 以上と判定された症例については、効果判定委員による抗腫瘍効果の中央判定を行うこととした。

本試験実施計画ではその他、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」、「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I/II 相試験のガイドライン (案)」を参考とした。また、本試験の計画及び実施に際しては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」厚生省令第 28 号 (平成 9 年 3 月 27 日付)、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」薬発第 430 号薬務局長通知 (平成 9 年 3 月 27 日付)、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」薬審第 445 号審査課長通知 / 薬安第 68 号安全課長通知 (平成 9 年 5 月 29 日付)、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の内容」中央薬事審議会答申第 40 号 (平成 9 年 3 月 13 日付) 及び薬事法を遵守した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は静脈内投与用製剤であるため、バイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。また、開発当初に実施された外国第 I 相試験の 2 試験（DM98-194 試験，98-104A 試験）の患者（計 17 例）においては液剤が投与されているが、その他の国内外の臨床試験における薬物動態学的検討及び薬力学的検討成績が凍結乾燥製剤を用いて得られているため、生物学的同等性試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ボルテゾミブの薬物動態学的 (PK) / 薬力学的 (PD) 検討は、国内では多発性骨髄腫患者を対象とした第 I/II 相試験 (JNJ-26866138-JPN-MM-101 試験; 以下 JPN101 試験), 外国では各種固形癌患者及び造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験 (DM98-194 試験; 以下 194 試験, 98-104A 試験; 以下 104A 試験, LCCC9834/MSKCC00-31 試験; 以下 9834/31 試験及び M34100-027 試験; 以下 027 試験) 並びに多発性骨髄腫患者を対象とした第 II 相試験 (M34100-024 試験; 以下 024 試験, M34100-025 試験; 以下 025 試験) 及び市販後臨床試験 (M34103-058 試験; 以下 058 試験) において実施した。また、これらの臨床試験成績を確認及び補足するために、ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験を含む非臨床試験が実施され、ボルテゾミブの PK 特性 (血中動態, 分布, 代謝及び排泄) 及び PD 特性 (特異的かつ可逆的なプロテアソーム阻害能) が明らかになった。現在、追加試験が実施又は計画されているが、これまでに得られた非臨床 (ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験等) 及び臨床試験成績を以下に要約する。

(1) 非臨床試験 (ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験等)

1) 膜透過性

Caco-2 単層膜を用いて、ボルテゾミブの膜透過性を検討した結果、ボルテゾミブの膜透過性は比較的良好であると考えられた。また、Caco-2 単層膜を用いて、トランスポーターを介する薬物動態学的薬物相互作用を検討した結果、ボルテゾミブは P-糖蛋白質 (P-gp) 及び多剤耐性関連蛋白質 MRP2 の基質ではないことが示唆された。一方、ボルテゾミブ 100 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、P-gp の基質であるピンブラスチンの輸送が阻害されたことから、ボルテゾミブは P-gp を阻害することが示唆されたが、推定された阻害定数 (K_i) 値は 13 $\mu\text{mol/L}$ であり、ボルテゾミブの推定治療濃度 1 $\mu\text{mol/L}$ (384 ng/mL) よりも約 13 倍高かった。

2) 血漿蛋白結合率

ヒトにおける血漿蛋白結合率は、ボルテゾミブ 10 ~ 1000 ng/mL の濃度範囲で、78.9 ~ 85.7% であり、結合率は濃度に依存しなかった。

3) 血球移行性

ヒトにおける血漿中/血球中濃度比は 1.21 であり、血球中濃度は血漿中濃度よりも低値であった。

4) 代謝・酵素阻害・酵素誘導

ボルテゾミブの主代謝経路は脱ホウ素化であった。

ヒト発現系チトクロム P450 (CYP) 分子種及びヒト肝ミクロソームを用いた試験から、ボルテゾミブを効率的に代謝する分子種は CYP2C19 及び CYP3A4 であったが、肝臓中の CYP 分子種の組成比を考慮すると、ボルテゾミブの代謝に関与する分子種は主として CYP3A4 であり、次いで CYP2C19 の寄与が高いと考えられた。なお、その他にも CYP1A2 や CYP2D6 の代謝への関与も

示唆されており、ボルテゾミブは多経路代謝薬物と考えられる。

未変化体、主代謝物である M1 及び M2 には、CYP2C19 に対する中程度の阻害がみられた。

初代培養ヒト肝細胞を用いた試験において、ボルテゾミブによる CYP1A2 及び CYP3A4 の明確な誘導能は認められなかった。

5) まとめ

非臨床試験において薬物相互作用に関する直接的な検討は実施していないが、以上の試験成績より、吸収・分布・排泄過程（トランスポーター）、分布過程（血漿蛋白結合）及び代謝過程における薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

(2) 臨床試験（患者における PK / PD）

1) 多発性骨髄腫患者における PK / PD

本剤単独投与時の PK / PD

(i) 国内試験成績

再発又は難治性多発性骨髄腫患者 16 例を対象とした、本剤の国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）において、本剤 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m²（用量レベル 1, 2 又は 3：各 n = 3, 6 又は 5~7）を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内投与後、10 日間休薬（12~21 日目）を 1 サイクルと設定し、サイクル 1 の 1 日目及び 11 日目に PK / PD 検討を実施した。

(a) PK 検討

血漿中未変化体濃度推移は、いずれの用量においても速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示したため、ノンコンパートメントモデルによる解析に併せ、2-コンパートメントモデルによる解析も実施した。

ノンコンパートメントモデルによる解析の結果、投与日間での比較において、1 日目と比較し、11 日目の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は各用量ともに延長しており、全身クリアランス（CL）も低値を示しており、反復投与に伴う血漿からの未変化体の消失遅延が見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度（ C_0 ；推定値）並びに血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）も 1 日目と比較し、11 日目で高値を示した。また、最終消失相における分布容積（ V_z ）及び定常状態における分布容積（ V_{ss} ）についても、上記理由により、反復投与に伴う増大が認められた。なお、 V_z 及び V_{ss} は大きく、未変化体の組織移行性が良好であることが示唆された。

一方、用量間での比較として、用量相関性に関する検討を行った結果、 C_0 に関して、用量相関性は認められなかったが、AUC に関しては各試験日において、用量相関性が認められた。 C_0 に用量相関性が認められなかった一因として、 C_0 が推定値であり、ばらつきが大きいと推察される。また、各試験日における $t_{1/2}$, CL, V_z 及び V_{ss} には用量間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2-コンパートメントモデルによる解析の結果、各用量において、分布相における半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は1日目と11日目で大きな差は認められなかったが、CL、消失相における半減期 ($t_{1/2\beta}$) 及び速度定数 k_{10} に基づく半減期 ($t_{1/2_{k10}}$) には反復投与に伴う遅延が認められており、反復投与により、分布相よりも消失相に影響しているものと推察された。また、速度定数 k_{10} は、1日目において速度定数 k_{12} よりも大きく、組織への移行速度よりも消失速度が速いと考えられるが、11日目では速度定数 k_{10} は速度定数 k_{12} よりも小さく、反復投与に伴う消失の遅延により、未変化体はより組織へ移行している可能性が示唆された。

また、各用量において、中枢コンパートメントにおける分布容積 (V_1) は1日目と11日目で大きな差は認められなかった。また、用量レベル1の末梢コンパートメントにおける分布容積 (V_2) 及び V_{ss} には反復投与に伴う増大が認められたが、その差は用量の増加に伴い認められなくなっており、用量の増加に伴う組織移行性の飽和が示唆された。更に、速度定数 k_{12} , k_{21} については、1日目及び11日目ともに、 k_{12} の方が k_{21} よりも大きく、上記分布容積と併せ、未変化体の組織移行性が良好であることが示唆された。

なお、以上のように、反復投与並びに用量の増加に伴う、体内からの未変化体の消失遅延が認められているが、その原因は現時点において不明である。

(b) PD 検討及び PK / PD 検討

各用量群の血液中 20S プロテアソーム活性阻害は経時的に回復したが、血漿中未変化体濃度よりも持続した。また、用量の増加や反復投与に伴う血液中 20S プロテアソーム活性阻害の増強が認められた。血漿中未変化体濃度においても、用量の増加や反復投与に伴う濃度の上昇が認められており、この血漿中未変化体濃度の上昇に伴い、血球中濃度も高まり、その結果、用量の増加や反復投与に伴う血液中 20S プロテアソーム活性阻害の増強が認められたものと推察される。

更に、血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性阻害率に基づき、Simple E_{max} モデルによる解析により算出した EC_{50} (50%有効濃度) は 0.73 ng/mL 以下と、血漿中未変化体濃度から考えても低値であり、未変化体が血液中 20S プロテアソーム活性を強力に阻害することが示唆された。

以上のように、未変化体は可逆的に、用量の増加並びに反復投与に伴い、血液中 20S プロテアソーム活性を持続的かつ強力に阻害することが明らかとなった。

(ii) 国内と外国試験成績の比較 (民族差の検討)

本剤単独投与時の PK / PD の詳細な検討は、国内試験 (JPN101 試験) と外国試験 (058 試験) で実施されている。本剤単独投与時の PK / PD に及ぼす民族差の影響を検討するため、当該試験成績の比較を行った。両試験では、多発性骨髄腫患者を対象に、本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独で静脈内投与したときのサイクル1における1日目及び11日目の PK 検討 (測定対象: 血漿中未変化体濃度) 及び PD 検討 (測定対象: 血液中 20S プロテアソーム活性) が実施されている。各試験における被験者背景を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1 各試験における登録被験者の背景

試験番号	用量 (mg/m ²)	被験者数	性別 (男性/女性)	年齢 [歳：平均値 (範囲)]	人種	備考
JPN101 試験	1.0	6 例	3/3	46.2 (34-59)	日本人	-
	1.3	7 例	4/3	61.4 (44-72)	日本人	登録番号 12 は投与中止例，登録番号 15 は事後不適格例であるため，11 日目の評価は 5 例にて実施
058 試験	1.0	12 例	8/4	61.8 (41-83)	白人(n=8)，黒人(n=1)，アジア人(中国人)(n=1)，ラテンアメリカ人(n=1)，その他(n=1)	PK 評価例数：12 例 PD 評価例数：11 例
	1.3	12 例	8/4	62.6 (38-79)	白人	PK 評価例数：12 例 PD 評価例数：10 例

(a) PK 検討

各試験で得られた血漿中未変化体濃度推移を図 2.5.3-1 に，ノンコンパートメントモデル解析により得られた薬物動態パラメータを表 2.5.3-2 に，また各薬物動態パラメータの比較を図 2.5.3-2 ~ 図 2.5.3-3 に示す。

各用量における血漿中未変化体濃度推移は臨床試験間で類似していた。また，いくつかの薬物動態パラメータに若干の差異がみられたが，一定の傾向は認められなかった。各臨床試験において，個体間で大きなばらつきがみられたことが一因となっているものと考えられる。なお，個体間でのばらつきは JPN101 試験において，058 試験より小さい傾向にあり，また両臨床試験における個体間でのばらつきは 11 日目より 1 日目で大きい傾向にあった。

以上のように，JPN101 試験及び 058 試験において，多発性骨髄腫患者を対象に，本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独で静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度並びに薬物動態パラメータを比較した結果，薬物動態学的に民族差を示唆する明らかな違いはみられなかった。

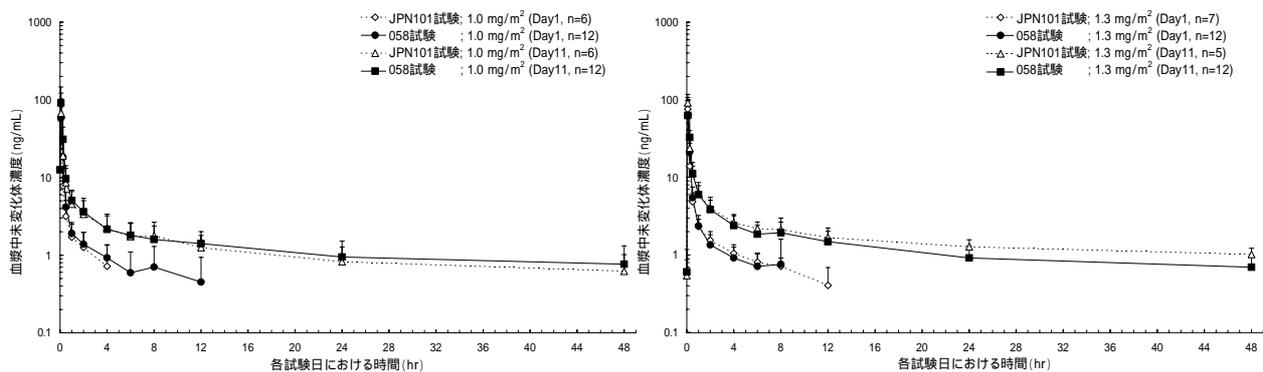


図 2.5.3-1 JPN101 試験及び 058 試験において，多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 (左) 又は 1.3 (右) mg/m² で静脈内投与したときの各試験日 (1 日目：Day1, 11 日目：Day11) における血漿中未変化体濃度推移 (平均値+SD)

表 2.5.3-2 JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの各試験日における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD，解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	試験日	JPN101 試験： 1.0 mg/m ² (n=6)	058 試験： 1.0 mg/m ² (n=12) ^a	JPN101 試験： 1.3 mg/m ² (n=5 又は 7) ^b	058 試験： 1.3 mg/m ² (n=12) ^c
C ₀ (ng/mL)	1	144.92 ± 179.31	165.82 ± 90.90	185.84 ± 57.65	184.86 ± 113.45
	11	147.19 ± 72.33	182.25 ± 76.53	187.03 ± 54.31	139.71 ± 47.00
AUC(0-t) (ng·hr/mL)	1	23.27 ± 21.02	33.00 ± 15.76	34.50 ± 10.87	33.94 ± 18.83
	11	76.48 ± 39.67	83.51 ± 35.63	104.60 ± 20.22	83.32 ± 30.99
AUC (ng·hr/mL)	1	28.58 ± 24.86	49.33 ± 36.40	46.50 ± 19.89	41.11 ± 20.51
	11	108.39 ± 52.32	125.53 ± 61.82	186.60 ± 49.79	109.08 ± 35.99
t _{1/2} (hr)	1	6.81 ± 8.81	16.43 ± 27.92	16.11 ± 20.75	11.08 ± 12.35
	11	32.46 ± 12.91	37.64 ± 22.29	57.39 ± 24.92	31.06 ± 13.54
CL (L/hr)	1	105.41 ± 75.66	49.50 ± 24.11	51.97 ± 18.99	80.17 ± 48.82
	11	19.63 ± 14.50	18.60 ± 11.58	12.10 ± 3.73	24.84 ± 9.60
V _z (L)	1	520.08 ± 349.87	791.94 ± 737.17	894.41 ± 682.35	841.40 ± 588.94
	11	731.69 ± 242.35	711.46 ± 258.61	957.81 ± 350.40	843.36 ± 311.68
V _{ss} (L)	1	288.90 ± 260.74	685.39 ± 886.91	507.75 ± 558.30	446.56 ± 361.83
	11	540.03 ± 218.72	513.23 ± 212.16	763.81 ± 271.64	622.46 ± 268.90

a : C₀, AUC(0-t), AUC, CL, V_z 及び V_{ss} ; 1 日目 : n=9, 11 日目 : n=11

b : 1 日目 : n=7, 11 日目 : n=5

c : C₀, AUC(0-t), AUC, CL, V_z 及び V_{ss} ; 1 日目 : n=9, 11 日目 : n=9

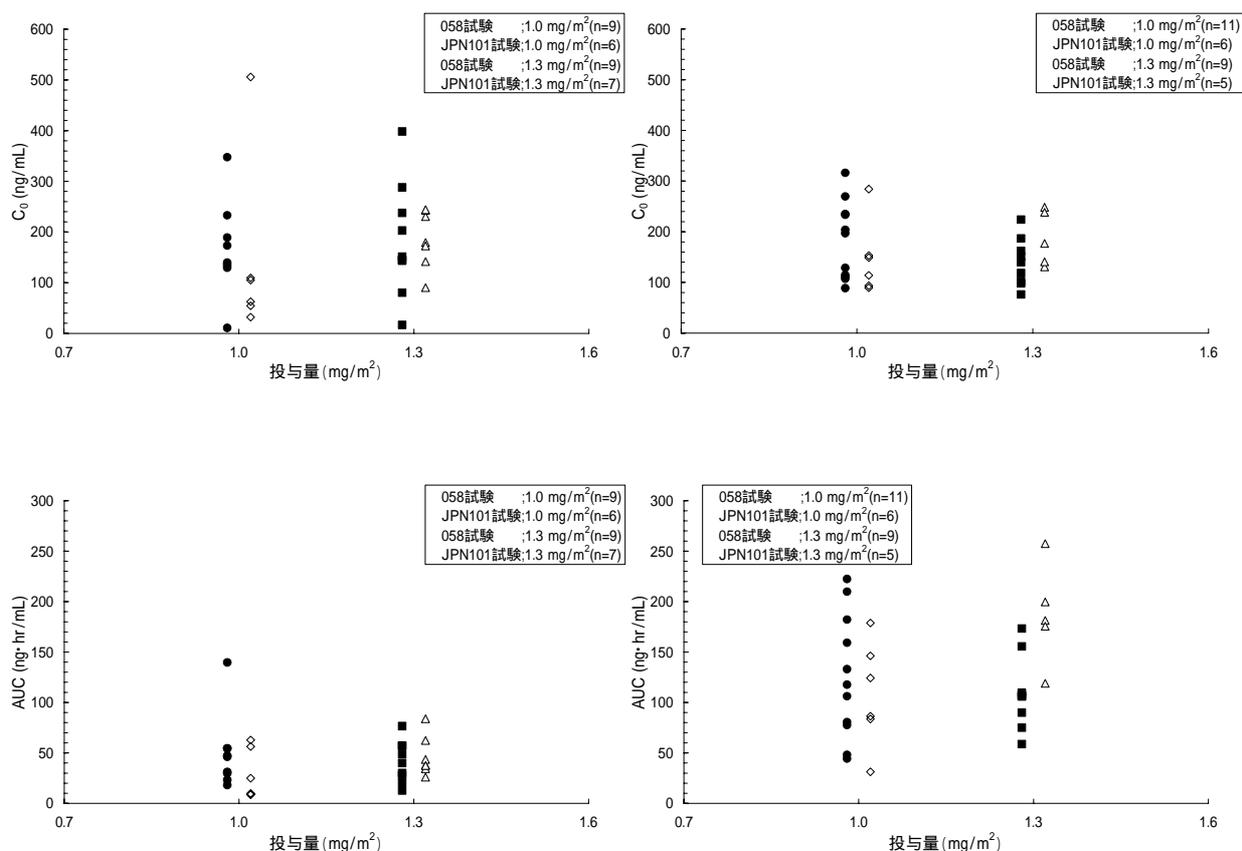


図 2.5.3-2 JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの各試験日 [1 日目 (左), 11 日目 (右)] における血漿中未変化体の C₀ (上) 及び AUC (下) の比較 (解析法：ノンコンパートメントモデル)

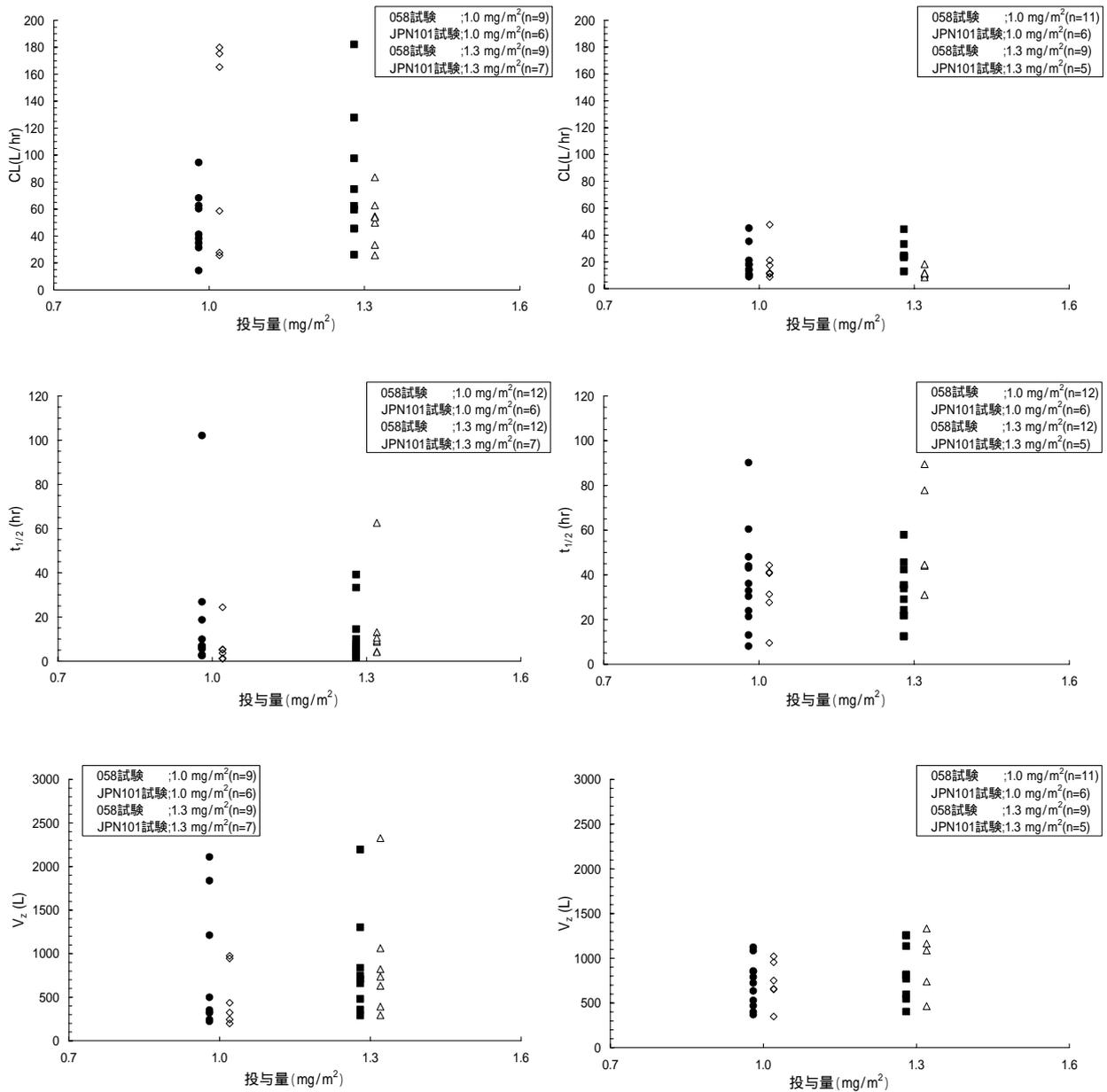


図 2.5.3-3 JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの各試験日 [1 日目 (左), 11 日目 (右)] における血漿中未変化体の CL (上), t_{1/2} (中) 及び V_z (下) の比較 (解析法: ノンコンパートメントモデル)

(b) PD 検討及び PK / PD 検討

各試験で得られた血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率ないし血漿中未変化体濃度推移を図 2.5.3-4 ~ 図 2.5.3-5 に示す。また、血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性阻害率のデータに基づき、Simple E_{max} モデルによる解析により算出したパラメータ (最大効果: E_{max} 及び EC₅₀) を表 2.5.3-3 に示す。

個体間でのバラツキはあるが、各試験で得られた血液中 20S プロテアソーム活性阻害率の推移は類似しており、パラメータ (E_{max} 及び EC₅₀) にも大きな差異はみられなかった。

