

## 2.7.6.2.4 外国臨床第 I 相試験 (M34100-027 参考資料 5.3.4.2.5)

## 2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.4-1 に示す。

表 2.7.6.2.4-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の標題	固形癌患者を対象としたボルテゾミブ及びゲムシタビン併用の第 I 相用量漸増試験 (試験番号: M34100-027)
公表文献	Appleman LJ, Ryan DP, Clark JW et al. Phase 1 dose escalation study of bortezomib and gemcitabine safety and tolerability in patients with advanced solid tumors. Abstract 839. 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May/June 2003, Chicago, IL.  Nix D, Ryan DP, Eder JP et al. Pharmacokinetics of gemcitabine and the proteasome inhibitor bortezomib (formerly PS-341) in adult patients with solid malignancies. Abstract 5347. Presented at the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, July 2003, Washington, DC.
試験の目的	<u>主目的:</u> 前治療歴 (過去に 2 回までの抗悪性腫瘍の治療歴) を有する又は前治療歴を有しない固形癌患者を対象に, ゲムシタビン 500, 800 又は 1000 mg/m <sup>2</sup> にボルテゾミブを併用投与した際の DLT 及び MTD の検討 <u>副次目的:</u> ・ボルテゾミブ及びゲムシタビン併用時の CR, PR 又は SD の割合 ・ボルテゾミブ併用投与時の血液中 20S プロテアソーム活性阻害の検討 ・ボルテゾミブ及びゲムシタビン併用時の薬物動態の検討 ・進行性固形癌に対する薬物感受性の予後因子, 薬理ゲノム学的情報, その他 mRNA 及びプロテオミクス情報の検討
試験の種類	多施設共同, 非盲検, 二剤併用, 用量漸増
対象疾患	進行性固形癌
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。 1)組織学的に悪性腫瘍であることが確認され, 化学療法による前治療歴を有しない又は過去に 2 回までの抗悪性腫瘍の治療歴を有する患者で, 有効な治療法の無い固形癌患者。コホート 4A, 5A 又は 6A に登録する患者は, 初診時に補助療法を除く化学療法又は放射線療法が施行されておらず, 外科的切除の補助療法が施行されている場合は本試験登録前 6 ヶ月以上経過しており, 有効な治療法が存在しない患者 2)測定可能又は評価可能病変を有する患者 3)18 歳以上の患者 4)一般状態 (Karnofsky) スコアが 60 以上の患者 (ECOG では, 0~2) 5)3 ヶ月以上の生存が可能と判断される患者 6)登録前 14 日以内で以下の臨床検査値の基準を満たす患者 好中球数 : $\geq 1500 / \text{mm}^3$ 血小板数 : $\geq 100,000 / \text{mm}^3$ 総ビリルビン : $\leq N \times 1.5$ (N は施設基準値の上限値)