以上のように、JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者を対象に、本剤 1.0 又は 1.3

mg/m² を単独で静脈内投与したときの血液中 20S プロテアソーム活性阻害率を比較した結果、薬力学的に民族差を示唆する明らかな違いはみられなかった。

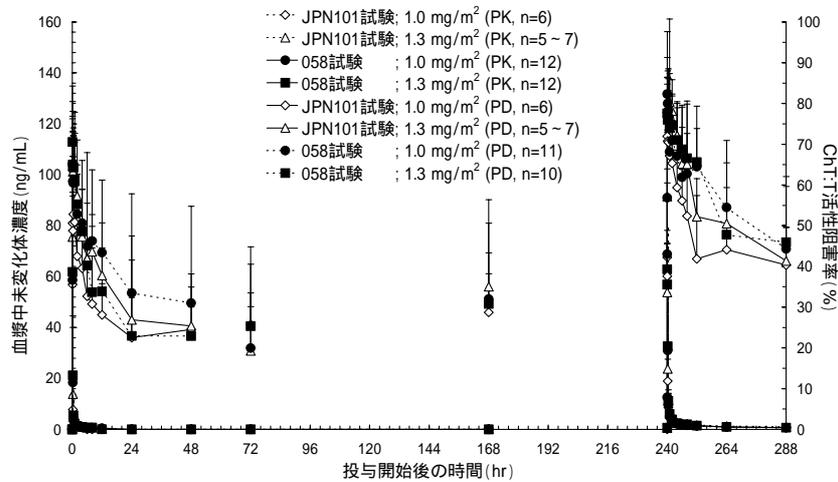


図 2.5.3-4 JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの試験全体における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T) 阻害率 (PD) と血漿中未変化体濃度 (PK) の推移 (平均値+SD)

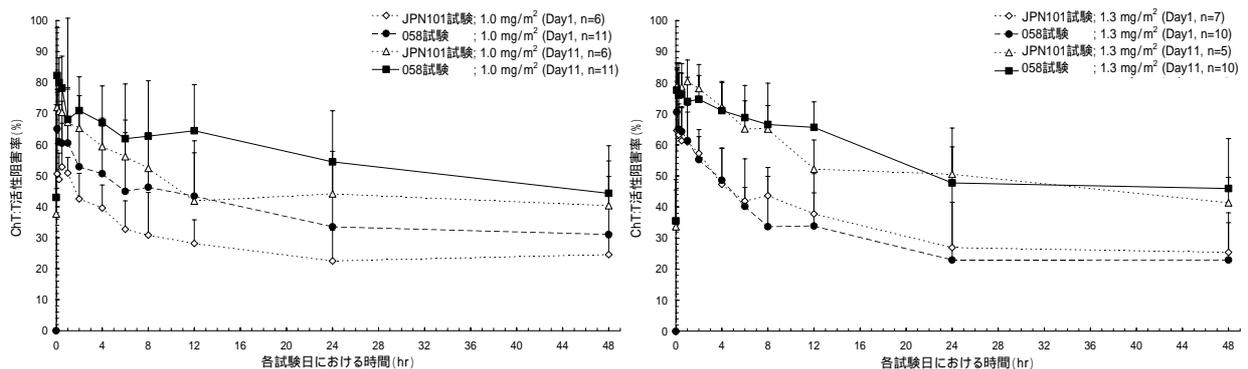


図 2.5.3-5 JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 (左) 又は 1.3 (右) mg/m² で静脈内投与したときの各試験日 (1 日目: Day1, 11 日目: Day11) における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T) 阻害率の推移 (平均値+SD)

表 2.5.3-3 JPN101 試験及び 058 試験において、多発性骨髄腫患者に本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの各試験日における血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率に基づくパラメータ (解析法: Simple E_{max} モデル) (平均値 ± SE)

試験番号	用量 (mg/m ²)	試験日	患者数	データ数	E _{max} (%)	EC ₅₀ (ng/mL)
JPN101 試験	1.0	1	6	72	54.3 ± 5.3	0.34 ± 0.18
		11	6	72	76.0 ± 3.2	0.64 ± 0.12
	1.3	1	7	84	68.3 ± 4.6	0.39 ± 0.13
		11	5	60	83.9 ± 3.1	0.73 ± 0.13
058 試験	1.0	1	11	125	64.6 ± 4.8	0.28 ± 0.12
		11	11	124	81.6 ± 2.8	0.46 ± 0.09
	1.3	1	10	117	70.0 ± 3.6	0.50 ± 0.12
		11	10	115	80.1 ± 2.9	0.49 ± 0.10

他剤併用時の PK / PD

(i) 国内試験成績

国内において、当該試験は実施していない。

(ii) 外国試験成績

多発性骨髄腫患者を対象に実施した第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）において、本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独又はデキサメタゾン併用下で投与したときの PK / PD を検討した。

(a) PK 検討

各臨床試験にて得られた薬物動態パラメータを表 2.5.3-4 に示す。なお、各臨床試験において、デキサメタゾン併用下での成績は得られなかった。

両臨床試験ともに、患者数が少なく、サイクル 1 の 1 日目の投与後 2 時間までのデータのみであるため、未変化体の血漿中動態並びにデキサメタゾン併用による影響を明確にすることはできていない。

表 2.5.3-4 多発性骨髄腫患者を対象に本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独で単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（024 試験及び 025 試験）

試験番号	用量 (mg/m ²)	n	C ₀ (ng/mL)	AUC(0-2) (ng·hr/mL)
024 試験	1.0	2	225, 308 ^a	22.5, 22.6 ^a
024 試験	1.3	1	232 ^a	20.2 ^a
025 試験	1.3	8	626 ± 446 ^b	35.4 ± 21.8 ^b

a：個別値

b：平均値±SD

(b) PD 検討

各臨床試験にて得られた血液中 20S プロテアソーム活性（ChT:T）阻害率を表 2.5.3-5 に示す。サイクル 1 及び 7、並びに該当する場合にはデキサメタゾン併用を開始したサイクルにおいて、各 1 及び 11 日目の本剤投与前と投与 1 時間後の血液中 20S プロテアソーム活性（ChT:T）阻害を検討した結果、投与 1 時間後の平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率はほぼ 50% 以上であり、次投与開始時には投与前活性まで回復する傾向が認められた。また、平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率はサイクル 1 及び 7 において類似した傾向を示し、デキサメタゾン併用投与による影響は認められなかった。

表 2.5.3-5 多発性骨髄腫患者を対象に本剤 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独又はデキサメタゾン併用下で静脈内投与したときの各評価時期における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T) 阻害率 (% , 024 試験及び 025 試験)

試験番号	評価時期 (サイクル, 日: 時間)	用量	
		1.0 mg/m ²	1.3 mg/m ²
024 試験	サイクル 1, 1 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)	n = 14 57.0±14.57 (58.4)	n = 11 70.5±14.72 (69.1)
	サイクル 1, 11 日目: 投与前 平均値±SD (中央値)	n = 14 21.0±55.19 (35.7)	n = 10 22.9±21.90 (27.3)
	サイクル 1, 11 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)	n = 14 71.2±25.13 (76.6)	n = 7 79.6±9.70 (80.4)
	サイクル 7, 1 日目: 投与前 平均値±SD (中央値)	n = 7 12.7±26.38 (26.5)	n = 4 -1.7±13.72 (-1.2)
	サイクル 7, 1 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)	n = 5 57.0±27.79 (70.4)	n = 3 54.7±2.04 (55.1)
	サイクル 7, 11 日目: 投与前 平均値±SD (中央値)	n = 9 20.8±36.86 (33.2)	n = 2 24.8±13.44 (24.8)
	サイクル 7, 11 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)	n = 8 59.0±24.81 (65.5)	n = 2 49.4±36.33 (49.4)
	デキサメタゾン開始サイクル: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)	n = 6 64.5±24.58 (73.7)	n = 4 73.0±13.99 (73.8)
	025 試験	サイクル 1, 1 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)	-
サイクル 1, 11 日目: 投与前 平均値±SD (中央値)		-	n = 115 30.6±24.79 (36.3)
サイクル 1, 11 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)		-	n = 108 75.8±15.09 (78.6)
サイクル 7, 1 日目: 投与前 平均値±SD (中央値)		-	n = 41 19.3±29.99 (26.5)
サイクル 7, 1 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)		-	n = 38 68.1±19.18 (71.5)
サイクル 7, 11 日目: 投与前 平均値±SD (中央値)		-	n = 33 30.1±22.07 (31.8)
サイクル 7, 11 日目: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)		-	n = 31 72.5±11.88 (76.4)
デキサメタゾン開始サイクル: 投与 1 時間後 平均値±SD (中央値)		-	n = 22 69.0±23.51 (74.8)

- : 検討せず

2) その他の患者（進行性固形癌患者及び造血器悪性腫瘍患者）における PK / PD

国内試験成績

国内において、当該試験は実施していない。

外国試験成績

外国において多発性骨髄腫以外の患者におけるボルテゾミブの PK / PD 検討を検討した臨床試験として、開発当初、各種固形癌患者を対象とした第 I 相試験(194 試験, 104A 試験及び 027 試験)並びに各種造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験(9834/31 試験)が実施されている。なお、9834/31 試験では多発性骨髄腫患者も一部含まれていた。これらの臨床試験の経緯を含めて、当該臨床試験成績を以下に要約する。

(i) PK 検討

開発当初、血漿中未変化体濃度測定法が完全にバリデートされていなかったため、多発性骨髄腫患者を対象に設定された用量(1.3 mg/m²)よりも低用量で実施されたほとんどの第 I 相試験における成績は、評価できなかった。これらの試験より PK 成績が評価可能であった臨床試験は、固形癌患者を対象に実施した第 I 相試験(194 試験及び 027 試験)のみであった。

194 試験では、進行性固形癌患者を対象に、本剤 1.45, 1.60, 1.80 又は 2.00 mg/m² 静脈内投与時のサイクル 1 の 1 日目のみの PK 検討ではあるが、本剤単回投与時の未変化体の血漿中動態が確認された。

また、027 試験では、進行性固形癌患者を対象に、本剤とゲムシタピンを併用投与したときのボルテゾミブの PK 検討が行われ、本剤及びゲムシタピンの代謝経路及び作用機序の相違に基づき、本剤とゲムシタピン間の明らかな薬物動態学的相互作用はないものと考えられた。また、本試験より本剤反復投与時の未変化体の血漿中動態が確認された。

(ii) PD 検討

非臨床及び臨床試験において、PD 検討として、血液中及び血球中(赤血球中及び白血球中等)の 20S プロテアソーム活性を合成蛍光基質法により測定した。なお、開発初期の外国第 I 相試験においては、血漿中未変化体濃度測定法が完全にバリデートされていなかったため、本検討結果を用量漸増の指標として使用した。

各種固形癌患者を対象とした外国第 I 相試験(194 試験, 104A 試験及び 027 試験)並びに各種造血器悪性腫瘍患者を対象とした外国第 I 相試験(9834/31 試験)において、PD 検討が行われているが、その多くが投与前並びに投与 1 時間後の検討であり、本剤投与による明確な 20S プロテアソーム活性阻害プロファイルは得られていないが、以下の所見が得られた。なお、本剤投与による明確な 20S プロテアソーム活性阻害プロファイルは 058 試験にて検討されている。

進行性固形癌患者を対象に実施した 027 試験において、本剤とゲムシタピンを併用投与したときの血液中 20S プロテアソーム活性阻害を検討した結果、各用量群における血液中 20S プロテア

ソーム活性阻害率に大きな違いがなく、血液中 20S プロテアソーム活性阻害に対するゲムシタピン併用の影響はないものと考えられた。

また、外国第 I 相試験（194 試験、104A 試験及び 9834/31 試験）において得られた 95 例における用量と投与 1 時間後における血液中 20S プロテアソーム活性（ChT:T 活性）阻害率の関係を検討した結果を図 2.5.3-6 に示す。

平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は $0.13 \sim 2.0 \text{ mg/m}^2$ の用量範囲において用量依存的な増加を示した。用量と投与 1 時間後における血液中 20S プロテアソーム活性阻害率の関係は E_{\max} モデルに適合し、 1.0 mg/m^2 までは比較的急勾配な曲線を示したが、その後高用量ではより緩やかな勾配を示した。算出された 50%有効用量（ ED_{50} ）は、 0.65 mg/m^2 であり、最大阻害率は 83%を示した。なお、本結果はそれぞれの試験で得られた成績と類似していた。

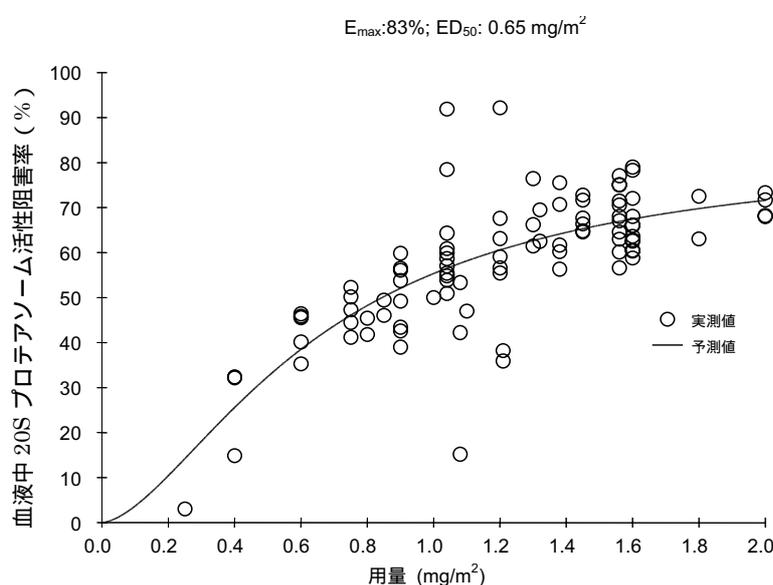


図 2.5.3-6 各種固形癌患者を対象とした第 I 相試験（194 試験及び 104A 試験）並びに各種造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（9834/31 試験）において得られた 95 例における用量と投与 1 時間後における血液中 20S プロテアソーム活性（ChT:T 活性）阻害率の関係

(3) 特別な患者集団

年齢、性別、人種又は機能障害（肝臓、腎臓など）による本剤の PK 及び PD への影響を直接検討する試験成績は得られていないが、米国 National Cancer Institute（以下 NCI）において、腎及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験（NCI#5874 及び NCI#6432）が実施中であり、腎及び肝機能障害による本剤の PK への影響が検討されている。なお、これまでにクレアチニンクリアランスが低値である患者への本剤投与が行われており、以下の成績が得られている。

多発性骨髄腫患者を対象とした 025 試験において、本剤 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与したときの PK を検討した 8 例中 1 例にクレアチニンクリアランスが低値である患者が含まれていたため、これらの患者における $\text{AUC}(0-2)$ 及び C_0 とクレアチニンクリアランスとの関係を検討した。その結果を図 2.5.3-7 に示す。

$\text{AUC}(0-2)$ 及び C_0 とクレアチニンクリアランスとの間に明確な相関は認められず、未変化体の体内動態はクレアチニンクリアランスの変動（ $31 \sim 169 \text{ mL}/\text{min}$ ）の影響を受けないと考えられた。なお、腎機能による未変化体の消失相への影響については検討できなかったが、投与後 24 時間の血漿中未変化体濃度は定量下限（ $0.5 \text{ ng}/\text{mL}$ ）未満であり、クレアチニンクリアランスが正常な患者と同様の結果が得られた。

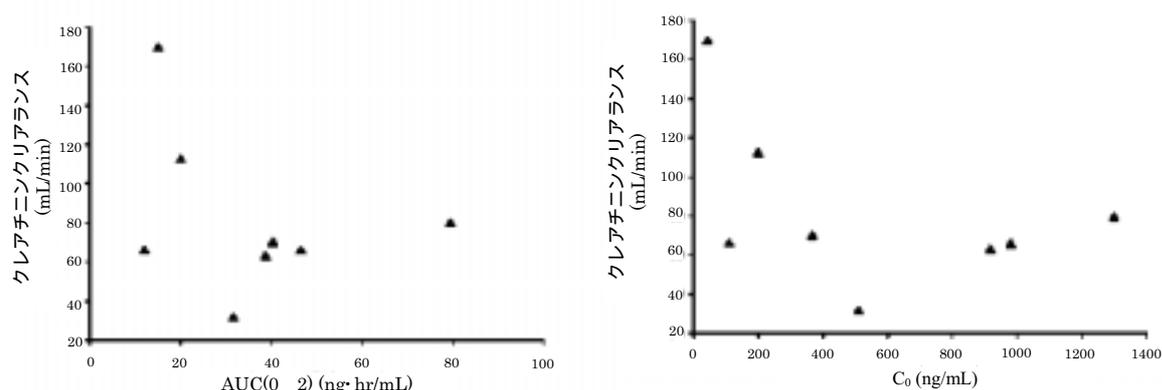


図 2.5.3-7 多発性骨髄腫患者 8 例に本剤 $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ [$\text{AUC}(0-2)$ (左) 及び C_0 (右)] とクレアチニンクリアランスとの関係 (025 試験)

一方、本剤の PD に及ぼす腎機能の影響として、進行性固形癌患者を対象とした 104A 試験において、本剤 $0.60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 以上の用量を静脈内投与した患者 30 例におけるクレアチニンクリアランスと投与 1 時間後における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率との関係を検討した。本検討結果を図 2.5.3-8 に示す。

クレアチニンクリアランスと血液中 20S プロテアソーム活性阻害率の相関係数 (r) は -0.06576 であり、両者に有意な相関は認められなかった。本試験では中程度の腎機能障害を有する患者は 1 例のみであり、重度の腎機能障害の患者は含まれていなかったことより、腎機能障害による本剤の PD への影響を明確にすることはできなかったが、腎機能が低下した患者に対しても本剤が使用可能であることは示唆された。

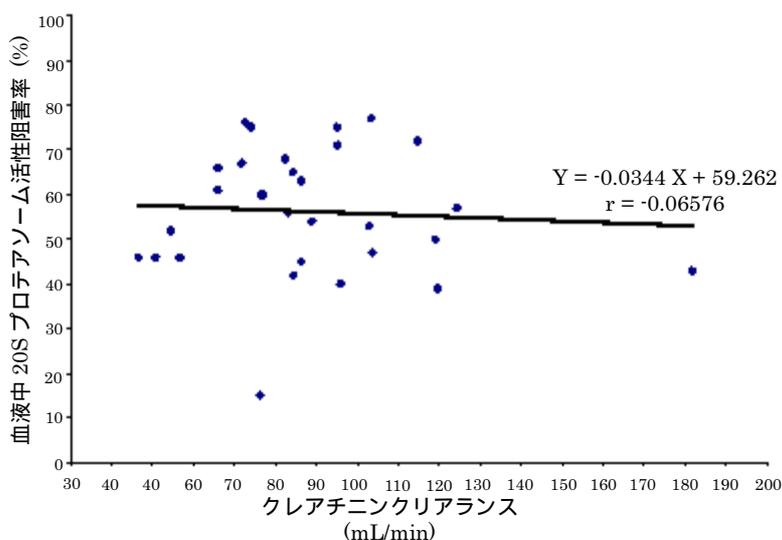


図 2.5.3-8 進行性固形癌患者 30 例に本剤 0.60 ~ 1.56 mg/m² を静脈内投与したときの血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率とクレアチニンクリアランスとの関係 (104A 試験)

(4) 薬物相互作用の可能性

非臨床試験において薬物相互作用に関する直接的な検討は実施していないが、これまで得られている非臨床試験成績より、吸収・分布・排泄過程 (トランスポーター)、分布過程 (血漿蛋白結合) 及び代謝過程における薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

また、薬物相互作用を直接検討する臨床試験として、CYP3A4 又は CYP2C19 を阻害する併用薬の本剤の PK への影響を検討するため、現在ケトコナゾールとの併用試験並びにオメプラゾールとの併用試験 (M34103-059 試験及び 26866138-CAN-1001 試験) を実施中である。

更に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際の PK 検討が進行中及び計画中であるが、進行性固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (027 試験) では、ゲムシタビンとの併用投与において相互の薬物動態への影響がないことが示唆されている。また、イリノテカン及びドセタキセルとの併用療法試験 (■■■■■ 試験及び ■■■■■ 試験) では、併用薬と相互の薬物動態への影響に関する検討が進行中である。

また、PD 検討としては、本剤による 20S プロテアソーム阻害作用にデキサメタゾンの併用 (024 試験及び 025 試験) 又はゲムシタビンとの併用 (027 試験) による影響は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ（以下、本剤）の有効性は、国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）の第 I 相部分、外国第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）及び外国第 III 相試験（039 試験）にて評価した。なお、JPN101 試験は、第 I 相部分が 20 年 月より開始され、20 年 月現在、第 II 相部分が進行中である。本項の JPN101 試験に関する成績は、第 I 相部分の 20 年 月 日を Data cut-off として集積した結果に加え、その後得られた追加データも併せて記載した。また、外国第 II 相試験は、その後の継続投与と試験（029 試験）より収集した有効性データを含めて評価を行った。各試験の概略を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 臨床試験一覧

国内第 I/II 相試験		
JNJ-26866138-JPN-MM-101：多施設共同非盲検試験（実施中）		
第 I 相部分（実施中）		
主目的 本剤の 3 用量レベルによる用量漸増法で、本剤を 1.3 mg/m ² まで増量した際の安全性を評価し、国内推奨用量を決定する。	用量 0.7, 1.0 又は 1.3 mg/m ² 用法・投与期間 3 週サイクル ^a で最大 6 サイクル	患者集団（n=16） 病勢の進行が確認された、初回治療に無効又は寛解導入後に再発した多発性骨髄腫患者
第 II 相部分（実施中）		
主目的 第 I 相部分で決定した国内推奨用量で単独投与したときの有効性（奏効率；CR + PR）及び安全性を検討する。	用量 国内推奨用量 用法・投与期間 3 週サイクル ^a で最大 6 サイクル	患者集団（n=24 ^b ） 病勢の進行が確認された、初回治療に無効又は寛解導入後に再発した多発性骨髄腫患者（第 I 相部分の推奨用量投与例を含む）
外国第 II 相試験		
M34100-025：多施設共同非盲検試験（終了）		
主目的 本剤を 1.3 mg/m ² 単独投与した時の奏効率（CR + PR + MR）を検討する。	用量 1.3 mg/m ² 用法・投与期間 3 週サイクル ^a で最大 8 サイクル	患者集団（n=202） 初回治療後に再発し直近の治療が無効であった再発及び難治性多発性骨髄腫患者
M34100-024：多施設共同無作為化非盲検試験（終了）		
主目的 本剤を 1.0 又は 1.3 mg/m ² 単独投与した時の奏効率（CR + PR + MR）を検討する。	用量 1.0 又は 1.3 mg/m ² 用法・投与期間 3 週サイクル ^a で最大 8 サイクル	患者集団（n=54） 初回治療に無効又は寛解後に再発した多発性骨髄腫患者
外国第 III 相試験		
M34101-039：多国間多施設共同無作為化非盲検群間比較試験（終了）		
主目的 本剤単独投与と高用量デキサメタゾン投与における、TTP 及び臨床上的有用性を比較検討する。	用量（本剤） 1.3 mg/m ² 用法・投与期間（本剤） 3 週間サイクル ^a で 8 サイクル投与後、 5 週間サイクル ^c で 3 サイクル投与 用量（デキサメタゾン） 40 mg/day 用法・投与期間（デキサメタゾン） 5 週サイクル ^d で 4 サイクル投与後、4 週サイクル ^e で 5 サイクル投与	患者集団（n=669） 病勢の進行のため 2~4 回目の治療を要する再発又は難治性多発性骨髄腫患者

a：3 週サイクル：1 日 1 回，週 2 回（1，4，8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬

b：第 I 相部分で国内推奨用量が投与された患者を含めて総数で 24 例（予定）

c：5 週サイクル：1 日 1 回，週 1 回（1，8，15 及び 22 日目）静脈内投与後 13 日間休薬

d：5 週サイクル：1 日 1 回（1~4 日目，9~12 日目，17~20 日目）経口投与後 15 日間休薬

e：4 週サイクル：1 日 1 回（1~4 日目）経口投与後 24 日間休薬

2.5.4.1 試験デザイン

有効性評価に用いた各試験の試験デザインの概要について、以下に記載する（各試験デザインの詳細は 2.7.3.2 項及び 5.3 項の臨床試験報告書参照）。

(1) 国内第 I/II 相試験（JPN101 試験）

JPN101 試験は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する本剤の忍容性を評価し、国内推奨用量を決定する第 I 相部分と、第 I 相部分で決定した国内推奨用量で症例を集積し、有効性（抗腫瘍効果）及び安全性を検討する第 II 相部分からなる多施設共同非盲検試験である。本試験は、20 年 月 から開始し、20 年 月 現在、第 II 相部分が進行中である。本項の JPN101 試験に関する成績は、第 I 相部分の 20 年 月 日を Data cut-off として集積した結果に加え、その後得られた追加データも併せて記載した。

対象は、初回治療に無効又は寛解導入後に再発した多発性骨髄腫患者で、本試験登録時に PD と確認され、治療が必要と判断される患者とした。PD は、血清又は尿中 M 蛋白の 25% を超える増加、溶骨性病変又は軟部組織腫瘍の新たな出現又は既存病変の悪化、補正血清カルシウム値が 11.5 mg/dL（又は 2.8 mmol/L）を超えた場合、又は CR 後の再発を目安とした。

本剤の投与は、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間（12~21 日目）休薬するスケジュールとした。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与可能な最大のサイクル数は 6 サイクルとした。

第 I 相部分の増量計画は、用量レベル 1（0.7 mg/m²）、用量レベル 2（1.0 mg/m²）及び用量レベル 3（1.3 mg/m²）の 3 用量にて行った。「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」に準じ、初回投与量の用量レベル 1 では 3 例で検討した上で、DLT 発現例が認められた際は更に 3 例追加し検討することとした。また、用量レベル 2 及び 3 は、米国における承認条件として、多発性骨髄腫患者を対象に、本剤 1.0 mg/m² 及び 1.3 mg/m² を単独投与したときの薬物動態を検討する追加試験を実施する計画であったことから、これら 2 用量における欧米人と日本人の薬物動態プロファイルの比較検討を行うことを考慮して、検討症例数をそれぞれ 6 例に設定した。増量計画は、各用量レベルにおいて DLT の発現頻度が 2/6 例を超える場合、連続再評価法（Continual Reassessment Method: CRM）による検討を加えるため、必要に応じ症例数を追加できることとした。

第 II 相部分の症例数については、024 試験及び 025 試験の成績から期待奏効率を 30%、片側有意水準 = 0.05 とし、帰無仮説：奏効率 5%（閾値奏効率）に対して二項検定を適用する場合、90% 以上の検出力（1 - ）を常に確保するのに必要な最低の有効性評価可能例数は 21 例であることから、これに評価不能例を見込んだ 24 例を目標症例数とした。なお、第 I 相部分で国内推奨用量が投与された症例も第 II 相部分の解析対象に加える計画とした。症例数設定に際し、有意水準は、片側 = 0.05 と設定した。「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号)によると検証的位置付けの試験を行う際の有意水準は、原則として片側仮説では = 0.025、両側仮説では = 0.05 とされており、本試験の開始前相談の際にも、
助言を受けている。しかし本試験は検証目的の試験ではないことから、米

国の癌臨床試験グループである Southwest Oncology Group (SWOG) の統計センターの試験デザイン・ポリシー¹⁾を参考に、本剤の統計解析アドバイザーと相談した上で片側有意水準 $\alpha = 0.05$ とした。

国内推奨用量は上記第 I 相部分の増量計画に準じて増量した際、対象被験者におけるサイクル 1 観察終了時点までに認められた DLT の出現率の推定値 (期待値) が 30% 以下で、これに最も近い用量レベルとした。さらに、第 II 相部分への移行の際には、推奨用量の定義に加え、CRM の計算により DLT 出現率が 40% を超える確率が 0.10 を下回ることを確認した上で、全用量レベルのサイクル 1 における DLT の発現状況、全用量レベルのサイクル 2 以降における毒性の発現並びに回復状況、投与延期及び中止の頻度及びその内容、薬物動態及び可能な場合に抗腫瘍効果の結果から総合的に判断し、IDMC 並びに医学専門家の提言に基づき決定をすることとした。

主要評価項目は、最良の抗腫瘍効果における奏効率 (CR + PR) とし、主治医評価による結果を用いて集計を行った。

副次評価項目は、TTP、生存期間、奏効到達期間及び奏効持続期間としたが、今回の集計では第 I 相部分の途中で Data cut-off しており、追跡期間が限られるため評価を行わなかった。

(2) 外国第 II 相試験 (025 試験)

025 試験は、初回治療後に再発し直近の治療が無効であった再発及び難治性多発性骨髄腫患者を対象に、本剤の有効性と安全性を確認することを目的に MPI 社が計画し、実施した多施設共同非盲検試験である。本試験は、2001 年 2 月 26 日から 2002 年 6 月 12 日まで米国において実施した。本試験では、治療に反応する可能性が低く予想生存期間が 6~9 ヶ月の特に予後不良な患者集団を選択した。登録された患者が再発及び難治性多発性骨髄腫に関する組み入れ基準を満たすことを確認するため、MPI 社は症例報告書を基に、前治療の施行期間、前治療の種類、前治療に対する効果及び再発日 (該当する場合) に関するデータを収集した。

本剤は、 1.3 mg/m^2 を 1 日 1 回、週 2 回 2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールとした。この 3 週間を 1 サイクルとして、最大 8 サイクルまで投与を可能とした。本剤の投与により効果が認められなかった症例は、治験責任医師の判断により高用量デキサメタゾン併用できるものとした。デキサメタゾン併用の有効性評価への影響を考慮し、奏効率 (CR + PR + MR) と time to event 両方の解析を、本剤単独投与とデキサメタゾン併用を含む全治療とに分けて行った。

主要評価項目は、本剤単独投与時の奏効率 (CR+PR+MR) とし、副次評価項目は、奏効到達期間、奏効持続期間、TTP 及び生存期間とした。有効性の評価は、独立効果判定委員会 (以下、IRC) により厳密な判定基準に基づいて行った。

(3) 外国第 II 相試験 (024 試験)

024 試験は、初回治療に無効又は寛解導入後に再発した患者を対象に本剤の 2 用量 (1.0 及び 1.3 mg/m^2) での単独投与を行い、有効性と安全性を検討することを目的に、MPI 社が計画し、実施した多施設共同無作為化非盲検試験である。本試験は、2001 年 5 月 14 日から 2002 年 7 月 12 日ま

で米国において実施した。対象は、025 試験に登録された患者に比べ治療歴の浅い段階にあり、第 III 相試験 (039 試験) の準備を進める目的で開始された。本剤で効果が得られなかった患者に対しては、治験責任医師の判断により、高用量デキサメタゾンと併用できるものとした。投与方法及び投与スケジュールは、025 試験と同様に実施した。

(4) 外国第 III 相試験 (039 試験)

039 試験は、骨髄腫の国際的な専門家の助言を得て MPI 社が計画し、Special Protocol Assessment (SPA) 手順を通して FDA の審査を受けた。本試験は、高用量デキサメタゾンに対する本剤の優越性を検討することを目的とした前向き無作為化非盲検群間比較試験である。2002 年 5 月 23 日から開始し、米国、カナダ、欧州、イスラエルの 93 施設にて症例が登録された。

対象は、1~3 回の前治療歴を有し、登録時に病勢の進行 (PD) が認められる多発性骨髄腫患者とした。PD は、M 蛋白の 25%以上の増加、溶骨性病変又は軟部組織腫瘍の新たな出現又は既存病変の増悪、高カルシウム血症 (血清カルシウム値 > 11.5 mg/dL)、あるいは完全奏効 (CR) からの再発と定義した。適格患者は次の基準を満たす患者とした：KPS 60、血小板数 $50 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン値 7.5 g/dL (輸血を受けていない検査値)、好中球数 $0.75 \times 10^9/L$ (G-CSF 製剤を使用していない検査値)、クレアチニンクリアランス 20 mL/min。

高用量デキサメタゾンに対し治療抵抗性を示した患者は、デキサメタゾンに奏効しないか又は奏効期間が短いことが予測されるため、試験対象から除外した。本試験で最も重要なバイアス要因の一つとして、高用量デキサメタゾンに治療抵抗性を示した患者を試験に組み入れてしまうことであり、万一このような患者が組み入れられた場合でも、試験結果にバイアスがかからないことを証明するための感度分析について、予め統計解析計画書に規定した。

登録された患者を、ボルテゾミブ群 (以下、本剤群) 又は高用量デキサメタゾン群 (以下、対照群) のいずれかに、1:1 の割合で無作為に割付けた。無作為割付けは次の 3 つの予後因子に基づき層別化を行った：前治療回数 (1 回のみ vs. 2 回以上)、直近の前治療に対する治療抵抗性 (直近の前治療中又は治療後 6 ヶ月以内の PD vs. 直近の前治療後 6 ヶ月を超えてからの PD) 及びスクリーニング時の β_2 ミクログロブリン値 (< 2.5 mg/L vs. > 2.5 mg/L)。

本剤群は、試験計画上、最長 273 日間の投与 (3 週サイクルで 8 サイクル投与後、5 週サイクルを 3 サイクル投与) を受けられることとした。3 週サイクルでは、本剤 1.3 mg/m² を週 2 回 2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬し、5 週サイクルでは、本剤 1.3 mg/m² を週 1 回 4 週間 (1, 8, 15 及び 22 日目) 静脈内投与後 13 日間休薬した。対照群は、試験計画上、最長 280 日間の投与 (5 週サイクルで 4 サイクル投与後、4 週サイクルを 5 サイクル投与) を受けられることとした。5 週サイクルでは 1~4 日目、9~12 日目及び 17~20 日目に、4 週サイクルは 1~4 日目にそれぞれデキサメタゾン 40 mg/day を経口投与した。

対照群で PD が認められた患者は別試験 (040 試験) に登録し、本剤投与に切り替えることを可能とした。

本剤とデキサメタゾンは投与経路が異なること (静注と経口)、及び発現する有害事象が各薬剤に特徴的なものであることを考慮し、非盲検デザインが妥当であると考えた。バイアスを排除するため、血清及び尿中 M 蛋白の定量及び免疫固定法、血液生化学検査及び血液学的検査を中央検

査センターで実施した。また、治療期間中に PD が確認された場合は、メディカルモニターの審査を受けるよう治験責任医師に義務づけることで、両群間及び試験実施施設間で有効性評価の均一化を図った。メディカルモニターにより PD が確認できない場合、データを追加で収集する又は後日再評価するよう治験責任医師に助言した。対照群の患者が 040 試験で本剤投与に切り替えることができたのは、PD と判定され、かつメディカルモニターによって確認された場合のみとした。また、PD 及び最良効果の最終判定は、IRC によって信頼性が検証されたコンピュータ・アルゴリズムを用いた。

有効性に関する主要評価項目は TTP とした。TTP の延長により疲労、貧血、感染症、骨痛及びその他の症状の悪化など多発性骨髄腫の随伴症状が改善すること、並びに後治療開始までの期間延長につながることから、TTP を主要評価項目として選択した。TTP は交絡因子としての後治療の影響を受けないことから、多発性骨髄腫治療における有効性の明確な指標と考えられる。主要評価項目を TTP としたため、両群の総治療期間がほぼ同じになるよう投与スケジュールを設定した(本剤群;273日,対照群;280日)。副次評価項目は、生存期間,1年生存期間,奏効率(CR+PR),奏効持続期間,奏効到達期間,NCI-CTC(第2版)に基づくGrade3以上の感染症及び骨関連事象の発現〔新規骨折(椎骨圧迫骨折や肋骨骨折は除く),骨への放射線照射,手術,又は脊髄圧迫〕とした。更に,EORTC QLQ-C30を用いてQOLを評価し,EuroQOL EQ-5Dの患者本人の記入により健康状態に関するQOLを測定した。

統計解析計画書では、事前に詳細を定めた TTP に関する中間解析を、O'Brien and Fleming 法²⁾に基づいて一度実施する旨を規定した。中間解析は、PD の発現例数が必要総数の半数に達した時点(PD発現患者数231例)で実施することとした。中間解析ではLog-rank検定のp値0.005を統計学的に有意であるとし、これに満たない場合、最終解析でp値0.048であれば統計学的に有意とした。独立データモニタリング委員会(Independent data monitoring committee:以下,IDMC)を組織し、安全性データの6ヵ月ごとの評価、並びに有効性に関する中間解析の結果に対する審査を行った。中間解析の結果、両群間でTTPに統計的有意差が検出されたため、IDMCは対照群の治療を中止して本剤の治療を受ける機会を与えるよう勧告した。この勧告を受けてMPI社は、米国FDAとの協議並びにEMAへの通知後、対照群の全患者に2003年12月15日現在でデキサメタゾンによる治療を中止した後、040試験へ登録して本剤による治療を受けることを可能とした。

TTP及び有効性に関するすべての副次評価項目(ただし、抗腫瘍効果を除く)の主要解析は、本試験に無作為割付けされた全症例(ITT解析対象例)にて行った。抗腫瘍効果、奏効到達期間及び奏効持続期間の評価は、試験開始前に測定可能な病変を有し、1回以上治験薬の投与を受けた症例(抗腫瘍効果解析対象例)にて行った。

有効性に関する主要解析として、本剤群と対照群間でのTTPの層別Log-rank検定を行った。本解析の層別因子としては、実際に無作為化した層を用いた。両群のTTPの分布はKaplan-Meier法を用いて求めた。両側検定、有意水準 $\alpha=0.05$ でLog-rank検定を行い統計学的に有意であれば、本剤群が対照群に比して、TTPを延長させるという結論を採択することとした。

副次評価項目に関する群間の差は、両側検定、有意水準 $\alpha=0.05$ で検定した。生存期間、骨関連事象発現までの期間、及びGrade3以上の感染症発現までの期間については、TTPの解析と同

様，層別 Log-rank 検定を行った。抗腫瘍効果に関する解析は，層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel² 検定により行い，本剤とデキサメタゾンの奏効率の差に関する信頼区間（両側 95%）を算出した。

中間解析後の 2003 年 12 月 15 日に，対照群の治療を中止し対照群の患者が 040 試験で本剤による治療を受けられるようにすべきという IDMC の勧告の結果，TTP 及び奏効期間に関する解析は，2003 年 12 月 14 日以前で最後の有効性に関する観察時点をもって打ち切りとし，生存に関する解析は，2004 年 1 月 13 日（すなわち 12 月 15 日のデータ締切日の 30 日後）以前で最後の有効性に関する観察時点をもって打ち切りとした。

事前に規定していた TTP，生存期間，奏効率，奏効到達期間及び奏効持続期間に関する解析を，前治療回数によって分類した部分集団について行った。個々の患者に行われた前治療回数に関してすべての試験施設で一貫した評価を行うために，MPI 社は治療回数を評価するコンピュータ・アルゴリズムを作成した。原則として単独療法又は併用療法に関わらず，治療中に PD が認められ，新たな治療を行った場合は別々の治療とみなした。さらに，次の治療を開始するまでの期間が 6 ヶ月を超える場合も別の治療とみなした。重要なことは，前の治療と次の治療の間で PD が認められない場合は，治療間が 6 ヶ月を超える場合を除いて 1 つの治療とみなしたことである。

さらに，次の因子に関する患者の部分集団でも，TTP，生存期間，奏効率，奏効到達期間及び奏効持続期間に関する探索的解析を実施した： β_2 ミクログロブリン値（中央検査センターの分析に基づいて 2.5 mg/L vs. >2.5 mg/L），直近の前治療に対する治療抵抗性・非治療抵抗性の区分（無作為割付け時の実際の層化分類に基づく），無作為割付け時の年齢（<65 歳 vs. 65 歳）及び性別。

検出力 80%，有意水準 = 0.05 で TTP の有意差を検出するには，PD が 462 例必要であることから，目標症例数は 620 例と決定した。これは，対照群の TTP の中央値を 8 ヶ月^{3),4),5)}，本剤群の TTP の中央値を 10.4 ヶ月（高用量デキサメタゾンに対する本剤の TTP 中央値の比を 1.30 する）と推定し，登録期間を 9 ヶ月間，最終患者登録 14 ヶ月後に解析を実施すると仮定して算出した。高用量デキサメタゾン进行评估した大規模無作為化試験はこれまでに実施されていないため，対照群の TTP 推定値は小規模の第 II 相試験の結果に基づいて求めた。本試験の目標症例数の算出に用いた対照群の TTP 推定値は，大規模多国間無作為化試験で実際に観察されるであろう期間よりも，長いことが予想された。

2.5.4.2 抗腫瘍効果判定基準

外国臨床試験で用いられた抗腫瘍効果判定の基準は Blade ら海外の Myeloma Working Group から提唱された判定基準⁶⁾であった。JPN101 試験においても外国臨床試験に準じた診断基準及び抗腫瘍効果判定基準を作成し，有効性評価の統一を図った。JPN101 試験で用いた抗腫瘍効果判定基準は 2.7.3 の表 2.7.3-1 に示した。

2.5.4.3 試験結果

2.5.4.3.1 対象患者集団

(1) 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

各試験における人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.5.4-2 に示す。多発性骨髄腫の発症頻度に性別による大きな偏りは報告されておらず⁷⁾、JPN101 試験においても男性 56%、女性 44%であった。025 試験、024 試験及び 039 試験においても性別に大きな偏りはなく、男性患者が占める割合は、それぞれ 60%、43%及び 56%であった。本邦における多発性骨髄腫の発症は 40 歳未満では稀であり、発症年齢のピークは 60 歳台⁸⁾とされており、JPN101 試験においても年齢の中央値（範囲）は 58 歳（34～72 歳）であった。025 試験、024 試験及び 039 試験においても同様の傾向が認められ、年齢の中央値（範囲）はそれぞれ、59 歳（34～84 歳）、63 歳（30～84 歳）及び 62 歳（33～84 歳）であった。一般状態スコア（Karnofsky PS、以下 KPS）が 90 以上であった被験者割合は JPN101 試験で 75%であったが、外国臨床試験では低く、025 試験、024 試験及び 039 試験で、それぞれ、42%、57%及び 57%であった。

表 2.5.4-2 各試験の人口統計学的特性及びベースライン時の特性

項目	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験 ^a
	(n=16) n (%)	(n=202) n (%)	(n=54) n (%)	(n=333) n (%)
性別				
男性	9 (56)	121 (60)	23 (43)	188 (56)
女性	7 (44)	81 (40)	31 (57)	145 (44)
年齢（歳）				
平均値（SD）	56 (12.0)	60 (9.3)	62 (12.0)	61 (9.8)
中央値	58	59	63	62
最小値，最大値	34，72	34，84	30，84	33，84
KPS N	16	196	54	322
60 以下	1 (6)	19 (10)	4 (7)	18 (6)
70	0	21 (11)	3 (6)	24 (7)
80	3 (19)	74 (38)	16 (30)	98 (30)
90 以上	12 (75)	82 (42)	31 (57)	182 (57)
骨髄腫のタイプ				
IgG	8 (50.0)	122 (60)	32 (59)	200 (60)
IgA	6 (37.5)	48 (24)	14 (26)	76 (23)
IgG + IgA	0	0	0	3 (<1)
IgD	0	2 (<1)	0	6 (2)
IgM	0	1 (<1)	0	2 (<1)
BJP	2 (12.5)	28 (14)	7 (13)	41 (12)
その他	0	1 (<1)	1 (2)	5 (2)
罹病期間 N	16	202	54	331
中央値（年）	3.5	4.0	2.0	3.5
β_2 ミクログロブリン N	16	187	47	324
平均値（mg/L）	4.544	5.6	18.1	5.1
中央値（mg/L）	3.37	3.5	4.3	3.7
Λ 軽鎖 <100 g/L（Grade 2） ^b [n/N (%)]	6/16 (37.5)	88/202 (44)	10/54 (19)	107/331 (32)
血小板数 <75×10 ⁹ /L（Grade 2） ^b [n/N (%)]	0/16 (0)	42/202 (21)	5/51 (10)	21/330 (6)

a：本剤群のみ

b：NCI-CTC ver.2

039 試験に無作為割付けされた全 669 例の人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.5.4-3 に示す。前治療回数が 1 回のみ症例は、本剤群 40% (132/333 例)、対照群 35% (119/336 例) であった。両群のベースラインにおける疾患特性は同様であった。前治療回数が 1 回のみ患者と 2 回以上の患者の疾患特性には差異がみられ、罹病期間、 β_2 ミクログロブリン値及びヘモグロビン値から、前治療回数が 1 回のみ患者は、2 回以上の患者と比較して病期の早い患者集団であると考えられた。

表 2.5.4-3 039 試験の人口統計学的特性及びベースライン時の特性

項目	本剤群			対照群		
	前治療回数 ^a		全体 (n=333)	前治療回数		全体 (n=336)
	1 回のみ (n=132)	2 回以上 (n=200)		1 回のみ (n=119)	2 回以上 (n=217)	
年齢, 中央値 (歳)	62	62	62	62	61	61
男性 (%)	54	59	56	55	62	60
白人 (%)	89	91	90	88	87	88
KPS 80 (%)	94	82	87	84	83	83
骨髄腫のタイプ						
IgG (%)	67	56	60	62	58	59
IgA (%)	19	26	23	22	24	24
BJP (%)	12	13	12	12	14	13
罹病期間, 中央値 (年)	2.3	4.1	3.5	2.3	3.7	3.1
β_2 ミクログロブリン, 平均値 (mg/L)	4.1	4.5	4.3	5.8	5.8	5.8
ヘモグロビン < 100 g/L (%)	25	37	32	24	31	28
血小板数 < $75 \times 10^9 / L$ (%)	6	7	6	4	5	4

a: 本剤群の 1 例は前治療のデータ無し

(2) 前治療の概要

各試験における患者の前治療回数及び内容を表 2.5.4-4 に示す。各試験の多発性骨髄腫患者全例が、1 回以上の前治療歴を有していた。これらの患者の多くは、多発性骨髄腫に対する初回治療後に再発又は治療抵抗性を示し、サルベージ療法として初回治療で使用した以外の多剤併用化学療法、造血幹細胞移植、副腎皮質ステロイドの大量療法、インターフェロン療法、サリドマイド療法、放射線療法及びその他の研究的治療法の中から、奏効する治療法を見出すべく、繰り返し治療が試された患者集団である。治療の回数が多い再発例ほど、生存期間が短いことが報告されており⁹⁾、多発性骨髄腫患者の予後を左右する要因と考えられる。JPN101 試験における前治療回数の中央値 (範囲) は 2.5 回 (1~8 回) であった。外国臨床試験においては、前治療回数が 2 回以上の患者を対象とした 025 試験の前治療回数 (レジメン数) の中央値 (範囲) は 6.0 回 (2~15 回) であり、初回治療後の患者を対象とした 024 試験及び前治療回数が 1~3 回の患者を対象とした 039 試験では、それぞれ 1.0 回 (1~3 回) 及び 2.0 回 (1~7 回) であった。治療内容として、JPN101 試験及び外国臨床試験を問わず、ステロイドはほぼ全例で投与されていた。

表 2.5.4-4 各試験の前治療回数及び内容

項目	JPN101 試験 (n=16)	025 試験 (n=202)	024 試験 (n=54)	039 試験 ^a (n=333)
治療回数 ^b				
平均値 (± SD)	3.06 (2.24)	6 (2.8)	1 (0.3)	1.9 (0.96)
中央値	2.5	6.0	1.0	2.0
最小値, 最大値	1, 8	2, 15	1, 3	1, 7
治療内容, N (%)				
ステロイド	16 (100.0)	201 (>99)	53 (98)	325 (98)
アルキル化剤	15 (93.8)	186 (92)	39 (72)	302 (91)
アントラサイクリン類	11 (68.8)	163 (81)	29 (54)	256 (77)
サリドマイド	5 (31.3)	168 (83)	16 (30)	160 (48)
幹細胞移植又は その他の大量化学療法	6 (37.5)	129 (64)	26 (48)	222 (67)

a: 本剤群のみ (1 例は前治療のデータ無し)

b: 025 試験はレジメン数

039 試験における前治療歴及びその内容を表 2.5.4-5 に示す。前治療の回数及び内容は、本剤群と対照群間で同様であった。両群の大多数の患者が試験参加以前の前治療として標準的治療を受けており、研究的治療のみを受けた患者はごく少数であった。特に、本剤群では、98%の患者が多発性骨髄腫に対する最も有効な第 1 選択薬であるアントラサイクリン類もしくはアルキル化剤を含む治療を受けていた。また、前治療回数が 1 回だけの患者と 2 回以上の患者では、標準的治療薬の 3 種類又は 4 種類すべての投与を受けた患者の比率、及び前治療としてサリドマイドの投与を受けた患者の比率は、前治療回数が 1 回だけの患者では低かった。