項目	内容
	<p>ALT, AST : <math>\leq N \times 2.5</math> (肝転移がある場合, 施設基準値の5倍以下)  クレアチニン : <math>\leq 1.5 \text{ mg/dL}</math></p> <p>7) 日常診療に該当しない治験に関連するいかなる処置を施す前に, 自由意思により同意文書に署名した患者</p> <p>8) 女性患者の場合, 閉経後である, 外科的不妊術を受けている, 又は治験期間中適切な避妊法 (例えば, ホルモン避妊剤, 子宮内避妊具, 殺精子剤付きペッサリー, 殺精子剤付きコンドーム, 又は禁欲) を行うことに同意した患者</p> <p>9) 男性患者の場合, 治験期間中, 適切な方法による避妊に同意した患者</p>
除外基準	<p>以下のいずれかの項目に該当する患者は, 本治験の対象から除外する。</p> <p>1) 登録前4週間以内に化学療法を受けた患者 (ニトロソウレア剤については6週間前以内), 登録前8週間以内に抗体療法を受けた患者。</p> <p>2) 登録前4週間以内に骨髄全体の35%を超える放射線療法を受けた患者</p> <p>3) 前治療 (化学療法, 放射線療法又は抗体療法) による有害事象が未回復の患者</p> <p>4) 局所進行部位又は転移癌に対して前治療 (化学療法又は放射線療法) が施行された患者</p> <p>5) 急性虚血又は伝導異常が心電図にて確認できる患者</p> <p>6) 登録前6ヵ月以内に心筋梗塞の既往のある患者</p> <p>7) コントロール不良の脳転移又は中枢神経系疾患を有する患者</p> <p>8) 副作用によりゲムシタピンを減量した事のある患者</p> <p>9) 白血病又はリンパ腫の患者</p> <p>10) HIV 感染患者</p> <p>11) C 型肝炎又は B 型肝炎患者</p> <p>12) 登録前4週間以内に広範な手術を受けた患者</p> <p>13) 活動性の感染症, うっ血性心不全の徴候, 不安定な狭心症又は不整脈等, コントロール不良の合併症を有する患者</p> <p>14) 医学的又は精神的に重篤な状態にあり, 本治験の実施計画書に従って治療の完了が妨げられる可能性があるとして担当医が判断した患者</p> <p>15) 妊娠している又は授乳中の患者</p>
症例数	<p>増量計画に従い, DLT が発現するコホートまで最大 60 例まで登録。  登録例数: 31 例</p>
DLT の定義	<p>サイクル1に発現した Grade3 又は Grade4 の有害事象で, 担当医により治験薬との因果関係が否定されない事象。但し, Grade3 の好中球減少症を除く。Grade3 の発熱性好中球減少症と同様に Grade4 の好中球減少症は DLT として取り扱う。コホート 4A, 5A, 6A については, Grade3 又は Grade4 の好中球減少症, Grade3 の血小板減少症は DLT としない。Grade3 の発熱性好中球減少症, 5日を超えて持続する Grade4 の好中球減少症, 及び血小板数が 20,000 /mL 未満の血小板減少症は DLT として取り扱う。</p>
MTD の定義	<p>サイクル1 (投与1日目~21日目) で発現した DLT により MTD を決定する。</p>
試験薬剤	<p><u>ボルテゾミブ</u> :  3.5 mg のボルテゾミブと 35 mg のマンニトールを含む注射用凍結乾燥製剤</p> <p><u>ゲムシタピン</u> :  市販品</p>
用法・用量及び投与期間	<p><u>ボルテゾミブ</u> :  1 回投与量 : <math>1.0 \text{ mg/m}^2</math>, <math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> 又は <math>1.5 \text{ mg/m}^2</math>  (実際に投与したのは <math>1.0 \text{ mg/m}^2</math> 及び <math>1.3 \text{ mg/m}^2</math>)</p>

項目	内容																																																			
	<p>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3週サイクル</p> <p><u>ゲムシタビン</u> :</p> <p>1回投与量 : 500, 800又は1000 mg/m<sup>2</sup></p> <p>1日1回, 週1回, 2週間(1, 8日目) 静脈内投与後, 13日間休薬する3週サイクル</p> <p><u>最大投与期間</u> :</p> <p>8サイクル (ボルテゾミブ 32回投与, ゲムシタビン 16回投与)</p>																																																			
試験方法	<p>本治験ではボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup>, 1.3 mg/m<sup>2</sup>又は1.5 mg/m<sup>2</sup>とゲムシタビンを併用する6つの用量レベル(7コホート)を計画した(下表)。各コホートにそれぞれ3~6例の患者を登録し, ボルテゾミブの各用量ごとにゲムシタビンとの併用におけるMTDを決定するとした。</p> <p>MTDはサイクル1終了時点までに発現したDLTで決定した。サイクル1を完了した最初の3例でDLTが認められない場合は, 次の用量レベルへ移行した。最初の3例中1例にDLTが認められた場合は, その用量にさらに3例追加し, 6例中2例以上にDLTが認められた場合は, その用量レベルより1段階低い用量レベルをMTDとした。MTDの用量には更に10例を追加登録した。</p> <p>なお, 各用量レベルに少なくとも3例を登録し, サイクル1終了時点までの経過観察を実施した。次の用量レベルへの移行は治験責任医師とMPI社の両者の承認を必要とした。</p> <table border="1" data-bbox="459 1070 1385 1460"> <thead> <tr> <th rowspan="2">コホート</th> <th colspan="2">投与量(mg/m<sup>2</sup>)</th> <th colspan="3">登録例数</th> </tr> <tr> <th>ボルテゾミブ</th> <th>ゲムシタビン</th> <th>初回</th> <th>DLTが1/3例の場合の追加例数</th> <th>MTDとなった場合の追加例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1.0</td> <td>500</td> <td>3</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1.0</td> <td>800</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1.0</td> <td>1000</td> <td>3</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1.3</td> <td>800</td> <td>3</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4A<sup>a</sup></td> <td>1.3</td> <td>800</td> <td>3</td> <td>3</td> <td rowspan="3">10</td> </tr> <tr> <td>5A<sup>a</sup></td> <td>1.3</td> <td>1000</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>6A<sup>a</sup></td> <td>1.5</td> <td>1000</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 改訂第3版により, 3つのコホート(4A, 5A及び6A)を追加し, 補助療法を除く化学療法又は放射線療法による前治療歴の無い患者を登録可能とした。</p> <p>治験期間中, 患者は以下のスケジュールにて外来受診し, 治験薬の投与並びに規定の検査を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時 : 治験薬投与開始前14日以内</li> <li>投与期間中 : 1, 4, 8, 11日目</li> <li>サイクル終了時 : 治験薬の最終投与日から10日後</li> <li>治験終了時 : 別試験(試験番号 : M34101-029)にて治験薬の長期投与を受ける場合を除き, 最終サイクル完了から6週後</li> </ul>	コホート	投与量(mg/m <sup>2</sup> )		登録例数			ボルテゾミブ	ゲムシタビン	初回	DLTが1/3例の場合の追加例数	MTDとなった場合の追加例数	1	1.0	500	3	3		2	1.0	800	3	3	10	3	1.0	1000	3	3		4	1.3	800	3	3		4A <sup>a</sup>	1.3	800	3	3	10	5A <sup>a</sup>	1.3	1000	3	3	6A <sup>a</sup>	1.5	1000	3	3
コホート	投与量(mg/m <sup>2</sup> )		登録例数																																																	
	ボルテゾミブ	ゲムシタビン	初回	DLTが1/3例の場合の追加例数	MTDとなった場合の追加例数																																															
1	1.0	500	3	3																																																
2	1.0	800	3	3	10																																															
3	1.0	1000	3	3																																																
4	1.3	800	3	3																																																
4A <sup>a</sup>	1.3	800	3	3	10																																															
5A <sup>a</sup>	1.3	1000	3	3																																																
6A <sup>a</sup>	1.5	1000	3	3																																																
薬力学的評価	血液中 20S プロテアソーム活性阻害																																																			
薬物動態学的評価	血漿中未変化体の薬物動態パラメータ																																																			
有効性評価	腫瘍マーカー, 標的病変及び非標的病変の評価, 奏効率 (RECIST), KPS, 疾患随伴症状, CRP 及び血清 IL-6 濃度によるボルテゾミブの有効性の検討																																																			