表 2.5.4-5 039 試験の前治療回数及び内容

項目	本剤群			対照群		
	前治療回数 ^a		全体 (n=333)	前治療回数		全体 (n=336)
	1 回のみ (n=132)	2 回以上 (n=200)		1 回のみ (n=119)	2 回以上 (n=217)	
前治療の施行回数 (中央値)	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0
ステロイド (%)	95	100	98	98	99	99
アルキル化剤 (%)	86	94	91	83	97	92
アントラサイクリン類 (%)	73	80	77	68	81	76
サリドマイド (%)	19	68	48	24	65	50
上記薬剤中, 2 種類以上投与 (%)	95	100	98	97	>99	99
上記薬剤中, 3 種類以上投与 (%)	68	91	82	66	93	84
上記薬剤 4 種類全て投与 (%)	10	51	34	10	49	35
アルキル化剤又はアントラサイクリン類 (%)	98	>99	98	92	100	97
幹細胞移植/他の大量化学療法 (%)	64	69	67	61	72	68
研究的治療又はその他の治療 (%)	2	5	3	3	2	2

a: 本剤群の 1 例は前治療のデータ無し

2.5.4.3.2 抗腫瘍効果

(1) 国内第 I/II 相試験の第 I 相部分

JPN101 試験の第 I 相部分の臨床成績（有効性及び安全性）は、用量レベル 3（以下、1.3 mg/m² 群）における DLT 評価が終了した 20██ 年 █ 月 █ 日を Data cut-off として集計を行った。抗腫瘍効果の主治医判定は、PR 2 例、MR 2 例、NC 3 例、PD 3 例及び NE 5 例であった（表 2.5.4-6）。1.3 mg/m² 群では本剤の投与開始から Data cut-off 時点までの期間が短く、本剤投与後に 2 回以上（6 週以上持続を確認）の有効性評価が可能であった症例は 2 例のみであり、6 例中 4 例（66.7%）は評価不能であった。1.3 mg/m² 群で評価が行われた 2 例中 1 例は MR、他 1 例は NC であった。なお、MR の 1 例では同時に PR in を認めた（PR in；PR 判定基準を満たすが、6 週以上持続が未確認）。投与期間が短く 2 回以上の有効性評価が不可能であった 4 例中 3 例では投与後 1 回の有効性評価が行われ、その時点で 2 例に PR in を認めた。なお、これら PR in を認めた 3 例は、Data cut-off 以後の評価により PR の評価に必要な 6 週間の効果の持続が確認された。

表 2.5.4-6 JPN101 試験の第 I 相部分における抗腫瘍効果（最良効果）（N = 15）

最良効果	投与群			計
	0.7 mg/m ²	1.0 mg/m ²	1.3 mg/m ²	
評価例数	3	6	6	15
奏効例（CR + PR）: N (%)	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
CR	0	0	0	0
PR	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
MR	0	1 (16.7)	1 ^a (16.7)	2 (13.3)
NC	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (20.0)
PD	2 (66.7)	1 (16.7)	0	3 (20.0)
NE	0	1 (16.7)	4 ^{b,c} (66.7)	5 (33.3)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

a：Data cut-off 時点で PR in を認めた

b：Data cut-off 時点で PR in を認めた 2 例を含む

c：日程未到達のため有効性確認がされていない 1 例を含む

(2) 外国第 III 相試験（039 試験）

039 試験における奏効率（CR+PR）は、TTP 及び生存に関する解析と同様、本剤群が 38%、対照群が 18%と、本剤群が有意に優れていた（ $p < 0.0001$ ，表 2.5.4-7）。EBMT 基準による CR（免疫固定法で M 蛋白陰性と規定）が認められた症例の比率は、本剤群が 6%、対照群が 1%未満であった（ $p=0.0001$ ）。near CR（免疫固定法で M 蛋白陽性以外は CR の基準を満たしている）が認められた症例の比率は、本剤群が 7%、対照群が 1%未満であった。前治療回数が 1 回だけの患者での奏効率（CR + PR）は、本剤群が 45%、対照群が 26%であった（ $p=0.0035$ ）。

また、前治療回数が 2 回以上の患者（抗腫瘍効果解析対象例 389 例）での奏効率（CR + PR）は、本剤群が 34%（64/187 例）、対照群が 13%（27/202 例）であった（ $p < 0.0001$ ）（5.3.5.1.1 Table 14.2.5.6）。

表 2.5.4-7 抗腫瘍効果（抗腫瘍効果解析対象例，N=627）

	抗腫瘍効果解析対象例			前治療回数が1回のみ		
	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)	p 値 ^a	本剤群 (n=128) n (%)	対照群 (n=110) n (%)	p 値 ^b
最良効果						
CR + PR	121 (38)	56 (18)	<0.0001	57 (45)	29 (26)	0.0035
CR	20 (6)	2 (<1)	0.0001	8 (6)	2 (2)	
PR	101 (32)	54 (17)	<0.0001	49 (38)	27 (25)	
near CR : IF+	21 (7)	3 (<1)		8 (6)	2 (2)	
MR	25 (8)	52 (17)		9 (7)	16 (15)	
CR + PR + MR	146 (46)	108 (35)		66 (52)	45 (41)	
NC	137 (43)	149 (48)		50 (39)	48 (44)	
PD	22 (7)	41 (13)		9 (7)	12 (11)	
NE	10 (3)	14 (4)		3 (2)	5 (5)	

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能，IF+：免疫固定法にて陽性

a：無作為化の層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel² 検定での p 値

b：無作為化の層別因子（但し，前治療回数を除く）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel² 検定での p 値

(3) 全試験を通しての抗腫瘍効果の比較

024 試験，025 試験及び 039 試験の抗腫瘍効果及び奏効率（CR+PR）を表 2.5.4-8 に示す。025 試験では，前治療回数が 2 回以上の患者での本剤単独投与時の奏効率は 27%（53/193 例）であった。039 試験では，前治療回数が 1～3 回の患者での本剤群の奏効率は 38%（121/315 例）であり，025 試験の奏効率より高かった。

なお，024 試験では，1.0 mg/m² の投与量においても抗腫瘍効果が確認されたため，1.3 mg/m² 投与にて有害事象が発現した患者では 1.0 mg/m² に減量して投与継続が有効であることが示された。

表 2.5.4-8 各試験における抗腫瘍効果

	025 試験		024 試験		039 試験	
	1.3 mg/m ² (n=193) n (%)		1.0 mg/m ² (n=27) n (%)	1.3 mg/m ² (n=26) n (%)	本剤群 (n=315) n (%)	対照群 (n=312) n (%)
最良効果						
CR + PR	53 (27)		8 (30)	10 (38)	121 (38)	56 (18)
CR ^a	19 (10)		3 (11)	1 (4)	41 (13)	5 (2)
PR ^b	34 (18)		5 (19)	9 (35)	80 (25)	51 (16)
MR	14 (7)		1 (4)	3 (12)	25 (8)	52 (17)
NC	46 (24)		7 (26)	5 (19)	137 (43)	149 (48)
PD	38 (20)		8 (30)	5 (19)	22 (7)	41 (13)
NE	42 (22)		3 (11)	3 (12)	10 (3)	14 (4)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

a：CR=CR^{Blade}+CR^{IF+}（CR^{IF+}：CR の効果判定基準のうち，免疫固定法陰性のみ満たさない）

b：CR^{IF+}を除く PR

(4) 部分集団解析

025 試験では前治療の内容及び回数の有効性への影響について検討した(表 2.5.4-9)。その結果, サリドマイド又は骨髄移植の前治療の有無による奏効率(CR+PR)への影響は認められず, 前治療の回数(2~3回, 4~6回及び7回以上)によっても奏効率に統計的有意差は認められなかった。

また, 近年, 13番染色体の欠失が多発性骨髄腫患者に高頻度に検出され, 予後にも影響することが知られている¹⁰⁾。025 試験においては, 13番染色体欠失ありの患者群の奏効率(CR+PR)が24%, 欠失なしの患者群では28%で, 有意差は認められなかった。

表 2.5.4-9 前治療の内容及び前治療の回数による本剤単独投与時の奏効率(025 試験, N=193)

前治療内容及び回数	CR+PR 率 n/N (%)	p 値
サリドマイド		
あり (N=159)	45/159 (28)	0.675 ^a
なし (N=34)	8/34 (24)	
幹細胞移植 / 他の大量化学療法		
あり (N=122)	36/122 (30)	0.504 ^a
なし (N=71)	17/71 (24)	
前治療回数		
2~3回 (N=31)	10/31 (32)	0.794 ^b
4~6回 (N=95)	22/95 (23)	
7回以上 (N=67)	21/67 (31)	

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効

a: Fisher の直接確率法

b: Mantel-Haenszel ² 検定

039 試験における奏効率及び前治療回数(1回のみ, 又は2回以上)による部分集団解析結果, 並びに025 試験における奏効率を示す(表 2.5.4-10, 図 2.5.4-1)。各試験及び部分集団における奏効率は, 039 試験の前治療が1回のみ患者では45%, 2回以上の患者では34%であり, 025 試験では28%であった。いずれの試験も039 試験の対照群である高用量デキサメタゾン療法の奏効率(18%)を上回っていた。

表 2.5.4-10 039 試験及び025 試験における奏効率(95%信頼区間)

	評価例数	奏効率(CR+PR)	95%
	n	n (%)	信頼区間
039 試験			
本剤群	315	121 (38)	33, 44
本剤群(前治療回数が1回のみ)	128	57 (45)	36, 54
本剤群(前治療回数が2回以上)	187	64 (34)	28, 42
対照群	312	56 (18)	14, 23
025 試験	188 ^a	52 (28)	21, 35

CR: 完全奏効, PR: 部分奏効

a: ITT 解析対象例(193例)から, 前治療が十分ではなかった5例を除く

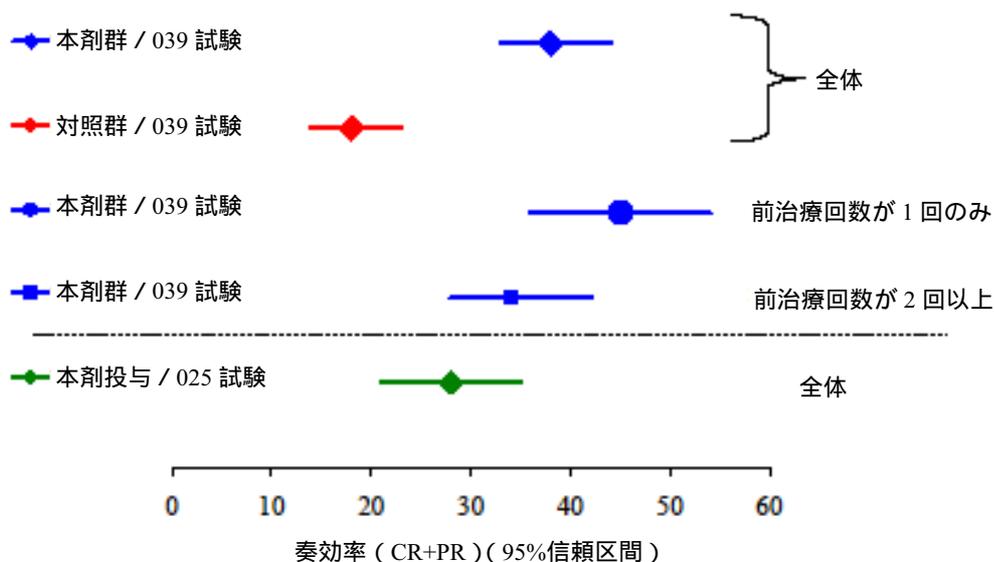


図 2.5.4-1 039 試験及び 025 試験における奏効率 (95%信頼区間)

以上のように，025 試験と 039 試験における奏効率を比較した結果，本剤の治療段階が早期の症例ほど高い奏効率を示す傾向が認められたが，025 試験での検討の結果，前治療の内容及び回数，染色体異常の有無別等の部分集団解析では奏効率への影響は認められなかった。また，039 試験の本剤群，並びに 025 試験の奏効率は，039 試験の対照群である高用量デキサメタゾン投与の奏効率を上回った。これらのことより，本剤は，早期治療により高い奏効率を示すと共に，病勢の進行している様々な状態の多発性骨髄腫患者に対しても，効果が期待できる薬剤であることが示唆された。

2.5.4.3.3 腫瘍増殖抑制期間

039 試験の主要評価項目である TTP (ITT 解析対象例及び前治療回数が 1 回のみ)の結果を表 2.5.4-11 に示す。同様に TTP に関する Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ 図 2.5.4-2 及び図 2.5.4-3 に示す。TTP は，対照群に比して本剤群で有意に長かった (ハザード比=0.55 ; $p<0.0001$)。TTP における両群の差 [本剤群：189 日 (6.2 ヶ月) 及び対照群：106 日 (3.5 ヶ月)] は，本剤群では TTP 中央値が，対照群に比して 78%改善することを示す。同様に，前治療回数が 1 回のみ)の 251 例においても，本剤群の TTP は，対照群に比して有意に長かった (ハザード比=0.56 ; $p=0.0021$)。ITT 解析対象例で，本剤を 2 回目の治療として受けた患者でも，本剤群は TTP に関して対照群よりも優れていることが示された。

また，コンピュータ・アルゴリズムによりデキサメタゾンに治療抵抗性と判定された 60 例 [本剤群：333 例中 32 例 (10%)，対照群：336 例中 28 例 (8%)] を除いて感度分析を実施した。その結果，本剤群及び対照群における TTP の中央値は，それぞれ 189 日 (6.2 ヶ月) 及び 106 日 (3.5 ヶ月) と，本剤群が有意に長く (ハザード比=0.57 , $p<0.0001$)，デキサメタゾン治療に対する本剤治療の優越性が確認された (表 2.7.3-15 参照)。

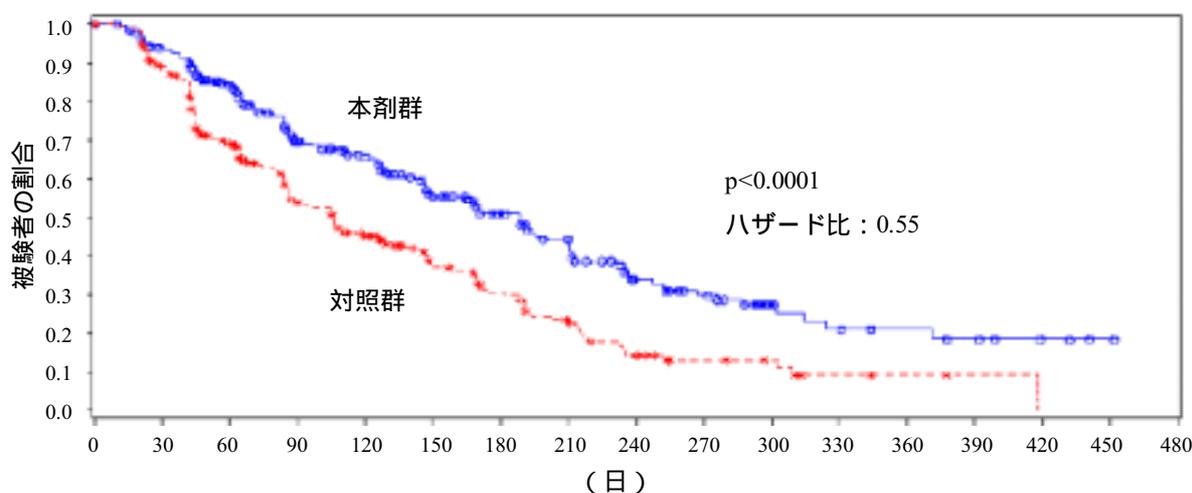
表 2.5.4-11 TTP (039 試験, ITT 解析対象例 N=669)

	ITT 解析対象例		前治療回数が 1 回のみ	
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	本剤群 (n=132)	対照群 (n=119)
イベント発生数 [N (%)]	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)
打ち切り例数 [N (%)]	186 (56)	140 (42)	77 (58)	55 (46)
25%点 (95%信頼区間)	84 (66, 92)	45 (43, 60)	87 (65, 165)	47 (43, 86)
中央値 (95%信頼区間)	189 (148, 211)	106 (86, 128)	212 (188, 267)	169 (105, 191)
75%点 (95%信頼区間)	314 (252, NE)	192 (172, 217)	NE (276, NE)	217 (192, NE)
最小値, 最大値	0+, 452+	0+, 418	0+, 441+	0+, 378+
ハザード比 (95%信頼区間)	0.55 (0.44, 0.69)		0.56 (0.38, 0.81)	
p 値	<0.0001 ^a		0.0021 ^b	

+ : 打ち切り, NE : 推定できず

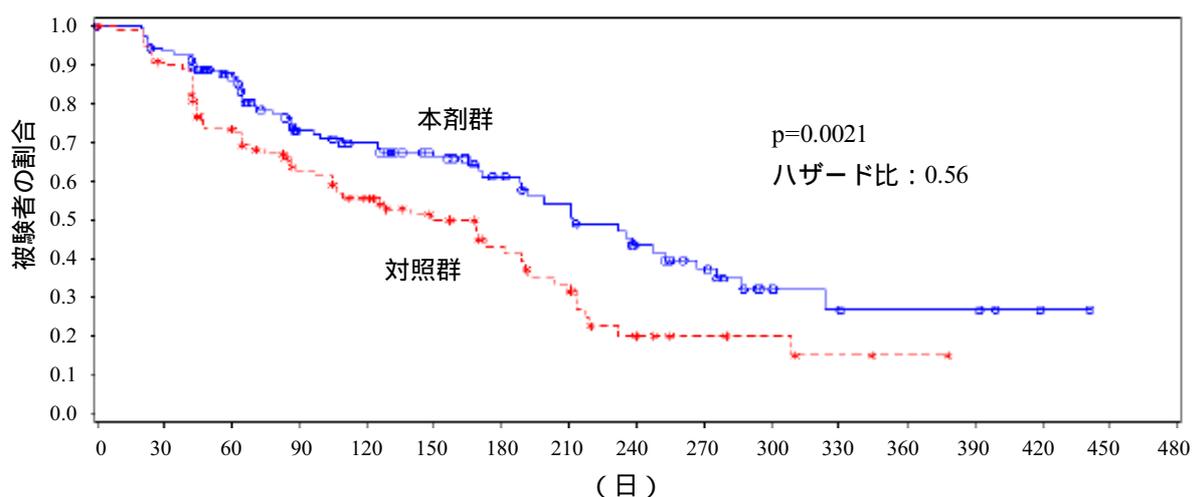
a : 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

b : 無作為化の層別因子 (但し, 前治療回数を除く) により調整した Log-rank 検定での p 値



— : 本剤群 ○ : 打ち切り - - - : 対照群 * : 打ち切り

図 2.5.4-2 TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象例, N=669)



— : 本剤群 ○ : 打ち切り - - - : 対照群 * : 打ち切り

図 2.5.4-3 TTP の Kaplan-Meier 曲線 (前治療回数が 1 回だけの患者, N=251)

前治療回数が2回以上の患者(417例)のTTPについても評価した。その結果、ITT解析対象例及び前治療回数が1回だけの患者のいずれの結果とも一致するものであった。すなわち前治療回数が2回以上の417例においても、TTP中央値は、本剤群(200例)が148日(4.9ヵ月)、対照群(217例)が87日(2.9ヵ月)と、本剤群のTTPが有意に長かった(ハザード比=0.55; $p < 0.0001$)。

039試験でPDとなった343例のうち、中央検査センターによる測定の結果、血清又は尿中M蛋白量、又は補正血清カルシウム値によりPDと判定された症例は83%(283/343例)であった。投与群別では、本剤群が84%(124/147例)、対照群が81%(159/196例)であった。全身骨X線撮影による骨病変、骨髄検査、放射線画像及び診察による形質細胞腫の評価など各実施施設で行われた検査がPD判定の主たる根拠となった症例は、全体では17%(60/343例)であり、本剤群が16%(23/147例)、対照群が19%(37/196例)であった。

2.5.4.3.4 生存期間

039試験でのITT解析対象例669例と前治療回数が1回のみであった251例の生存期間に関する要約を表2.5.4-12に示す。本剤群では、対照群に比して生存期間が有意に改善した。生存患者を対象とした追跡調査(8.3ヵ月;中央値)で、生存期間のハザード比は0.57と本剤群が有意に優れていた($p=0.0013$)(図2.5.4-4)。同様に1年生存期間についても、ハザード比は0.53で本剤群が有意に優れていた($p=0.0005$)。また、1年時点の生存率は、本剤群が80%、対照群が66%であった($p=0.0025$)(図2.5.4-5)。このことは、本剤群では1年目の死亡リスクが対照群と比較して41%低いことを示している。特筆すべき事由としては、2003年12月15日時点で(すなわち、生存解析で用いたData cut-offの2004年1月13日以前に)、対照群336例の44%がPDのため040試験に登録し本剤投与に切り替えていたにもかかわらず、生存期間にこのような有意差が示されたことが挙げられる。

また、TTPと同様に生存期間についてもデキサメタゾンに治療抵抗性と判定された60例を除いた609例において感度分析を実施した結果、対照群と比して本剤群が有意に長く、ハザード比は0.55であった($p=0.0015$)。

TTPと同様、前治療回数が1回だけの患者(251例)でも生存期間は有意に改善した(図2.5.4-6)。この患者集団における生存期間のハザード比は0.42で、高用量デキサメタゾン療法に対する本剤の優越性を支持するものであった($p=0.0130$)。

前治療回数が2回以上の患者(417例)の生存期間についても、ITT解析対象例及び前治療回数が1回だけの患者の結果と同じく、本剤群が対照群に比して有意に長かった(ハザード比=0.63; $p=0.0231$)。

表 2.5.4-12 生存期間 (039 試験, ITT 解析対象例, N=669)

項目	全例 (ITT 解析対象例)		前治療回数が 1 回のみ	
	本剤群 (n=333)	対照群 (n=336)	本剤群 (n=132)	対照群 (n=119)
死亡患者数 [N (%)]	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)
打ち切り例数 [N (%)]	282 (85)	252 (75)	120 (91)	95 (80)
25%点 (95%信頼区間)	422 (352, NE)	248 (203, 302)	NE (422, NE)	353 (188, NE)
中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE) ^a	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (504, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
最小値, 最大値	0+, 518+	0+, 533+	16+, 511+	16, 533+
ハザード比 (95%信頼区間)	0.57 (0.40, 0.81)		0.42 (0.21, 0.85)	
p 値	0.0013 ^b		0.0130 ^c	

+ : 打ち切り, NE : 推定できず

a : 1 例の死亡例より中央値を算出した

b : 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

c : 無作為化の層別因子 (但し, 前治療回数を除く) により調整した Log-rank 検定での p 値

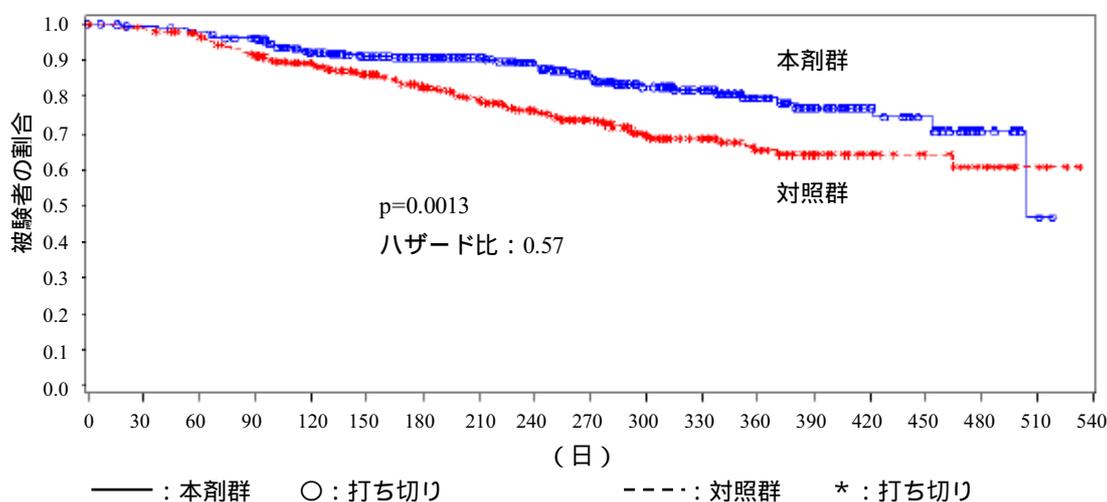


図 2.5.4-4 生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象例, N=669)