項目	内容
安全性評価	有害事象の評価, 理学的検査, パイタルサイン, 臨床検査, 心電図, 前後及び側面の胸部 X 線及び支持療法の使用頻度
統計手法	異なるゲムシタビン用量と併用したボルテゾミブの MTD を決定することが本治験の主目的であるため, 統計解析は主に事実に基づく記述統計であった。本治験の主目的である MTD の決定は決定性 (決定論) アルゴリズムの結果より行ったので, 統計的仮説検定は本治験では計画しなかった。 ボルテゾミブとゲムシタビンの安全性評価は治験薬の投与を受けた全患者とした。MTD の評価はボルテゾミブとゲムシタビンの投与を受けた患者データで治験薬による毒性の説明可能なデータに基づいた。すなわち, それらデータはサイクル 1 の 21 日目までに安全性が評価された患者で, この期間中に他の抗癌剤による治療を受けていない患者であった。サイクル 1 完了前に DLT 以外の理由で治験を中止した患者は MTD の解析対象から除外した。各用量レベルにおける解析は, 計画した用量から減量した患者も含めた。 本治験のコース修正を目的とした中間解析は計画しなかった。
責任医師及び施設数	■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■ 3 施設
試験期間	最初の症例の組み入れ日 : 20■■年■■月■■日 最後の症例の完了日 : 20■■年■■月■■日

#### 2.7.6.2.4.2 成績

##### (1) 症例の内訳及び解析対象例

各用量レベルにおける登録状況を表 2.7.6.2.4-2 に示す。

表 2.7.6.2.4-2 各用量レベルにおける登録状況

コホート	投与量 (mg/m <sup>2</sup> )		登録例数	被験者番号
	ボルテゾミブ	ゲムシタビン		
1	1.0	500	3	014-201, 013-102, 013-104
2	1.0	800	3	014-202, 013-106, 013-107 <sup>a</sup>
3	1.0	1000	4	014-203 <sup>b</sup> , 014-204, 014-205, 013-109
3 (追加)	1.0	1000	11	014-206, 013-110, 013-111, 013-112 <sup>c</sup> , 014-207, 013-113, 014-208, 013-114, <b>013-115</b> , 014-209, <b>013-116</b>
4	1.3	800	5	<b>004-001</b> , <b>014-210</b> , 013-117 <sup>a</sup> , <b>004-002</b> , <b>013-118</b>
4A	1.3	800	5	013-119 <sup>a</sup> , 013-121, <b>013-123</b> , 004-003, <b>013-124</b>