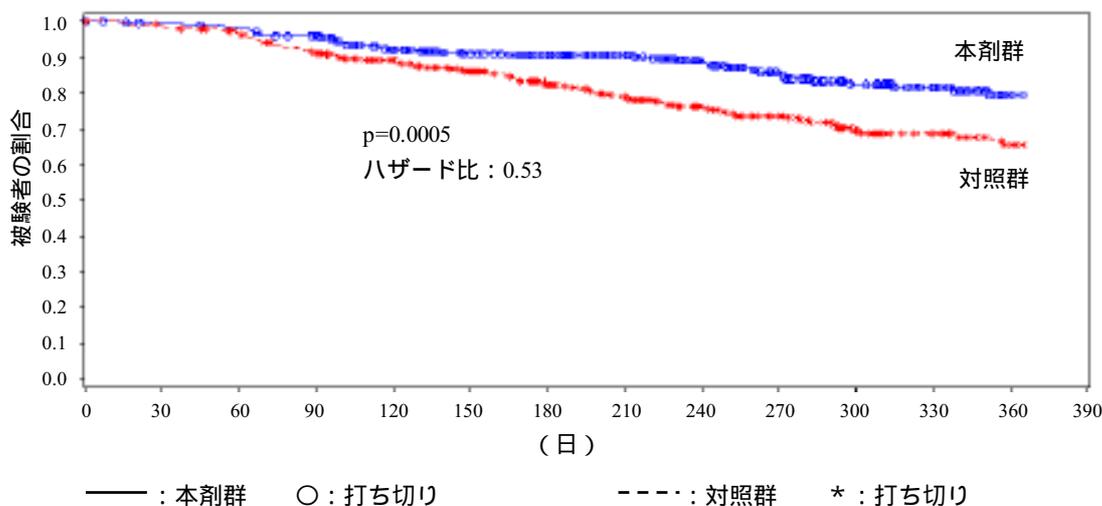


図 2.5.4-5 1 年生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象例, N=669)

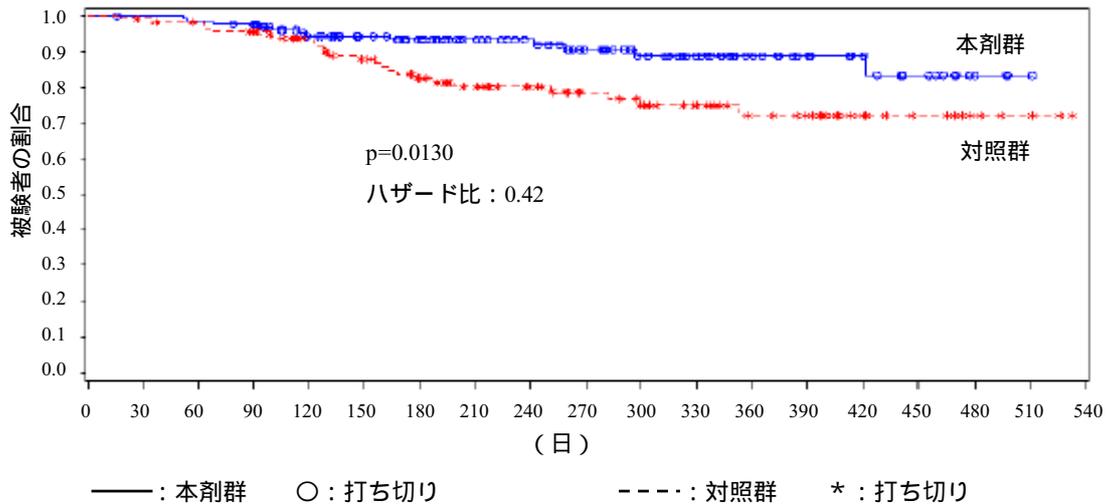


図 2.5.4-6 生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (前治療回数が 1 回のみ患者, N=251)

2.5.4.4 結論及び意義

039 試験では、前治療回数が 1～3 回までの患者を登録した。039 試験の対象は標準的な多発性骨髄腫患者であり、025 試験で対象とした難治性の患者よりも病期の早い患者集団である。039 試験及び 025 試験は対象基準の違いから、ベースライン時のヘモグロビン値が 100 g/L 未満及び血小板数が $75 \times 10^9/L$ 未満であった症例の割合は、025 試験の方が 039 試験よりも高かった(表 2.5.4-2)。さらに、025 試験の症例は、039 試験の症例よりも多くの前治療歴を有しており、また、前治療としてサリドマイド治療を受けていた症例の割合は、025 試験の方が 039 試験よりも高かった(表 2.5.4-4)。1 回から多数の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性がこの 2 試験の成績から確認されている。JPN101 試験の第 I 相部分の有効性評価例数は 15 例と限られたものであるが、多数の前治療歴を有し、治験参加前の直近の治療に対して治療抵抗性あるいは治療後再発した症例であり、外国臨床試験で検討された患者集団と同様の特性を有するものであった。また、国内でも、外国と同様に多剤併用化学療法である MP 療法¹¹⁾や VAD 療法¹²⁾が標準的に使用され、2 回目の治療以降の症例の多くは本剤の治療対象となり得るため、市販後に本剤の適応となる患者集団と、JPN101 試験で対象とした患者のプロファイルに大きな相違はないと考えられた。

039 試験において、本剤は、標準的治療の 1 つである高用量デキサメタゾン療法と比較して、生存期間を有意に改善し、1 年時の死亡リスクを 41%軽減した。同様に、本剤は TTP 及び奏効率でも有意に優れていた。さらに、生存期間、TTP 及び奏効率における本剤の優越性は、前治療回数が 1 回のみ患者においても統計学的有意差が認められ、高用量デキサメタゾン療法より優れていた。

039 試験及び 025 試験の両試験で得られた成績を評価した結果、本剤は、初回治療後の再発患者、前治療回数が 2 回以上の再発患者、又は難治性の患者など、多様な前治療歴を有する多発性骨髄腫患者において有効であることが示された。図 2.5.4-1 に示すとおり、本剤の奏効率は病期が早期の患者ほど高い傾向にあった。さらに重要なことは、上記 3 つの患者集団における本剤の奏効率は、いずれも 039 試験での対照群の奏効率 18%を上回っていた。

JPN101 試験の第 I 相部分の検討症例数は少ないものの、 1.0 mg/m^2 群の 6 例中 2 例に PR、推奨用量である 1.3 mg/m^2 群の 6 例中 3 例に PR in (Data cut-off 以後に 3 例では PR 確定) を認め、国内の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対しても、本剤は外国臨床試験で報告された臨床効果と同様の効果が期待できるものと考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤の薬理学的分類に特徴的な有害作用とそれらを観察するための方法

本剤は MPI 社により開発された、強力、可逆的かつ選択的にプロテアソームを阻害する分子標的薬であり、本作用機序を有する薬剤としては世界初の抗悪性腫瘍剤である。

プロテアソーム阻害剤は、ニューロン細胞株及び初代培養ニューロン細胞に直接的な細胞毒性を示し、その細胞死はアポトーシスによって起きることが報告されている^{1), 2), 3), 4), 5), 6)}。一方、細胞外カリウムの低値で誘発されるニューロン細胞のアポトーシスの場合、プロテアソーム阻害はカスパーゼが介するアポトーシス経路を阻害し、その結果として細胞を細胞死から保護することが報告⁷⁾されている。プロテアソームと神経変性の作用機序について明確な見解は得られていないが、ニューロン由来の細胞は条件の違いによってプロテアソーム阻害剤の直接的な細胞毒性作用に対する感受性が変化する。この細胞毒性には、作用機序の複数の経路 (2.6.2.6 の項) が関与している可能性も推察される。

本剤のサルを用いた反復投与試験では、末梢神経の軸索変性を特徴とする末梢性ニューロパシーが認められ、本剤の特徴的な有害事象の一つとして末梢神経ニューロパシー-NEC が臨床試験を通じて認められている。

末梢神経ニューロパシー-NEC は一般に疼痛と関連し回復までに時間がかかる有害事象であり、本剤の副作用のうち特に注意を要するため、本剤の臨床試験では神経学的検査 (自覚症状及び他覚所見の調査) に FACT/GOG Ntx ver. 4.0 による調査を加え、試験期間を通じ症状の有無や重症度を慎重に観察している。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

心肺機能検査

心障害 (心肺停止, 心停止, うっ血性心不全, 心原性ショック) による死亡例, うっ血性心不全の急性発現又は増悪, 左室駆出率低下が報告されているため, 心障害の既往や症状がある場合には, 心エコーにより左室駆出率を観察する等, 患者の状態には十分に注意する必要がある。

また, 間質性肺炎, 胸水, 呼吸不全等の重篤な副作用が起こることがあり, 致命的な経過をたどることがあるため, 本剤の投与に際しては臨床症状 (呼吸状態, 咳及び発熱等の有無) を十分に観察し, 定期的な胸部 X 線検査に加え, 必要に応じて胸部 CT 検査, 動脈血酸素分圧 (PaO₂) などの検査を行う必要がある。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報

ラット及びカニクイザルを用いた本薬の単回投与毒性試験では, とともに本薬投与後, 試験 2 日目に高用量群に本薬に関連した死亡が認められた。また, 反復投与毒性試験で認められた毒性の主要な標的器官は, ラットでは消化管, 造血器系及びリンパ系, サルにおいてはこれらの器官に加え, 末梢神経系及び腎臓であった。いずれの動物種においても観察された毒性には特に違いは認められず, 休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。動物における本剤の毒性は立ち上がりの急な用量反応が特徴であり, MTD よりわずかに高い用量で死亡がみられた。また, イヌを

用いた安全性薬理試験では、血圧の低下、心拍数の増加、QTc 間隔の延長及び ECG 波形やリズムの変化が認められたが、本剤の心血管作用は心臓への直接作用ではないと推察された。

2.5.5.4 対象となった患者の特徴、曝露の程度、安全性データベースの限界

多発性骨髄腫の発症年齢のピークは 65-70 歳と高齢であり、各試験の対象患者の平均年齢は JPN101 試験が 56 歳、024 / 025 試験及び 039 試験はともに 61 歳であった。各試験の対象集団はいずれも KPS 値 70 以上の患者が 90%以上を占め、少なくとも過去に 1 回治療歴のある集団であり、前治療回数の中央値は、JPN101 試験が 2.5 回、024 / 025 試験が 4.0 回及び 039 試験が 2.0 回であった。

024 / 025 試験の 256 例の平均総投与回数は 1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群でそれぞれ、26.5 回及び 19.1 回、平均総投与量は 48.4 mg 及び 43.0 mg であった。また、039 試験の本剤群 (331 例) の平均総投与回数は 22.4 回であり、平均総投与量は 48.5 mg であった。JPN101 試験の曝露量は、Data cut-off (20 年 月 日) 時点で 1.3 mg/m² 群の 5 例は投与中であったこと、また治験実施計画書で規定した最大投与サイクル数が 6 サイクルであること等の理由により、外国試験と比較して総投与回数及び総投与量の平均値は低く、0.7 mg/m² 群 (3 例)、1.0 mg/m² 群 (6 例) 及び 1.3 mg/m² 群 (7 例) の平均総投与回数はそれぞれ 11.0 回、17.7 回及び 8.3 回であり、平均総投与量は 12.01 mg、26.62 mg 及び 16.70 mg であった。

本剤の米国での承認日 2003 年 5 月 13 日 (国際誕生日) から、これまでに本剤の投与を受けた患者数はのべ 20292 名と推定されており、外国の安全性データベースには臨床試験及び市販後の使用経験より本剤の長期曝露を含め、大規模の患者集団によるデータが得られている。また、024 / 025 試験では重度の腎機能異常を有する 10 例の登録が許容され、限定的な安全性情報として集積されたほか、039 試験では対照群との比較により、本剤に関連する有害事象と多発性骨髄腫もしくは併存疾患に関連している可能性が高い有害事象とを明確に区別することが可能となった。

しかしながら、本邦で集積された症例は第 I 相部分の 16 例及び第 II 相部分に登録された 16 例の合計 32 例 (20 年 月現在) に限られているため、日本人の安全性データベースは極めて限定されたものである。

2.5.5.5 比較的良好にみられる重篤でない有害事象

(1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

Data cut-off の時点で 16 例全例に有害事象が認められ、主に血液およびリンパ系障害、臨床検査、代謝および栄養障害、胃腸障害、全身障害および投与局所様態、感染症および寄生虫症、神経系障害がよくみられた。最も高頻度 (30%以上) にみられた有害事象は血液毒性が多く、貧血が 87.5% (14/16 例)、リンパ球数減少が 81.3% (13/16 例)、白血球数減少が 62.5% (10/16 例)、好中球数減少が 56.3% (9/16 例)、血小板数減少が 50.0% (8/16 例) 及び好中球減少症が 37.5% (6/16 例) であった。非血液毒性では、悪心が 56.3% (9/16 例)、下痢が 50.0% (8/16 例)、便秘及び発熱がそれぞれ 43.8% (7/16 例)、食欲不振が 37.5% (6/16 例)、感覚減退及び味覚異常がそれぞれ 31.3% (5/16 例) であった。

(2) 外国第Ⅱ相試験 (024 / 025 試験)

256 例全例に有害事象が認められ、最も高頻度 (30%以上) にみられた有害事象は、悪心 62% (158/256 例)、疲労 57% (147/256 例)、下痢 52% (133/256 例)、便秘 42% (108/256 例)、血小板減少症 41% (106/256 例)、発熱 36% (91/256 例)、嘔吐 34% (86/256 例)、貧血 32% (81/256 例)、末梢性ニューロパシー 30% (78/256 例) 及び食欲不振 30% (77/256 例) であった。

(3) 継続投与試験 (029 試験)

024/025 試験 (前試験) から引き続き継続投与された 63 例全例に有害事象が認められ、30%以上にみられた有害事象は、下痢が 52% (33/63 例)、疲労が 51% (32/63 例)、血小板減少症が 44% (28/63 例)、悪心が 43% (27/63 例)、便秘が 33% (21/63 例)、末梢性浮腫が 33% (21/63 例) であった。

(4) 外国第Ⅲ相試験 (039 試験)

本剤群の 100%、対照群の 98% (327/332 例) で有害事象が認められた。本剤群で 20%以上に認められた有害事象は、下痢 58% (192/331 例)、悪心 57% (190/331 例)、疲労 43% (141/331 例)、便秘 42% (140/331 例)、嘔吐 35% (117/331 例)、発熱 35% (116/331 例)、血小板減少症 35% (115/331 例)、貧血 26% (87/331 例)、末梢性ニューロパシー 26% (87/331 例)、頭痛 26% (85/331 例)、無力症 23% (76/331 例)、食欲不振 23% (75/331 例)、発疹 22% (72/331 例)、咳嗽 21% (70/331 例)、錯感覚 21% (68/331 例) 及び呼吸困難 20% (65/331 例) であったのに対し、対照群では、疲労 32% (107/332 例)、不眠症 27% (90/332 例)、貧血 22% (74/332 例) 及び下痢 21% (70/332 例) であった。

胃腸障害 (SOC)

JPN101 試験で胃腸障害は 88% (14/16 例) に認められ、副作用は 81% (13/16 例) であった。Grade 3 が 1 例にみられたが、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象は認められなかった。主な有害事象は悪心が 56% (9/16 例)、下痢が 50% (8/16 例)、便秘が 44% (7/16 例)、嘔吐が 25% (4/16 例)、口内炎が 19% (3/16 例) であり、その他に Grade 2 の胃炎及び歯周炎、Grade 1 の口の感覚鈍磨、消化不良及び腹痛がそれぞれ 1 例にみられた。なお、歯周炎は 024/025 試験及び 039 試験にはみられない有害事象であった。

024/025 試験で胃腸障害は 88% (224/256 例) に認められ、副作用は 75% (191/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 18% (47/256 例) であり、胃腸障害で 10%以上にみられた有害事象は、悪心が 62% (158/256 例)、下痢が 52% (133/256 例)、便秘が 42% (108/256 例)、嘔吐が 34% (86/256 例) 及び腹痛が 12% (30/256 例) であった。

039 試験の本剤群で胃腸障害は最も高頻度に発現した有害事象であり、本剤群及び対照群でそれぞれ 89% (294/331 例) 及び 52% (173/332 例) に認められ、副作用はそれぞれ 80% (264/331 例) 及び 37% (122/332 例) であった。胃腸障害の多くは Grade 1 又は 2 であり、本剤群及び対照

群で Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 18% (61/331 例) 及び 6% (19/332 例) であった。本剤群で 10%以上にみられた有害事象は、下痢が 58% (192/331 例)、悪心が 57% (190/331 例)、便秘が 42% (140/331 例)、嘔吐が 35% (117/331 例) 及び腹痛が 16% (53/331 例) であり、対照群では、下痢が 21% (70/332 例)、便秘が 15% (49/332 例) 及び悪心が 14% (46/332 例) にみられた。

本剤投与による胃腸障害は概して支持療法で対処可能であり、多くは Grade 1 又は 2 で本剤の投与中止を要することは稀であった。

食欲不振

JPN101 試験で食欲不振は 38% (6/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験で食欲不振は 30% (77/256 例) に認められ、副作用は 21% (54/256 例) であった。Grade 3 以上の食欲不振は 2% (5/256 例) で Grade 4 は認められなかった。

039 試験で食欲不振は本剤群及び対照群でそれぞれ 23% (75/331 例) 及び 4% (14/332 例) に認められ、副作用は 21% (68/331 例) 及び 2% (8/332 例) と本剤群が高かった。Grade 3 以上の有害事象は 3% (9/331 例) 及び 1%未満 (1/332 例) のみで、Grade 4 は認められなかった。

本剤投与による食欲不振の多くは Grade 1 又は 2 であり、本剤の用量調整や中止を要することは稀であった。

血小板減少症

JPN101 試験で血小板減少症は 19% (3/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は認められず、Grade 1 又は Grade 2 のみであった。

024/025 試験で血小板減少症は 41% (106/256 例) で認められ、副作用は 38% (96/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 30% (76/256 例) であり、Grade 4 は 3% (7/256 例) に認められた。Grade 4 の血小板減少症がみられた 7 例にはいずれも血小板輸血が行われた。

039 試験で血小板減少症は、本剤群及び対照群でそれぞれ 35% (115/331 例) 及び 11% (36/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 29% (97/331 例) 及び 7% (22/332 例) と本剤群が高かった。本剤群及び対照群で Grade 4 はそれぞれ 4% (12/331 例) 及び 1% (4/332 例) であった。

024/025 試験及び 039 試験で血小板数は各サイクルの投与期間中 (1~11 日目) に用量依存的に減少し、10 日間の休薬期間中 (Day12~21) に投与開始前値に回復するという特徴がみられた。大半の患者で各サイクルの第 1 日目の血小板数は、ほぼ投与開始前値に維持され、治療の継続に伴い投与開始前値を下回することはなかった。このように、本剤では血小板減少症の回復期間が非常に短いことが、従来の骨髄抑制を有する癌化学療法剤と顕著に異なる点であった。

血小板数減少

JPN101 試験で血小板数減少は 50% (8/16 例) で認められ、Grade 3 の血小板数減少は 13% (2/16 例) であった。Grade 4 の血小板数減少は認められなかった。024/025 試験及び 039 試験で血小板

数減少は、024/025 試験で 1 例に認められたのみであり、発現率は極めて低かった。

貧血

JPN101 試験で貧血は 88% (14/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は 38% (6/16 例) であり Grade 4 は認められなかった。10 日間の休薬では治験実施計画書の次サイクル開始の条件 (ヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上) を満たさず投与開始が 2 例で延期された。

024/025 試験で貧血は 32% (81/256 例) に認められ、副作用は 22% (56/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 9% (23/256 例) であり Grade 4 は認められなかった。024/025 試験では 65% の患者にエポエチン α が投与され、40% の患者に赤血球輸血が行われた。貧血が認められた 81 例のうち、約半数の患者で疲労がみられた。

039 試験で貧血は本剤群及び対照群でそれぞれ 26% (87/331 例) 及び 22% (74/332 例) と同程度であり、副作用は 19% (63/331 例) 及び 6% (21/332 例) と本剤群が高かった。本剤群及び対照群で Grade 3 以上の有害事象は 10% (33/331 例) 及び 11% (35/332 例)、Grade 4 は両群とも 1% (2/331 例及び 3/332 例) と同程度であり、Grade 4 はいずれも治験薬との因果関係が否定された。赤血球輸血を受けた患者の割合は、両群とも 30% 程度であった。

貧血は本剤に起因する有害事象と考えられているが、039 試験で対照群にも同程度の頻度が確認されたため基礎疾患 (多発性骨髄腫) と関連している可能性が示唆された。Grade 3 の貧血は JPN101 試験でも認められたが Grade 4 は外国でも稀であり、多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

好中球減少症、発熱性好中球減少症

JPN101 試験で好中球減少症は 38% (6/16 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 は 6% (1/16 例)、Grade 4 は 13% (2/16 例) に認められ、Grade 4 の好中球減少症の 2 例は DLT と判定され本剤を減量した。また、Grade 3 の発熱性好中球減少症が 1 例に認められ、DLT と判定され本剤を減量した。

024/025 試験で好中球減少症は 22% (57/256 例) に認められ、副作用は 19% (49/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 15% (38/256 例)、Grade 4 は 2% (6/256 例) であり、6 例のうち 4 例では本剤との因果関係が否定されなかった。Grade 3 の発熱性好中球減少症が 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、重篤ではなく本剤の投与を継続した。024/025 試験では 30% の患者で G-CSF が投与され、1 例で GM-CSF が投与された。

039 試験で好中球減少症は、本剤群及び対照群でそれぞれ 19% (62/331 例) 及び 2% (5/332 例)、副作用は 18% (58/331 例) 及び 1% 未満 (1/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は 15% (48/331 例) 及び 1% (4/332 例) といずれも本剤群が高かった。本剤群の 1 例に発熱性好中球減少症がみられたが、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象とされたが本剤の用量調整を要するものではなく、無処置にて 5 日後に回復した。

好中球数は各サイクルの投与期間中（1～11日目）に用量依存的に減少し、10日間の休薬期間中（12～21日目）に投与開始前値に回復するという傾向がみられた。この傾向は039試験まで明らかとされていなかった。024/025試験及び039試験では好中球減少症により本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

好中球数減少

JPN101試験で好中球数減少は56%（9/16例）であった。Grade 3の好中球数減少が44%（7/16例）であり、本剤との因果関係はいずれも否定されなかった。Grade 4の好中球数減少は認められなかった。024/025試験及び039試験（本剤群）で白血球検査は2%（6/256例）及び2例と極めて低く、Grade 3以上の有害事象はGrade 3の好中球数減少及び白血球数減少がそれぞれ1例に認められたのみであった。

血液毒性に関する考察

血液およびリンパ系障害及び臨床検査で認められた試験間の差異について客観的に成績を対比し相違を明らかとするため、実際の検査データをもとにNCI-CTC ver2.0のGrade評価を行った。

即ち、各試験で得られた検査値から、投与前Gradeと投与後の最悪Gradeを求め、投与後にGradeが悪化した割合（有害事象の発現頻度）及び最悪Gradeが3又は4であった割合（Grade 3及び4の発現頻度）を算出し、発現頻度を対比した（表 2.5.5-1）。

その結果、JPN101試験の有害事象の発現頻度は、好中球 / 顆粒球が88%（14/16例）及びヘモグロビンが81%（13/16例）、Grade 3以上の有害事象は好中球 / 顆粒球が63%（10/16例）及びヘモグロビンが38%（6/16例）と、024/025試験及び039試験に比し、特にGrade 3以上の事象についていずれも顕著に高い発現頻度であった。また、JPN101試験のGrade 4の有害事象は好中球 / 顆粒球の13%（2/16例）のみであり、024/025試験の9%（22/256例）及び039試験の5%（15/331例）と、Data cut-offの時点では、ほぼ同程度もしくは若干高い発現頻度を示していた。

一方、JPN101試験の血小板の発現頻度は63%（10/16例）、Grade 3以上は13%（2/16例）と、024/025試験及び039試験に比し発現頻度は低い傾向を示しており、Grade 4は認められなかった。また、JPN101試験のリンパ球減少の75%（12/16例）は、024/025試験の71%（183/256例）及び039試験の76%（251/331例）とほぼ同程度であった。Grade 3以上の有害事象は19%（3/16例）と、024/025試験及び039試験に比し発現頻度が低かった。

JPN101試験の好中球 / 顆粒球及びヘモグロビンの発現頻度及びGrade 3以上の発現頻度は、024/025試験及び039試験に比し顕著に高いため、特に留意すべき差異であると考えられた。また、これらはJPN101試験で2例が10日間の休薬後もGrade 3の貧血により次サイクルの投与開始が延期されていること、並びにGrade 4の好中球減少症により2例で本剤が減量されていることと矛盾しない結果であった。

JPN101試験はData cut-offの時点で忍容性では特に問題はないが、16例の中間集計であり検討例数が少なく本剤の曝露量が十分でないこと、低用量群を含む成績であること等を考慮した場合、

これらの血液毒性の発現頻度及び重症度については頻回に臨床検査を行い、患者の状態を十分に観察するなど注意が必要と考えられた。

表 2.5.5-1 各試験の血液毒性 (NCI-CTC による Grade 変化)

NCI-CTC ver 2	有害事象, n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験: 本剤群 (n=331)
リンパ球減少	12 (75)	183 (71)	252 (76)
白血球 (総白血球)	11 (69)	159 (62)	231 (70)
好中球 / 顆粒球	14 (88)	182 (71)	218 (66)
血小板	10 (63)	204 (80)	276 (83)
ヘモグロビン (Hgb)	13 (81)	135 (53)	181 (55)

NCI-CTC ver 2	Grade 3 以上の有害事象, n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験: 本剤群 (n=331)
リンパ球減少	3 (19)	108 (42)	106 (32)
白血球 (総白血球)	3 (19)	37 (14)	51 (15)
好中球 / 顆粒球	10 (63)	76 (30)	82 (25)
血小板	2 (13)	108 (42)	127 (38)
ヘモグロビン (Hgb)	6 (38)	37 (14)	52 (16)

NCI-CTC ver 2	Grade 4 の有害事象, n (%)		
	JPN101 試験 (n=16)	024/025 試験 (n=256)	039 試験: 本剤群 (n=331)
リンパ球減少	0	0	0
白血球 (総白血球)	0	7 (3)	4 (1)
好中球 / 顆粒球	2 (13)	22 (9)	15 (5)
血小板	0	11 (4)	11 (3)
ヘモグロビン (Hgb)	0	2 (1)	5 (2)

無力症 (HLT)

JPN101 試験, 024/025 試験及び 039 試験を通じ, 疲労, 無力症, 倦怠感を含む無力症 (HLT) が多くの患者でみられ, 発現率はそれぞれ, 50% (8/16 例), 65% (166/256 例) 及び 59% (196/331 例) であった。また, 039 試験の無力症 (HLT) の発現率は対照群の 43% (143/332) に比し高く, 本剤群及び対照群では, 副作用 (54%及び 33%) 及び Grade 3 以上の有害事象 (12%及び 6%) にも同様の傾向が認められた。

本剤投与による無力症 (HLT) の多くは Grade 1 又は 2 であり, 本剤の用量調整や中止を要することは稀であった。

末梢神経ニューロパシー-NEC (HLT)

末梢神経ニューロパシー-NEC は一般的に疼痛と関連し, 回復までに時間がかかる有害事象であるため, 本剤の副作用のうち特に注意を要する事象である。また, 末梢神経ニューロパシー-NEC の関連症状として多発ニューロパシー, 神経痛, 灼熱感, 異常感覚, 知覚過敏, 感覚減退, 錯感覚及び皮膚灼熱感等が知られている。

JPN101 試験で末梢神経ニューロパシー-NEC (HLT) は 13% (2/16 例) に認められ, いずれも Grade 2 で本剤との因果関係は否定されなかった。末梢神経ニューロパシー-NEC の内訳は, 末梢性運動ニューロパシーが 13% (2/16 例) 及び末梢性感覚ニューロパシーが 6% (1/16 例) であり,

発現時期はそれぞれサイクル1及び2であった。末梢神経ニューロパシーNECの関連症状として感覚減退が31% (5/16例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3以上の有害事象は認められず、Grade 1が4例及びGrade 2が1例のみであった。

024/025試験で末梢神経ニューロパシーNECは35% (90/256例)に認められ、内訳は末梢性ニューロパシーが30% (78/256例)、ニューロパシーが5% (12/256例)及び末梢性感覚ニューロパシーが2% (4/256例)であった。Grade 3以上の末梢神経ニューロパシーNECは13% (33/256例)に認められ、内訳は末梢性ニューロパシーが11% (27/256例)及びニューロパシーが3% (7/256例)であった。

以降の024/025試験成績は、MedDRA ver4.0による解析結果を示す。

本剤投与開始前よりGrade 1以上の症状が76% (192/252例)の患者にみられ、Grade 2又は3の症状が52% (132/252例)の患者で認められた。本剤投与後におけるGrade 3以上の末梢神経ニューロパシーNECの発現率は、本剤投与前から症状が認められた患者では16% (31/192例)であったのに対し、症状が認められなかった患者では3% (2/60例)と低かった。024/025試験の調査終了時点で、末梢神経ニューロパシーNEC (HLT)を発現した86% (77/90例)は未回復であり、14% (13/90例)は回復していた。

末梢神経ニューロパシーNECが発現した患者のうち、Grade 3以上又は投与中止を要した35例の患者に対し、024/025試験終了後も引き続き症状の転帰に関する追跡調査を実施した。その結果、71% (25/35例)の患者で末梢神経ニューロパシーNECの消失又は改善が認められたが、症状が不変及び追跡調査の時点で死亡していた患者はそれぞれ14% (5/35例)であった。本剤最終投与後に末梢神経ニューロパシーNECが消失又は改善するまでの期間の中央値は47日間(範囲; 1~529日)であった。

これらの024/025試験の成績を踏まえ、039試験及びJPN101試験では、NCI-CTC ver2でGrade 2以上の末梢性ニューロパシー及び神経障害性疼痛を有する患者を除外して実施した。

039試験の本剤群では57% (189/331例)の患者に末梢神経ニューロパシーNEC及び関連症状(多発ニューロパシー、神経痛、灼熱感、異常感覚、知覚過敏、感覚減退、錯感覚及び皮膚灼熱感)が認められ、副作用は55% (181/331例)、Grade 3以上の有害事象は11% (37/331例)であった。本剤群の末梢神経ニューロパシーNECは36% (120/331例)に認められ、内訳は末梢性ニューロパシーが26% (87/331例)、末梢性感覚ニューロパシーが12% (40/331例)、ニューロパシーが2% (5/331例)及び末梢性運動ニューロパシーが1% (4/331例)であった。Grade 3以上の有害事象は、末梢性ニューロパシーが6% (20/331例)、末梢性感覚ニューロパシーが2% (6/331例)、ニューロパシーが2例及び末梢性運動ニューロパシーが1例であり、Grade 4の有害事象は末梢性ニューロパシー及びニューロパシーがそれぞれ1例であった。

以降の039試験成績は、MedDRA ver4.0による解析結果を示す。

039試験では、末梢神経ニューロパシーNEC及び神経障害性疼痛が発現又は増悪した時に、NCI-CTC Gradeに準じた用量変更(減量)又は用法用量変更(減量及び投与スケジュール変更)の基準を設けて実施した。Grade 2以上の末梢神経ニューロパシーNECが認められた26% (87/331例)のうち、用法用量の変更(本剤の投与休止、減量、中止)を要した患者は63例、不要の患者

は 24 例であり、これらの患者群の試験終了時における消失又は改善率はそれぞれ 51% (32/63 例) 及び 50% (12/24 例) と同様であった。このように、症状が軽度で用法用量の変更を要さない患者と、より重症で用法用量の変更を要した患者における試験終了時の消失又は改善率が同様であるため、039 試験における用法用量の変更基準は、末梢神経ニューロパシー-NEC を発現した患者に有益であることが示唆された。また、末梢神経ニューロパシー-NEC の発現から消失又は改善までの期間の中央値は 107 日間 (約 3.5 ヶ月) であったが、用法用量の変更を要した患者及び不要の患者ではそれぞれ 117 日及び 77 日であり、より重症で用法用量の変更を要した患者群の方が、症状の消失又は改善に至る期間は長かった。

JPN101 試験では Grade 3 以上の末梢神経ニューロパシー-NEC はみられていないが、024/025 試験及び 039 試験より、本剤の投与に際しては末梢神経ニューロパシー-NEC 及び神経障害性疼痛の発現時には本剤の用法用量を変更することが推奨され、本剤投与前より末梢神経ニューロパシー-NEC が認められている患者に対しては、事前に患者のリスク・ベネフィットを慎重に評価した上で本剤を投与すべきであると考えられた。

発熱

JPN101 試験では Grade 1 又は 2 の発熱が 44% (7/16 例) に認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。

024/025 試験では 36% (91/256 例) に認められ、副作用は 22% (56/256 例)、Grade 3 は 4% (10/256 例) であった。

039 試験の本剤群では 35% (116/331 例) に認められ、対照群の 16% (54/332 例) の約 2 倍であり、副作用も同様に本剤群の 20% (66/331 例) は対照群の 6% (21/332 例) に比し高かった。Grade 3 以上の有害事象は両群とも 2% (6/331 例及び 5/332 例) と同程度であった。

本剤投与による発熱の多くは Grade 1 又は 2 であり、本剤の用量調整や中止を要することは稀であった。

感染症および寄生虫症 (SOC)

JPN101 試験で感染症および寄生虫症は 69% (11/16 例) に認められ、すべて本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は、Grade 3 の肺炎が 1 例で認められ、DLT とされ本剤を減量した。

024/025 試験で感染症および寄生虫症は 62% (159/256 例) に認められ、副作用は 13% (34/256 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は 13% (33/256 例) に認められ、Grade 4 は 1% (3/256 例) であり敗血症が 2 例、憩室炎及び細菌性肺炎がそれぞれ 1 例にみられた。Grade 3 以上の 33 例のうち大多数は発現後 1 ヶ月以内に回復した。

039 試験で感染症および寄生虫症は、本剤群及び対照群でそれぞれ 65% (215/331 例) 及び 59% (196/332 例) と同程度であり、副作用は、25% (83/331 例) 及び 33% (111/332 例) と同程度であった。多くが Grade 1 又は 2 であり、本剤群及び対照群でそれぞれ、Grade 3 以上の有害事象は 13% (43/331 例) 及び 17% (57/332 例)、Grade 4 の有害事象は 2% (5/331 例) 及び 3% (11/332

例)であった。

感染症および寄生虫症は本剤を投与された患者の多くにみられたが、約半数は本剤に起因するものではないとされており、多くは Grade 1 又は 2 であるため、本剤の用量調整や中止を要する頻度は稀であった。

なお、039 試験では本剤群及び対照群でトリメトプリム・スルファメトキサゾール製剤が予防的に投与された患者の割合は 9%及び 34%であった。このことは対照群の感染症の発現例数を減少させている可能性が考えられた。

2.5.5.6 重篤な有害事象

(1) 死亡

1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

20■■年■■月■■日 (Data cut-off) までの情報

第 I 相部分 (Data cut-off 時まで) において試験期間中 (初回投与日から最終投与後 28 日又は後治療移行前まで) の死亡例はなかったが、本剤の最終投与 3 日後より後治療 (化学療法及び放射線療法) に移行した後、最終投与後 22 日目に肺炎のため 1 例が死亡した。死因は後治療による好中球数減少時の肺炎による死亡とされ、本剤との因果関係は否定された。

20■■年■■月■■日 (Data cut-off) 以降の情報

第 II 相部分に登録された 1 例で重篤な有害事象として、間質性肺疾患が報告された。

患者は 6■歳の女性で、本剤のサイクル 2 の 8 日目投与 (全 7 回投与) の 2 日後に「肺臓炎」の発症が報告された。患者は本剤投与開始後、Grade 2 の発熱を認めるも、重篤又は重大な有害事象はなくサイクル 1 を終了していた。サイクル 2 の 8 日目投与日に、患者から 4~6 日目にかけて発熱及び咳嗽を生じたとの訴えがあったが、診察時の胸部 X 線及び呼吸音に異常がなかったため本剤を投与した。2 日後、患者は重度の低酸素症により緊急入院となった。胸部 X 線で急性肺炎と診断され、抗菌剤投与とステロイドパルス療法が開始された。気管支肺胞洗浄液、挿管チューブからの吸引液、胸水から病原体の検出はなく、血液・尿検査からも感染性肺炎の可能性は極めて低く、胸部 CT では両肺に間質影が認められたことから、「間質性肺疾患」に有害事象名が変更された。患者は呼吸不全となったため気管挿管し、人工呼吸器装着を実施した。肺炎の所見は改善・増悪を繰り返す経過であった。2 回目のステロイドパルス療法施行後に気胸が発現し、気管支閉塞術を施行したが、血液酸素分圧は十分改善しなかった。患者は発症後 86 日目に間質性肺疾患による呼吸不全のため死亡した。間質性肺疾患と本剤との因果関係はほぼ確実と判定された。経過の詳細は 2.7.4 付録に詳述した。

2) 外国第II相試験(024/025試験)

最終投与終了後20日以内の死亡例に、最終投与後の期間に関わらず、本剤との因果関係が否定されない死亡例を加えた合計12例のうち、本剤との因果関係が否定されない死亡例は025試験の2例であり、死因は心肺停止及び呼吸不全であった。

3) 継続投与試験(029試験)

最終投与後30日以内に3例が死亡した。3例とも025試験から移行した症例であった。死因はいずれも疾患進行であり、本剤との因果関係は否定された。

4) 外国第III相試験(039試験)

本剤の最終投与後30日以内に本剤群12例及び対照群23例が死亡した。最も多く報告された死因は疾患進行であり、本剤群5例及び対照群7例であった。

本剤投与終了後30日以内の死亡例に、最終投与後の期間に関わらず治験薬との因果関係が否定されない死亡例4例を加えた合計39例のうち、治験薬と因果関係が否定されない死亡例は、本剤群4例(1%)及び対照群5例(2%)の計9例であった。本剤群の死亡例の死因は、心原性ショック、呼吸不全、うっ血性心不全及び心停止であった。

024/025試験及び039試験で、治療薬との因果関係が否定されない死亡例が認められた割合はそれぞれ0.8%(2/256)及び1.2%(4/331)であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する従来のVAD治療⁸⁾及び造血幹細胞移植⁹⁾で報告されているそれぞれ約10%及び4~20%に比し、低い死亡率であると考えられた。

(2) その他の重篤な有害事象

1) 国内第I/II相試験(JPN101試験)

20■■年■■月■■日(Data cut-off)までの情報

重篤な有害事象が1.0 mg/m²群及び1.3 mg/m²群にそれぞれ1例、計2例(12.5%)に認められた。副作用は1.0 mg/m²群の1例にみられた胸水のみであった。1.3 mg/m²群の1例にみられた血尿は、本剤投与後に発見された重複癌(前立腺癌)によるものと診断され、本剤との因果関係は否定された。

20■■年■■月■■日(Data cut-off)以降の情報

Data cut-off以降の重篤な有害事象については2.7.4付録に詳述した。

2) 外国第Ⅱ相試験 (024 / 025 試験)

全体の 48% (124/256 例) に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。感染症および寄生虫症が 13% (34/256 例) と高頻度にみられ、主な有害事象は、肺炎が 7% (17/256 例) 及び敗血症が 2% (4/256 例) であった。その他の SOC では、全身障害および投与局所様態が 13% (33/256 例)、胃腸障害が 12% (30/256 例) 及び神経系障害が 9% (23/256 例) であった。10 例以上にみられた重篤な有害事象は、発熱が 7% (18/256 例)、肺炎が 7% (17/256 例)、下痢が 5% (13/256 例)、嘔吐及び脱水がそれぞれ 5% (12/256 例) 及び悪心が 4% (10/256 例) であった。重篤な発熱の 18 例のうち 12 例は、他の重篤な有害事象に併発したものであった。また、重篤な肺炎の 17 例のうち、副作用は 2 例のみであり、いずれも 1.3 mg/m² 群であった。

3) 継続投与試験 (029 試験)

重篤な有害事象の発現率は前試験の 33% (21/63 例) に比し、029 試験では 48% (30/63 例) とやや高かった。よくみられた重篤な有害事象は肺炎が 14% (9/63 例)、疾患進行及び発熱がそれぞれ 6% (4/63 例)、急性腎不全及び脱水がそれぞれ 5% (3/63 例) であった。

また、21% (13/63 例) に重篤な副作用が認められ、腎不全 (又は急性腎不全)、嘔吐及び発熱が 2 例に認められたほかは、すべて 1 例のみであった。

4) 外国第Ⅲ相試験 (039 試験)

重篤な有害事象は、本剤群が 44% (144/331 例)、対照群が 43% (144/332 例) と同程度であった。両群で最も高頻度に認められた有害事象はいずれも感染症および寄生虫症で、本剤群が 13% (44/331 例) 及び対照群が 18% (59/332 例) であり、主に肺炎及び敗血症であった。全身障害および投与局所様態の発現率は、本剤群及び対照群でそれぞれ 13% (43/331 例) 及び 11% (37/332 例) であった。本剤群で高頻度に認められた重篤な有害事象は、発熱が 6% (19/331 例)、下痢が 5% (15/331 例)、呼吸困難及び肺炎がそれぞれ 4% (12/331 例)、並びに嘔吐が 3% (9/331 例) であり、対照群では肺炎が 7% (22/332 例)、発熱が 4% (14/332 例)、高血糖が 3% (11/332 例) 及び腎不全が 3% (9/332 例) であった。重篤な副作用は本剤群が 24% (80/331 例)、対照群が 25% (83/332 例) と同程度であった。本剤群では、胃腸障害が 6% (20/331 例) と最も多く、対照群では感染症および寄生虫症の 10% (34/332 例) が最も多く認められた。

2.5.5.7 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止を要する有害事象

1) 国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験)

20■■年■■月■■日 (Data cut-off) までの情報

本剤の投与中止を要する有害事象は 1.0 mg/m² 群に認められた重篤な有害事象 (胸水) による 1 例のみであった。

20■■年■■月■■日 (Data cut-off) 以降の情報

Data cut-off 以降の重篤な有害事象については 2.7.4 付録に詳述した。

2) 外国第 II 相試験 (024 / 025 試験)

投与中止を要する有害事象は 28% (71/256 例) で認められた。SOC 別では、神経系障害が 8% (20/256 例)、全身障害および投与局所様態が 6% (16/256 例)、血液およびリンパ系障害が 5% (12/256 例) と多かった。主な有害事象は、末梢性ニューロパシーが 5% (12/256 例)、血小板減少症が 4% (9/256 例)、疾患進行が 3% (7/256 例)、下痢及び疲労がそれぞれ 2% (6/256 例) であった。投与中止を要する副作用は 17% (44/256 例) で認められた。主な副作用は、末梢性ニューロパシーの 4% (11/256 例) 及び血小板減少症の 4% (9/256 例) であった。

3) 継続投与試験 (029 試験)

投与中止を要する有害事象の発現率は 21% (13/63 例) であった。主な有害事象は、疾患進行が 6% (4/63 例) 及び末梢性ニューロパシーが 3% (2/63 例) であった。

4) 外国第 III 相試験 (039 試験)

投与中止を要する有害事象は、本剤群が 36% (120/331 例) 及び対照群が 29% (96/332 例) であった。本剤群で比較的良好にみられた有害事象は、末梢性ニューロパシーが 6% (21/331 例)、悪心、下痢及び血小板減少症がそれぞれ 2% (8/331 例)、脊椎圧迫、高カルシウム血症及び嘔吐がそれぞれ 2% (7/331 例)、疲労が 2% (6/331 例)、末梢性感覚ニューロパシーが 2% (5/331 例) であった。対照群では、高血糖及び精神病性障害がそれぞれ 2% (7/332 例)、血小板減少症が 2% (6/332 例)、疾患進行及びうつ病がそれぞれ 2% (5/332 例) であった。投与中止を要する副作用は、本剤群 25% (84/331 例) 及び対照群 18% (61/332 例) にみられた。本剤群では SOC 別に神経系障害が 13% (42/331 例) と最も多かった。

(2) 用量調節（休止又は減量）を要する有害事象

JPN101 試験では、16 例中 2 例（1.3 mg/m² 群）が有害事象により本剤の投与を休止した。症例番号 13 は、サイクル 2 で発現した Grade 2 の下痢により医師の判断（サイクル 1 で発現した下痢を考慮）で 3 回目の投与を休止したが、同サイクルの 4 回目の投与は可能であった。症例番号 15 の血尿は、本剤投与後に発見された重複癌（前立腺癌）によるものと診断され、本剤との因果関係は否定された。また、16 例中 4 例（1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群に各 2 例）が DLT により本剤を減量した。このうち、サイクル 1 で減量を要した症例は 1.3 mg/m² 群の 1 例（発熱性好中球減少症）のみであった。Data cut-off 以降の重篤な有害事象については 2.7.4 付録に詳述した。

039 試験の本剤群では有害事象による投与の休止及び減量が多く、本剤群及び対照群でそれぞれ、投与休止は 59%（196/331 例）及び 25%（83/332 例）、減量は 43%（141/331 例）及び 14%（45/332 例）であった。本剤群で投与休止を要した主な有害事象（HLT 別で > 5%）は、血小板減少症（HLT）が 16%（53/331 例）、好中球減少症（HLT）が 8%（28/331 例）、下痢（感染性を除く）が 7%（22/331 例）、無力症（HLT）が 7%（22/331 例）、末梢神経ニューロパシー-NEC が 6%（21/331 例）及び悪心および嘔吐症状が 6%（19/331 例）、発熱異常が 5%（17/331 例）であった。

減量を要する主な有害事象（HLT 別で > 5%）は、末梢性ニューロパシー-NEC が 13%（44/331 例）、血小板減少症（HLT）が 10%（33/331 例）、無力症（HLT）が 5%（15/331 例）であった。対照群で投与休止及び減量を要する有害事象はいずれも 5%以下であった。

(3) 心臓障害（SOC）

JPN101 試験では 19%（3/16 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。心臓障害は Grade 2 の上室性頻脈及び心室性期外収縮、Grade 1 の心房性二段脈がそれぞれ 1 例に認められた。

024/025 試験では 19%（48/256 例）に認められ、副作用は 4%（10/256 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は 4%（10/256 例）、Grade 4 は 2%（4/256 例）であった。Grade 4 の内訳はうっ血性心不全が 2 例、心アミロイドーシス、心停止及び心肺停止がそれぞれ 1 例であった。これらのうち心肺停止の 1 例のみ本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は 4%（9/256 例）にみられ、そのうち副作用は、心肺停止及び心室性頻脈であった。投与中止を要する有害事象は 2%（5/256 例）にみられた。

039 試験で心臓障害は本剤群及び対照群でそれぞれ 14%（45/331 例）及び 12%（41/332 例）、副作用は 7%（23/331 例）及び 5%（16/332 例）、Grade 3 以上の有害事象は両群とも 5%（15/331 例及び 17/332 例）、Grade 4 の有害事象は 2%（5/331 例）及び 1%（4/332 例）、重篤な有害事象は 5%（18/331 例）及び 4%（12/332 例）、投与中止を要する有害事象は両群とも 3%（9/331 例及び 11/332 例）と、両群の発現頻度や重症度などは同程度であった。Grade 4 の有害事象は、本剤群ではうっ血性心不全、心筋梗塞、トルサード ポアン、心原性ショック及び心停止がそれぞれ 1 例のみみられ、対照群ではうっ血性心不全、心筋梗塞、冠動脈疾患及び頻脈がそれぞれ 1 例のみみられた。心臓障害では発現率が 10%以上の有害事象はなかった。

心不全 NEC (HLT)

JPN101 試験で心不全 NEC は認められなかった。

024/025 試験ではうっ血性心不全が 3% (8/256 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象はいずれも 2% (5/256 例)、投与中止を要する有害事象は 1 例のみであった。

039 試験では、本剤群及び対照群でいずれも 3% (11/331 例及び 11/332 例) に認められ、内訳はうっ血性心不全が両群とも 2% (7/331 例及び 8/332 例)、心不全が両群とも 1% (3/331 例及び 4/332 例)、心原性ショックが本剤群に 1 例にのみ認められた。また心不全の関連症状である肺水腫 (HLT) も両群でみられた。

心室性不整脈および心停止 (HLT)

JPN101 試験では Grade 2 の心室性期外収縮が 1 例に認められた。

024/025 試験では 2% (5/256 例) に認められ、内訳は心室性期外収縮、心室性頻脈、心室性不整脈、心停止及び心肺停止がそれぞれ 1 例でみられた。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は心室性頻脈、心停止及び心肺停止の 3 例であり、Grade 4 は心停止及び心肺停止がそれぞれ 1 例であった。これらのうち心停止のみ本剤との因果関係が否定された。

039 試験では本剤群にのみ 3 例で認められ、内訳は Grade 2 以下の心細動、Grade 4 のトルサード ドポアン及び心停止がそれぞれ 1 例であった。これらはいずれも本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象はトルサード ドポアン及び心停止の 2 例であった。心停止の 1 例は本剤との因果関係が否定できない死亡例として報告され、トルサード ドポアンの 1 例は塩酸ソタロールを併用しており、トルサード ドポアンは塩酸ソタロール中毒によるものと判定されたが、本剤との因果関係は否定されなかった。なお、トルサード ドポアンの消失後も本剤を継続投与したが、再発は認められなかった。

(4) イレウス、小腸閉塞、大腸閉塞

JPN101 試験ではイレウス、小腸閉塞、大腸閉塞は認められなかった。

外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験) で小腸閉塞及び大腸閉塞がそれぞれ 1 例で認められ、024/025 試験では 2 例で便秘後にイレウスの発現が認められ、小腸閉塞を含む十二指腸狭窄および閉塞 (HLT) 及び大腸閉塞を含む大腸狭窄および閉塞 (HLT) の報告はなかった。039 試験の本剤群では Grade 3 のイレウスが 1 例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、重篤な有害事象ではなく本剤の投与は継続された。また、十二指腸狭窄および閉塞 (HLT) 並びに大腸狭窄および閉塞 (HLT) は 024/025 試験及び 039 試験を通じて認められなかった。

(5) 意識障害 NEC (HLT)

JPN101 試験で意識障害 NEC は Grade 1 の傾眠及び嗜眠がそれぞれ 1 例で認められ、傾眠のみ本剤との因果関係は否定された。

024/025 試験で意識障害 NEC は 12% (31/256 例) に認められ、内訳は失神が 7% (18/256 例)、嗜眠が 4% (11/256 例)、傾眠が 2 例であった。Grade 3 以上の有害事象は失神が 5% (13/256 例) 及び嗜眠が 2 例であった。

039 試験で意識障害 NEC は本剤群及び対照群でそれぞれ 8% (27/331 例) 及び 6% (20/332 例)、副作用は 3% (11/331 例) 及び 4% (13/332 例)、Grade 3 以上の有害事象は両群とも 2% (7/331 例) 及び 5/332 例)と同程度であった。本剤群及び対照群で失神はそれぞれ 2% (8/331 例) 及び 1% (3/332 例) にみられ、本剤群では 8 例中 2 例で本剤との因果関係が否定されず、4 例が Grade 3 と評価された。

(6) 低血圧性障害 (HLT)

JPN101 試験で低血圧性障害は認められなかった。

024/025 試験では 11% (28/256 例) で認められ、内訳は低血圧が 7% (18/256 例) 及び起立性低血圧が 4% (11/256 例) であった。低血圧及び起立性低血圧の副作用はそれぞれ 2% (5/256 例) 及び 3% (8/256 例)、Grade 3 の有害事象はともに 2% (4/256 例) であった。

039 試験では本剤群及び対照群でそれぞれ 11% (38/331 例) 及び 1% (3/332 例)、副作用は 8% (27/331 例) 及び 1% (4/332 例) であった。Grade 3 以上の有害事象は両群とも 3 例であり、Grade 4 は対照群の 1 例のみであった。

低血圧性障害の多くは Grade 1 又は 2 であり、本剤の用量調整や中止を要する頻度は極めて稀であったが、失神を併発した患者も認められているため注意を要すると考えられた。低血圧性障害の発症と本剤の投与との時間的な関係は不明だが、医師からの報告書では急性の注入部位反応は示唆されていない。

(7) 免疫系障害 (3 型免疫複合体型反応、過敏症及び薬物過敏症)

外国第 I 相試験 (194 試験, 104A 試験及び 9834 / 31 試験) で 3 型免疫複合体型反応及び過敏症がそれぞれ 1 例にみられ、024/025 試験では Grade 3 の薬物過敏症が 1 例で認められた。

039 試験の本剤群では 3 型免疫複合体型反応は認められず、過敏症が 3 例及び薬物過敏症が 1 例に認められ、副作用はそれぞれ 1 例であった。Grade 3 の過敏症は 1 例であり重篤な有害事象とされ、本剤の投与は中止されたが、本剤の中止後に消失が確認された。また、薬物過敏症は Grade 1 であり、本剤の投与を継続したが回復し、その後も再発は認められなかった。

(8) 重大な出血

039 試験では Grade 3 以上の出血、重篤な出血及び Grade に係らず中枢神経系の出血を、重大な出血として追加検討 (MedDRA ver 4.0) した結果、本剤群及び対照群の発現率はそれぞれ 4% (13/331 例) 及び 5% (15/332 例) と同程度であった。本剤群で重大な出血がみられた 13 例のうち 11 例で

は有害事象の発現前又は同時期に血小板減少症を併発しており、7例は Grade 3 であった。重大な出血による本剤の投与中止は4例のみであり、これらはいずれも致命的な出血ではなかった。

039試験の Grade 3 以上の血小板減少症の発現率は、対照群の7% (22/332例) に比し本剤群では29% (97/331例) と高頻度であることを考慮した場合、重大な出血の主な危険因子は多発性骨髄腫の病勢の進行等、他の要因による影響が大きいと考えられた。

(9) 肝炎

外国第I相試験(194試験, 104A試験及び9834/31試験)で肝炎が1例にみられたが、024/025試験及び039試験を通じ、肝炎は報告されていない。

(10) 腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は癌化学療法に伴う重要な有害事象の一つである。024/025試験で Grade 1 の腫瘍崩壊症候群が2例で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。039試験では対照群に1例みられたのみであった。

(11) 間質性肺疾患, 肺臓炎

JPN101試験の Data cut-off 以降, 第II相部分の1例で間質性肺疾患が重篤な有害事象として報告された。Data cut-off 以降の重篤な有害事象については2.7.4付録に詳述した。

024/025試験で間質性肺疾患はみられず肺臓炎が1% (3/256例) に認められた。いずれも本剤との因果関係は否定され, Grade 3 以上の肺臓炎は Grade 3 が1例みられ, 重篤な有害事象は1例であり, 肺臓炎による投与中止はなかった。

039試験の本剤群には, 間質性肺疾患及び肺臓炎は認められなかった。対照群で間質性肺気腫症候群が1例に認められた。

間質性肺疾患の発現時における JPN101 試験での症例数は30例であり, 国内での本事象発現率は3.3% (1/30例) であった。

外国での市販後調査及び臨床研究による安全性データベースから, 間質性肺疾患及び肺臓炎に関連する有害事象名を広く検索した結果, 13件の検索結果が得られた。外国において20■年■月~20■年■月までに販売された本剤のバイアル数より算出した推定投与患者数はのべ20,292名であることから, 本剤の外国使用経験下での間質性肺疾患の発現率は極めて低いと推察される。また, 検索で得られた13件には間質性肺疾患以外の事象(細菌性の気管支炎等)が含まれている可能性もあるため, これら全例(国内の発現例1例を含む)のデータを収集した上で, 呼吸器専門医による外部検討委員会を設置し委細を検討する予定である。

本剤に間質性肺疾患を引き起こすリスクがあるのか, また本邦で特異的に発現頻度が高いのか等については, 国内の検討例数が少ない現時点で考察することは困難である。しかし間質性肺疾患は, 他の医薬品(ゲフィチニブ及びレフルノミド)の国内での市販後に, 特に高頻度に発現した重篤な事象であることから, 本剤についても今後十分に注意喚起を行うとともに, 更なる使用

成績を集積した上で発現リスク等について慎重に検討する必要があると考えられた。

2.5.5.8 各試験結果の類似性、相違点及びそれらが安全性評価に及ぼす影響

024/025 試験及び 039 試験において本剤の安全性プロファイルに相違はみられなかった。本邦の JPN101 試験は Data Cut-off までの 16 例の中間成績で曝露量が十分ではない患者の成績を含むため、日本人に対する安全性プロファイルと外国臨床試験の類似性は検討が困難であると考えられた。

JPN101 試験では、血液毒性の発現率と重症な患者の割合が外国臨床試験に比し高いこと、また外国臨床試験ではみられていない致死的な間質性肺疾患が 1 例で認められたことが相違点として挙げられる。

日本人では本剤の使用経験が少なく、外国との相違点等を検討するには限界があるため、今後も市販後調査等により日本人の使用経験を蓄積しながら評価を継続する必要があると考えられた。

2.5.5.9 部分集団

024/025 試験及び 039 試験の安全性について、内因性要因、外因性要因及び薬物相互作用に関連する部分集団解析を実施した。部分集団解析は探索的検討であるため統計学的な検定は行わなかった。

(1) 内因性要因

年齢、性別、人種、体表面積、骨髄腫のタイプ、KPS 及び 20S プロテアソーム活性阻害率別の部分集団解析から、特に臨床的意義のある知見は得られなかった。

1) 腎機能

本剤投与前のクレアチニンクリアランス (CCr) が低値の 2 集団 (50 及び 51~80 mL/min) に、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止を要する有害事象の明らかな発現率の上昇は認められず、本剤の安全性プロファイルに大きな影響を及ぼす可能性は小さく、腎機能異常を有する患者に本剤の投与を禁忌にすべきではないと考えられた。

ただし、投与開始前の CCr が低い患者集団で発現率が高い SOC が散見されており、CCr が 30 mL/min 未満の患者に対する使用経験も 10 例と少ないため、腎機能異常を有する患者に対しては慎重に投与する必要があると考えられた。

2) 肝機能

各試験を通じて肝機能障害を有する患者は少なく、軽度の肝機能異常の患者が少数参加したのみであるため、肝機能異常患者における本剤の安全性プロファイルについては結論が得られていない。ただし、本剤は肝代謝が主要な代謝経路と推定されているため、肝機能異常を有する患者に本剤を投与する際は慎重に投与する必要があると考えられた。

(2) 外因性要因

前治療回数，サリドマイド治療歴，大量化学療法の治療歴の有無及び抗腫瘍効果別の部分集団解析から，特に臨床的意義のある知見は得られなかった。

(3) 薬物相互作用

1) 骨代謝改善剤（ビスホスホネート製剤）

024/025 試験では約 75%の患者にビスホスホネート製剤（パミドロン酸等）が併用投与され，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象の発現率に併用の有無で 10%以上の差異は認められなかった。したがって，骨代謝改善剤の併用が本剤の安全性プロファイルに及ぼす影響は少ないと考えられた。

2) 成長因子製剤（エリスロポエチン製剤，G-CSF 製剤）

成長因子製剤の併用の有無により，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象の発現率に 10%以上の差異は認められなかった。また，併用ありの集団では血液毒性が高頻度であったが，これは併用薬の投与目的が交絡因子となっている可能性があるため，成長因子製剤の併用が本剤の安全性プロファイルに及ぼす影響は少ないと考えられた。

3) 麻薬製剤

024/025 試験では 64%の患者に麻薬製剤を併用しており，Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に併用の有無で 10%以上の差異が認められたが，麻薬製剤の投与目的（関節痛，骨痛等）が交絡因子となっている可能性が考えられた。また，麻薬製剤の併用により胃腸障害が増加している可能性が示唆されたが，039 試験で胃腸障害について検討した結果，麻薬製剤の併用による胃腸障害への影響は対照群とで同程度と考えられるが，本剤と麻薬製剤を併用する場合には便秘，悪心及び嘔吐が頻発する傾向にあるため，胃腸障害の発現には注意が必要と考えられた。

4) 抗糖尿病薬

経口血糖降下剤の併用例数は少ないものの，各試験とも経口血糖降下剤の併用により低血糖症のリスクが高くなる可能性が示唆されており，024/025 試験では高血糖の発現率が高い傾向を示した。経口血糖降下剤を投与中の患者に本剤を投与する場合には，血糖値を注意深く観察し，経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与する必要があると考えられた。

5) ステロイド経口投与

024/025 試験では 59%の患者にステロイドが併用され，投与中止を要する有害事象の発現率に併用の有無で 10%以上の差異が認められたが，多発性骨髄腫の病勢の進行又は有害事象に対してステロイドが投与された可能性，及びステロイドの副作用が交絡因子となっている可能性があるた

め、ステロイドの併用による影響は少ないと考えられた。

6) 循環器用薬

039 試験では本剤群及び対照群とも、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象の発現率は、循環器用薬を併用した集団が高かった。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象、心臓障害の SOC の発現率は、併用した集団が概して 10%程度もしくはそれ以上高く、対照群でも同様の結果が得られた。全体的にみると、このような循環器用薬を併用した患者集団は、併用していない患者集団に比し、心臓障害を発現する可能性が高いものの、本剤との併用による影響は少ないと考えられた。

7) アンジオテンシン阻害剤と利尿剤の併用

039 試験では、本剤投与開始前にアンジオテンシン阻害剤（ACE 阻害剤及びアンジオテンシン受容体拮抗剤）と利尿剤を併用していた患者の心臓障害の発現率から、心不全の既往を有する患者の安全性を検討した。その結果、両群とも心不全を示唆する有害事象の発現率は、心不全の既往を裏付ける両剤を併用していた集団で高かった。本剤群及び対照群はともに心不全 NEC の発現率が 3%（11/331 例及び 11/332 例）と同程度であることを考え合わせると、本剤群の心不全発現のリスクは対照群と同程度であり、心不全の既往 / 合併が心不全発症の重要な危険因子であることが示唆された。

8) CYP3A4 及び 2D6 の阻害剤及び基質となる薬剤

024/025 試験終了時、チトクローム P450 分子種を用いた *in vitro* 試験の結果から、本剤は主として CYP 3A4 及び 2D6 により代謝されると考えられていた。

024/025 試験では患者の 25%（63/256 例）に阻害剤が併用され、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は併用ありの集団の発現率が 10%以上高く、PT 別では併用ありの集団の食欲不振、不眠症、上気道感染及び骨痛の発現率が 10%以上高かった。

また、47%の患者が CYP3A4 及び 2D6 の基質となる薬剤を併用しており、部分集団間で重篤な有害事象及び投与中止を要する有害事象に 10%以上の差異は認められなかったが、Grade 3 以上の有害事象の発現率には 10%以上の差異が認められた。

in vitro 試験より、本剤がチトクローム P450 3A4, 2C19, 及び 1A2 の基質であることが示されていることを考え合わせ、CYP3A4 の阻害剤又は基質となる薬剤を投与している患者に本剤を投与する際には、副作用又は効果の減弱について注意深く観察する必要があると考えられた。

2.5.5.10 投与量，投与期間と有害事象の関連性

(1) 投与量と有害事象

本剤の投与量と有害事象の関係は，外国第Ⅰ相試験（194 試験，104A 試験及び 9834/31 試験）及び 024 試験の 2 用量（1.0 mg/m² 及び 1.3 mg/m²）で検討した。

1) 外国第Ⅰ相試験（194 試験，104A 試験及び 9834/31 試験）

外国第Ⅰ相試験を投与量別に 3 つの部分集団（< 0.7 mg/m²，0.7 ~ 1.3 mg/m² 及び > 1.3 mg/m²）の有害事象を検討した結果，胃腸障害の悪心，便秘及び嘔吐に明らかな用量反応関係が認められ，疲労，下痢，頭痛，無力症，カテーテル合併症及び腹部膨満の発現率も，低～中用量（< 0.7 mg/m² 及び 0.7 ~ 1.3 mg/m²）の 2 群に比し高用量（> 1.3 mg/m²）群で高い傾向がみられ，< 0.7 mg/m² 群及び 0.7 ~ 1.3 mg/m² 群の発現率に 10%以上の差異は認められなかった。

血液毒性は 9834/31 試験及び 104A 試験では血小板減少症の発現率に用量反応関係が認められたが，3 試験の併合解析では用量反応関係は認められなかった。これは 194 試験のみ用法及び採血スケジュール（週 1 回）が他の試験と異なり，194 試験の血小板減少症の発現率が低い影響であると考えられた。

末梢性感覚ニューロパシー及び末梢性ニューロパシーの発現率には用量反応関係を示す傾向が認められ，低用量（< 0.7 mg/m²）群に比し，中～高用量（0.7 ~ 1.3 mg/m² 及び > 1.3 mg/m²）の 2 群が高かった。Grade 3 以上の末梢性感覚ニューロパシーは 4%（5/123 例）に認められ，0.7 ~ 1.3 mg/m² 群が 4%（2/51 例），> 1.3 mg/m² 群が 7%（3/43 例）であった。また，試験別に 104A 試験では末梢性感覚ニューロパシーが 19%（8/43 例）及び末梢性ニューロパシーが 5%（2/43 例），9834/31 試験では末梢性ニューロパシーが 11%（3/27 例）であるのに比し，194 試験では末梢性感覚ニューロパシーが 2%（1/53 例）のみと低い発現率であった。この試験間の差異から，本剤の用量強度の違い（週 1 回と週 2 回投与）による影響も考えられた。

心臓障害は 25%（31/123 例）に認められたが，用量群間で 10%以上発現した有害事象はなかった。Grade 3 以上の有害事象は 3 例のみであり用量反応関係は認められなかった。

2) 外国第Ⅱ相試験（024/025 試験）

悪心，下痢，便秘及び嘔吐等の胃腸障害，食欲不振，脱水，及び末梢性ニューロパシーの発現率は，1.0 mg/m² 群に比し 1.3 mg/m² 群が高かった。Grade 3 以上の有害事象発現率は，1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群でそれぞれ，Grade 3 は 64%（18/28 例）及び 68%（156/228 例），Grade 4 は 7%（2/28 例）及び 14%（31/228 例）と 1.3 mg/m² 群がやや高い傾向を示した。

また，副作用においても有害事象とが同様な傾向が認められ，悪心，下痢及び嘔吐等の胃腸障害，食欲不振，及び末梢性ニューロパシーの発現率は，1.0 mg/m² 群に比し 1.3 mg/m² 群が高く，Grade 3 の有害事象発現率は 1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群でそれぞれ，54%（15/28 例）及び 63%（143/228 例），Grade 4 は 4%（1/28 例）及び 6%（14/228 例）と 1.3 mg/m² 群がやや高い傾向を示

した。

(2) 投与期間と有害事象

本剤の投与期間と有害事象の関係は、本剤の累積投与量と有害事象の発現率の Kaplan-Meier 曲線により推定した。

1) Grade 3 以上の有害事象

本剤の累積投与量が 8 mg/m^2 (投与 6 回目又は 1.5 サイクル) の時、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 50%と推定された。それ以上の投与量では、発現率は緩やかな上昇を示し、累積投与量 8 mg/m^2 から 40 mg/m^2 (約 8 サイクル) にかけて推定発現率は 88%まで上昇した(図 2.5.5-1)。

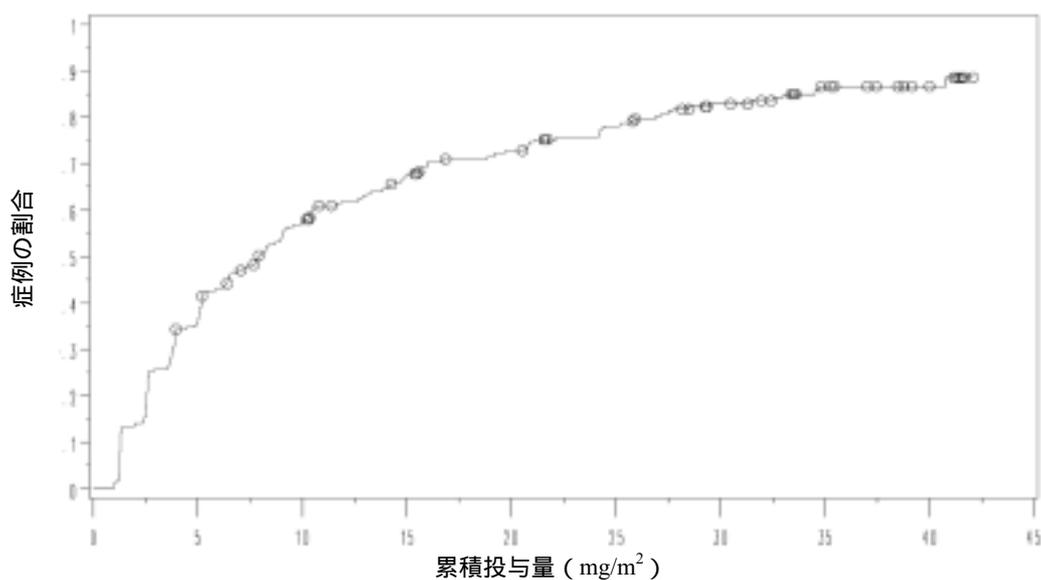


図 2.5.5-1 024/025 試験，Grade 3 以上の有害事象の推定発現率

2) 重篤な有害事象

本剤の累積投与量が 32 mg/m^2 (約 6 サイクルに相当) に至るまでほぼ線形の緩やかな上昇を示し、その後はほぼ横ばいに推移した。本剤の累積投与量が 27 mg/m^2 から 40 mg/m^2 (約 8 サイクル) に増加するに連れて、重篤な有害事象の推定発現率は約 50%から約 60%に上昇した(図 2.5.5-2)。

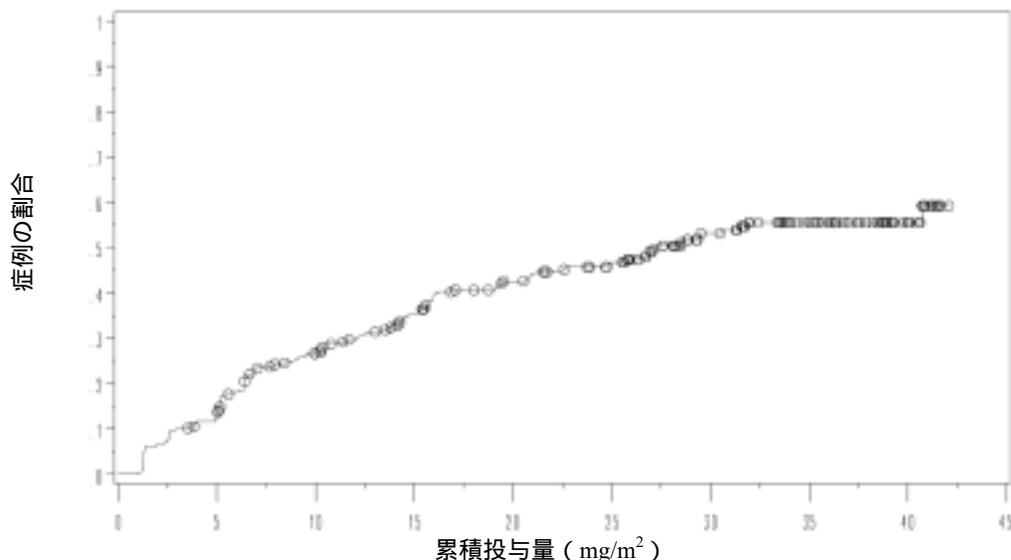


図 2.5.5-2 024/025 試験，重篤な有害事象の推定発現率

3) 投与中止を要する有害事象

累積投与量の増加に対してほぼ線形の緩やかな上昇を示し，累積投与量 40 mg/m²（約 8 サイクル）までに 33%に上昇した（図 2.5.5-3）。

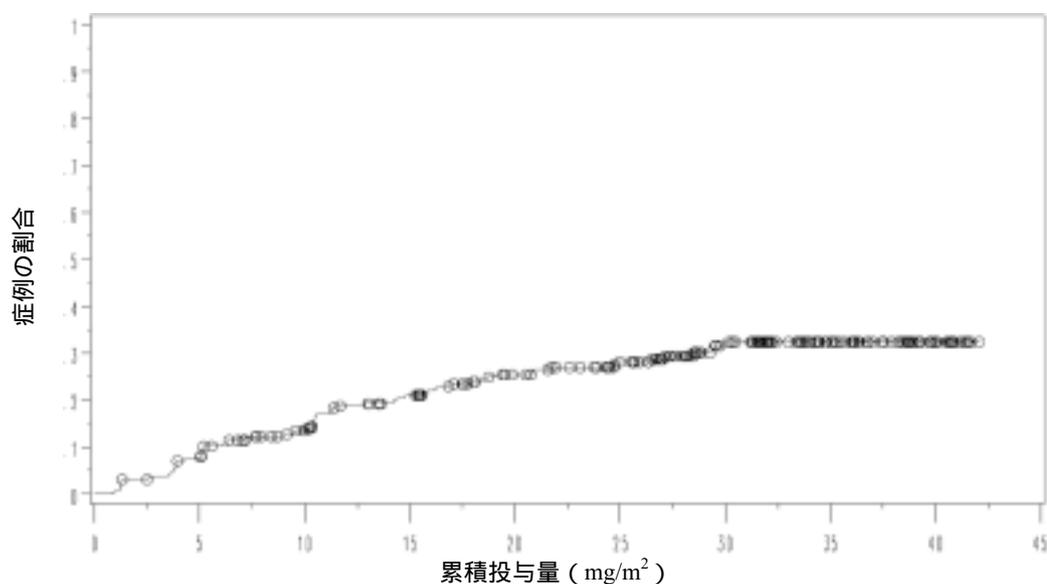


図 2.5.5-3 024/025 試験，投与中止を要する有害事象の推定発現率

2.5.5.11 長期投与時の安全性

024 試験から 17 例，025 試験から 46 例が引き続き 029 試験で継続投与され，63 例全例に有害事象が認められた。30%以上にみられた有害事象は，下痢が 52%（33/63 例），疲労が 51%（32/63 例），血小板減少症が 44%（28/63 例），悪心が 43%（27/63 例），便秘が 33%（21/63 例），末梢性

浮腫が 33% (21/63 例) であった。

比較的好くみられた (10%以上) 有害事象のうち, 029 試験の発現率が前試験に比し 10%以上高い有害事象は, 末梢性浮腫, 高血糖, 血中クレアチニン増加, 湿性咳嗽, 胸壁痛及び低アルブミン血症であった。これらの有害事象の程度は, 前試験と同様に概ね軽度又は中等度であり, 重篤な有害事象はなかった。また, 029 試験の発現率が前試験に比し 10%以上低い有害事象は, 下痢, 疲労, 悪心, 発熱, 嘔吐, 不眠症, 好中球減少症, 末梢性ニューロパシー, 浮動性めまい, 頭痛, 関節痛, 四肢痛, 食欲不振, 肩部痛, 紅斑, インフルエンザ及び悪寒であった。

Grade 3 以上の有害事象は, 前試験では 79% (50/63 例) にみられ, 029 試験では 75% (47/63 例) に認められた。029 試験で比較的好くみられた (10%以上) Grade 3 以上の有害事象は, 血小板減少症 29% (18/63 例), 貧血 11% (7/63 例), 肺炎 13% (8/63 例) 及び下痢 11% (7/63 例) のみであった。

Grade 4 の有害事象発現率は, 前試験の 5% (3/63 例) に比し, 029 試験では 22% (14/63 例) と高かった。重篤な有害事象の発現率も同様に, 前試験 33% (21/63 例) に比し 029 試験では 48% (30/63 例) と高かった。投与中止を要する有害事象は 21% (13/63 例) にみられた。

本剤の長期投与による忍容性は概ね良好であり, 新たな遅発毒性及び永続的な長期毒性と考えられる所見は認められなかった。

2.5.5.12 有害事象の予防, 軽減, 管理方法

(1) 高頻度の自他覚所見

胃腸障害 (悪心, 嘔吐, 下痢, 便秘), 食欲不振, 発熱, 疲労, 倦怠感の発現頻度が高いが, 多くは Grade 1 又は 2 であり, 支持療法により対処が可能であった。

(2) 心臓障害

心障害 (心肺停止, 心停止, うっ血性心不全, 心原性ショック) による死亡例, うっ血性心不全の急性発現又は増悪, 左室駆出率低下が報告されているため, 心障害の既往や症状がある場合には, 心エコーにより左室駆出率を観察する等, 患者の状態には十分に注意する必要がある。

(3) 間質性肺疾患, 胸水, 呼吸不全

間質性肺疾患, 胸水, 呼吸不全等の重篤な副作用が起こることがあり, 致命的な経過をたどることがあるので, 本剤の投与にあたっては臨床症状 (呼吸状態, 咳及び発熱等の有無) を十分に観察し, 定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また必要に応じて胸部 CT 検査 動脈血酸素分圧 (PaO₂) などの検査を行い, 間質性肺疾患が疑われた場合には, 直ちに本剤による治療を中止し, ステロイド治療等の適切な処置を行う必要がある。

(4) 末梢性ニューロパシー

末梢性ニューロパシーによる感覚障害や運動障害の発症又は増悪が報告されているため, 灼熱

感，知覚過敏，感覚減退，錯感覚，不快感，神経障害性疼痛などのニューロパシーの徴候について患者の状態を十分に観察すること。また，本剤投与中に発現又は増悪が認められた患者では，必要に応じて本剤の用法・用量の変更を検討する必要がある。

(5) 低血圧（起立性低血圧を含む）

低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者，低血圧を発症する可能性がある併用薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では，患者の状態を十分に観察する必要がある。

(6) 血液毒性（貧血，好中球数減少，血小板数減少）

本剤の投与により骨髄機能が抑制された結果，感染症や出血等の重篤な副作用が発現又は増悪することがある。JPN101 試験では重度の発熱性好中球減少症，好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため，頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察する必要がある。

なお，必要に応じ成長因子製剤（エリスロポエチン製剤，G-CSF 製剤）の投与及び輸血等の措置を行う。

(7) その他の有害事象

本剤は疲労，浮動性めまい，失神，起立性低血圧，霧視が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する必要がある。

また，多発性骨髄腫に関連する疼痛の緩和には必要に応じ麻薬製剤の投与が可能であり，高カルシウム血症に対しては必要に応じビスホスホネート製剤の投与が可能である。

(8) 相互作用

1) CYP 3A4 の阻害剤又は誘導剤

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より，本剤が CYP 3A4，2C19，及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP 3A4 の阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては，副作用又は効果の減弱について注意深く観察する必要がある。

2) 経口血糖降下剤

経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖症及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には，血糖値を注意深く観察し，経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与する必要がある。

2.5.5.13 妊娠及び授乳時の使用

本剤は受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びに胎盤及び乳汁への移行性試験など生殖発生毒性を評価する試験を実施していない。ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験で催奇形性は認められていないが，ウサギでは，最高投与量群で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに生存胎児数の減少，胎児体重の低下が認められた。また，ラットにおける26週間反復投与毒性試験では精巣及び卵巣に病理組織学的な病変がみられており，受胎能に対する影響が示唆されたことを考え合せ，本剤を妊婦又は妊娠している可能性がある婦人に投与する場合には，本剤投与によるリスクについて十分説明し，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うべきと考えられた。

また，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験並びに乳汁への移行性試験を実施していないため，授乳中の婦人には本剤を投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる必要があり，妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導する必要がある。

2.5.5.14 過量投与

患者において，推奨用量の2倍以上の過量投与により，致命的な転帰を伴う症候性低血圧及び血小板減少症の急激な発症が報告されている。処置：本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合には，患者のバイタルサインを観察し，血圧（輸液，昇圧薬，及び（又は）強心薬などにより）及び体温を維持するために，適切な支持療法を行うことが推奨される。

サルを用いた心血管系に関する安全性薬理試験において，ボルテゾミブを0.2 mg/kg (2.4 mg/m²) 静脈内投与することにより血圧低下，心拍数増加がみられ，0.25 mg/kg (3.0 mg/m²) では一般状態が悪化し安楽死させた。イヌを用いた試験では，0.2 mg/kg (4.0 mg/m²) の静脈内投与により血圧低下，心拍数増加，QTc 間隔の延長及び ECG 波形やリズムの変化が認められ，0.3 mg/kg (6.0 mg/m²) を静脈内投与したイヌにおいても血圧低下，心拍数増加，心筋収縮力減弱がみられたが，ドパミンやフェニレフリンに対する反応性は損なわれていなかった。このことは，ボルテゾミブの投与により心血管系に変化がみられた際には，ドパミンやフェニレフリンの投与が対症療法として使用できる可能性を示唆している。また，イヌにおいて，陰性変伝導作用及び心室再分極の遅延に起因すると考えられる ECG の変化が認められたが，この作用は心臓への直接作用ではなく，一般状態の悪化による電解質異常によって引き起こされると推察されている。

2.5.5.15 市販後データの要約

(1) 市販後データの要約

本剤の米国での承認日2003年5月13日(国際誕生日)から20■■年■■月■■日までの Post marketing report 及び定期的安全性報告 (PSUR) から市販後の安全性情報を要約した。

1) 患者数

市販後の患者数は、本剤を3週サイクルにより1サイクル当たり4バイアルを使用し、平均5サイクルの治療を受けたとして、市販バイアル数より推定患者数を算出した。

本剤の米国での承認日2003年5月13日(国際誕生日)から、20■■年■月■日までに本剤の投与を受けた推定患者数はのべ20,292名であった。

2) 死亡

2003年5月13日から20■■年■月■日までに報告された3報の死亡例の概要を表2.5.5-2に示す。死亡数は計321例であり、死因の大半は多発性骨髄腫の疾患進行又は感染によるものであった。

表 2.5.5-2 死亡例の概要

		Post marketing report	PSUR 1	PSUR 2
		03/5/13 ~ ■■■	■■■ ~ ■■■	■■■ ~ ■■■
死亡数		29 例	73 例	219 例
死 因	疾患進行	12 例	33 例	135 例
	感染又はその合併症	5 例	16 例	33 例
	その他の死因	10 例	12 例	37 例
	死因不明	2 例	12 例	14 例

3) その他の有害事象

器官別大分類(SOC)別の有害事象の一覧表を5.3.6項に添付した。

(2) 海外での規制措置

本剤の海外での販売開始以来、外国の規制当局から新たな規制措置などは出されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

再発又は難治性多発性骨髄腫患者へのボルテゾミブ投与によるベネフィットは、投与に伴うリスクを明らかに上回るものと判断される。

多発性骨髄腫は、再発を繰り返す予後不良の難治性疾患であり、特に再発後の治療において確実に効果を期待できる治療法がない。このような有効な治療法のない再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対して、プロテアソーム阻害という新規の作用機序を有する本剤は、推奨用法・用量（ $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の週2回、2週間投与後10日間休薬）の投与により、外国第 相 025 試験で奏効率（CR 又は PR、以下同様）27%が得られており、外国第 相 039 試験でも、同様に奏効率 38%の成績が得られている。しかも 039 試験では、再発した患者に対する代表的な治療法のひとつである高用量デキサメタゾンと比べて、本剤は奏効率、腫瘍増殖抑制期間及び生存期間ともに、統計学的に有意に優れた成績が得られており、既存治療と比べた本剤のベネフィットは極めて大きいものと考えられる。外国第 相 024 試験、025 試験及び第 相 039 試験の結果から、本剤の効果は前治療の回数及び治療法に左右されず、また多発性骨髄腫のタイプ、13 番染色体の欠失にも影響を受けないことが示唆されており、前治療歴が1回のみ患者はもとより、これまでに多くの治療を試されてきている、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対しても、治療効果が期待できるものと考えられる。

一方、安全性の面では、本剤との因果関係が否定できない死亡は、外国第 相 024/025 試験で 0.8% (2/256 例)、外国第 相 039 試験で 1.2% (4/331 例) であり、従来の治療法で報告されている死亡率（VAD 治療約 10%¹⁾、造血幹細胞移植 4~20%²⁾）に比べて低かった。さらに、外国第 相 039 試験の対照群、高用量デキサメタゾン群での、薬剤との因果関係の否定できない死亡の発現率（1.5%、5/332 例）とも同様であり、死亡以外の重篤有害事象の発現率についても、本剤群が 44% (144/331 例) に対し、高用量デキサメタゾン群が 43% (144/332 例) で、同様の発現率であった。したがって、本剤が新規作用機序を有する抗悪性腫瘍薬であるにも関わらず、これまでの化学療法剤を主体とした多発性骨髄腫治療法に比べてリスクは小さく、高用量デキサメタゾンと同様であると考えられる。また、本剤の投与により状態が悪化する恐れがある疾患又は症状として、心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）、低血圧（起立性低血圧を含む）、末梢神経ニューロパシー及び血液毒性などが明らかになっている。これらの既往あるいは症状を呈する患者では、治療開始前の検査とともに、治療中にも必要な検査を行い、早期に支持療法を開始する、本剤投与を中止するなど、迅速な対応が求められる。末梢神経ニューロパシーについては、他の有害事象と比較して累積投与量に対して線形的な増加を示す傾向が認められていることから、長期間治療継続が可能であった患者においても、ニューロパシーを疑う症状については、継続して注意が必要となる。

外国第 相 024 試験で本剤の奏効率は、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 群の 30% に比べ、 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 群の 38% の方が高いとの成績が得られている一方、024 試験及び 025 試験を併合した成績から、有害事象についても悪心、下痢、便秘及び嘔吐等の胃腸障害、食欲不振、脱水及び末梢神経ニューロパシーの発現率は、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 群に比べ $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 群で高くなる傾向が認められている。したがって、推奨用量である $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 群での治療に対する効果と安全性を見極め、適切に用量を調節（減量、投与の延期、投与休止）するなどの対応が必要と考えられる。

本剤の長期投与時の安全性については、外国第 相 024 試験又は 025 試験（最大 8 サイクル）の後に継続投与を行った患者 63 例で検討された（029 試験）。第 相試験からの平均投与期間は 49.4 週に達していた。本剤は 8 サイクル以後の投与でも忍容性は概ね良好であり、遅発性毒性の発現は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定の結果から、日本人と外国人で血漿中未変化体濃度並びに薬物動態パラメータを比較した結果、薬物動態学的に民族差を示唆する明らかな違いはみられなかった。薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施されていないが、外国第 相 024/025 試験で、CYP3A4 及び 2D6 の阻害剤又は両分子種の基質となる薬剤との併用時に有害事象発現率が高いことが報告されている。この検討ではどちらの CYP 分子種が問題となるのかは明らかでないが、ヒト肝ミクロソームを用いた一連の *in vitro* 試験から、本剤の代謝に關与する CYP 分子種は複数あるものの、最も關与するのは CYP3A4 と考えられるため、CYP3A4 の阻害作用を有する、又はその基質となる薬剤との併用に注意が必要と判断した。

本邦では、現在進行中の国内臨床第 I/II 相試験で、20 年 月 日の Data cut-off では、PR（6 週以上持続を確認）は 1.0mg/m² 群に 6 例中 2 例で、推奨用量である 1.3mg/m² 群では、投与開始から Data cut-off までが短期間であったため、PR 判定基準を満たすが 6 週以上持続が未確認の PR in が 6 例中 3 例であった。しかし、これら 3 例も Data cut-off 後の観察で、PR の評価に必要な 6 週間の効果持続が確認された。本邦での症例数とその評価期間はまだ限られたものであるが、有効な治療のない再発又は難治性多発性骨髄腫の日本人患者で、本剤の抗腫瘍効果が示された意義は大きいと考えられる。

外国人でみられた本剤の毒性所見は、日本人でも同様にみられているものが多いが、外国人に比べ日本人で、白血球数（好中球/顆粒球）減少及びヘモグロビン減少など、血液毒性の発現頻度及び重症度が高い可能性が考えられる。また、国内 I/II 相試験の II 相部分で 1 例の間質性肺疾患（重篤）が報告され、事象発現時の症例数 30 例から、発現率は 3.3% (1/30 例) であった。他の薬剤（ゲフィチニブ及びレフルノミド）でも間質性肺疾患を含む肺障害が日本人に多い可能性が示唆されており、本剤についても、今後本邦での使用成績を蓄積して肺障害誘発リスクを検討する必要があると考える。現時点での国内治験での投与例が少数での検討では、本剤の日本人における安全性プロファイルを十分明らかにするには至らないが、多くの有害事象には支持療法で対応が可能であり、投与継続困難な有害事象は限られることから、日本人においても本剤のベネフィットがリスクを上回るものであることが十分予測される。

2.5.7 参考文献

(1) 「2.5.1 製品開発の根拠」の参考文献

- 1) 国立がんセンターホームページ がんに関する情報. 「医療従事者向けがん情報 骨髄腫」.URL:
<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pro/cancer/020304.html>
- 2) 厚生労働省ホームページ 「平成 14 年 患者調査報告 (傷病分類編)」. URL:
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/02syoubu/index.html>
- 3) 味木和喜子, 津熊秀明, 大島明, 渋谷大助, 松田徹, 三上春夫, 他. 1998 年 (平成 10 年) 全国がん罹患数・罹患率の推定. 厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班報告.
- 4) Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54
- 5) 半田寛, 村上博和. 「多発性骨髄腫の治療の進歩」 *血液フロンティア* 2003; 13(10): 1377-90
- 6) 日本骨髄腫研究会編. 「多発性骨髄腫の診療指針」第 1 版. 東京: 文光堂; 2004.
- 7) Alexanian R, Bonnet J, Gehan E, Haut A, Hewlett J, Lane M, et al. Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972; 30(2): 382-9.
- 8) Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310(21): 1353-6.
- 9) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med* 1996; 335(2): 91-7.
- 10) 厚生労働省ホームページ 「抗がん剤併用療法に関する検討会」 厚生労働省関係審議会議事録等 その他 (検討会, 研究会等). URL: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/01/s0106-2.html>
- 11) 日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会編. 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン (平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適正使用推進事業)」
- 12) Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7):867-74.
- 13) Palumbo A, Bertola A, Cavallo F, Faico P, Bringhen S, Giaccone L, et al. Low-dose thalidomide and dexamethasone improves survival in advanced multiple myeloma. In: 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2002; Philadelphia, PA. Abstract 793.
- 14) 日本肺癌学会. 「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(2005 年 7 月 25 日改訂版)
- 15) 厚生労働省ホームページ 「医薬品・医療用具等安全性情報 210 号」(2005 年 2 月 厚生労働省医薬食品局) URL: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/02/h0224-1.html>
- 16) Southwest Oncology Group Statistical Center: Statistical Designs and Study Monitoring Policy (July 2002).
- 17) Chronic Leukemia and Myeloma Task Force of the National Cancer Institute. Proposed guidelines for protocol studies. II. Plasma cell myeloma. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4(1): 145-58.
- 18) Huang Yi-Wu, Hamilton A, Arnuk OJ, Chaftari P, Chemaly R. Current Drug Therapy for Multiple Myeloma. *Drugs* 1999; 57(4): 485-506.
- 19) 今村幸雄. 形質細胞腫. *日本臨床* 48: 1104-9, 1990.

- 20)The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003; 121: 749-57.
- 21) Blade J, Diana S, Donna R, Jane A, Bo B, Gosta G, et al. Criteria for Evaluating Disease Response and Progression in Patients with Multiple Myeloma Treated by High-Dose Therapy and Haemopoietic Stem Cell Transplantation. Br J Haematol 1998; 102(5): 1115-23.

(2) 「2.5.4 有効性の概括評価」の参考文献

- 1) Southwest Oncology Group Statistical Center: Statistical Designs and Study Monitoring Policy (July 2002) .
- 2) O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 1979; 35 (3):549-56.
- 3) Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. Ann Intern Med 1986; 105 (1):8-11.
- 4) Gertz MA, Garton JP, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. A phase II study of high-dose methylprednisolone in refractory or relapsed multiple myeloma. Leukemia 1995; 9 (12):2115-8.
- 5) Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999; 341 (21):1565-71.
- 6) Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol 1998; 102 (5):1115-23.
- 7) 日本骨髄腫研究会編. 「多発性骨髄腫の診療指針」第1版. 東京: 文光堂; 2004.
- 8) 国立がんセンターホームページ がんに関する情報. 「医療従事者向けがん情報 骨髄腫」.URL: <http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pro/cancer/020304.html>
- 9) Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004; 79(7):867-74.
- 10) Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, Kromer E, Kittler H, Fritz E, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol. 2000;18(4):804-12.
- 11) Alexanian R, Bonnet J, Gehan E, Haut A, Hewlett J, Lane M, et al. Combination chemotherapy for multiple myeloma. Cancer 1972; 30 (2):382-9.
- 12) Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Engl J Med 1984; 310 (21):1353-6.

(3) 「2.5.5 安全性の概括評価」の参考文献

- 1) Qiu JH, Asai A, Chi S, Saito N, Hamada H, Kirino T. Proteasome inhibitors induce cytochrome c-caspase-3-like protease-mediated apoptosis in cultured cortical neurons. *J Neurosci* 2000; 20(1):259-65.
- 2) Rockwell P, Yuan H, Magnusson R, Figueiredo-Pereira ME. Proteasome inhibition in neuronal cells induces a proinflammatory response manifested by upregulation of cyclooxygenase-2, its accumulation as ubiquitin conjugates, and production of the prostaglandin PGE₂. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374(2):325-33.
- 3) Keller JN, Markesbery WR. Proteasome inhibition results in increased poly-ADP-ribosylation: implications for neuron death. *J Neurosci Res* 2000; 61:436-42.
- 4) Kikuchi S, Shinpo K, Takeuchi M, Tsuji S, Yabe I, Niino M, et al. Effect of geranylgeranylacetone on cellular damage induced by proteasome inhibition in cultured spinal neurons. *J Neurosci Res* 2002; 69:373-81.
- 5) Snider BJ, Tee LY, Canzoniero LMT, Babcock DJ, Choi DW. NMDA antagonists exacerbate neuronal death caused by proteasome inhibition in cultured cortical and striatal neurons. *Eur J Neurosci* 2002; 15:419-28.
- 6) Lopes UG, Erhardt P, Yao R, Cooper GM. p53-Dependent induction of apoptosis by proteasome inhibitors. *J Biol Chem* 1997; 272(20):12893-6.
- 7) Canu N, Barbato C, Ciotti MT, Serafino A, Dus L, Calissano P. Proteasome involvement and accumulation of ubiquitinated proteins in cerebellar granule neurons undergoing apoptosis. *J Neurosci* 2000; 20(2):589-99.
- 8) Browman GP, Belch A, Skillings J, Wilson K, Bergsagel D, Johnston D, et al. Modified adriamycin-vincristine-dexamethasone (m-VAD) in primary refractory and relapsed plasma cell myeloma: an NCI (Canada) pilot study. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Br J Haematol* 1992; 82 (3): 555-9.
- 9) Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, Stiff PJ, Johnson DB, Cromer J, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2173-9.

(4) 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」の参考文献

- 1) Browman GP, Belch A, Skillings J, Wilson K, Bergsagel D, Johnston D, et al. Modified adriamycin-vincristine-dexamethasone (m-VAD) in primary refractory and relapsed plasma cell myeloma: an NCI (Canada) pilot study. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Br J Haematol* 1992; 82 (3): 555-9.
- 2) Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, Stiff PJ, Johnson DB, Cromer J, et al. High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2173-9.