斜体 : DLT 発現例

a : 治験期間中 MTD 評価対象例と判断したが, データベース固定後に MTD 評価不能となった

b : 有害事象によりサイクル 1 で中止となったため, 013-109 を追加登録した

c : サイクル 1 完了前に同意撤回により中止となったため, 013-116 を追加登録した

コホート 1 に登録した 3 例に用量制限毒性 (DLT) は認められず、コホート 2 へ 3 例を追加した。コホート 2 に登録した 3 例に DLT は認められず、コホート 3 へ 3 例を登録した。コホート 3 へ登録した 1 例 (被験者番号 014-203) が有害事象 (錯乱状態, 脱水, 肝性脳症及び門脈血栓症) によりサイクル 1 を完了しなかったため、MTD 評価対象例から除外となり、1 例 (被験者番号 013-109) を追加登録した。コホート 3 の 3 例 (被験者番号 014-204, 014-205, 013-109) に DLT は認められなかった。コホート 3 のサイクル 1 において DLT は認められなかったため、治験実施計画書に従いコホート 3 の投与量 (ボルテゾミブ; ゲムシタビン,  $1.0 \text{ mg/m}^2$ ;  $1000 \text{ mg/m}^2$ ) を MTD とし、更に 10 例を追加登録した。登録した 10 例中 1 例 (被験者番号 013-112) がサイクル 1 完了前に同意撤回により中止となったため、1 例 (被験者番号 013-116) を追加登録した。コホート 3 では 15 例中 2 例に DLT (被験者番号 013-115: Grade3 の白血球減少症及び血小板減少症, 被験者番号 013-116: Grade3 の血小板減少症) が認められた。

コホート 4 に登録した 3 例中 2 例で DLT (被験者番号 004-001: Grade3 の小腸閉塞, 被験者番号 014-210: Grade3 の悪心及び嘔吐) が認められた。コホート 4 に追加登録した 2 例全例に DLT (被験者番号 004-002: Grade3 の血小板減少症, 被験者番号 013-118: Grade3 の血小板減少症及び血小板数減少) が認められた。

コホート 4 に登録した DLT 評価対象例 4 例全例に DLT が発現後、治験実施計画書を改訂した (第 3 版, 改訂年月日; 20■■年■■月■■日)。DLT を発現した 4 例は過去に 1 回以上の治療歴を有しており、何例かは広範囲の放射線療法が施行されていた。これら 4 例で認められた DLT は、2 例ではこのような前治療歴が明らかな誘発因子となっており、3 例目では慢性便秘, 直腸癌に対する人工肛門及び麻薬性鎮痛薬投与による小腸閉塞と考えられた。改訂第 3 版により、3 つのコホート (4A, 5A 及び 6A) を追加し、補助療法を除く化学療法又は放射線療法による前治療歴の無い患者を登録した。

コホート 4A に登録した 3 例中 1 例に DLT (被験者番号 013-123: Grade3 の胸痛及び Grade4 の心筋梗塞) が発現した。また、追加登録した 2 例中 1 例に DLT (被験者番号 013-124: Grade3 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) が発現した。2 例の DLT 発現後登録を中止し、コホート 3 (ボルテゾミブ; ゲムシタビン,  $1.0 \text{ mg/m}^2$ ;  $1000 \text{ mg/m}^2$ ) を MTD と決定した。

解析対象例の内訳を図 2.7.6.2.4-1 に示す。1 回以上ボルテゾミブを投与した 31 例を安全性解析対象例及び有効性解析対象例とした。DLT による中断又は中止を除き、サイクル 1 においてボルテゾミブの 4 回投与及びゲムシタビンの 2 回投与を受けた 26 例を MTD 評価対象例とした。



図 2.7.6.2.4-1 解析対象例の内訳

## (2) 完了・中止状況

完了・中止状況を表 2.7.6.2.4-3 に示す。治験完了例は、サイクル 8 の投与を終了した症例と定義した。症例の 16% (5/31 例) が治験を完了し、84% (26/31 例) が治験を中止した。治験完了例の 5 例は、コホート 3 の 3 例、コホート 4A の 2 例であった。

中止理由で最も多いのは疾患進行 (PD) であり、55% (17/31 例) であった。23% (7/31 例) では有害事象により治験薬の投与を中止した。中止の主な理由が有害事象であったのは、13% (4/31 例) であった。6% (2/31 例) が患者希望により中止した。

表 2.7.6.2.4-3 完了・中止状況 (全投与例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> ), n (%)						計 : 1.3 (n=10)	計 : 1.0 (n=21)	合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)				
治療完了例 <sup>a</sup>	0	0	3 (20)	0	2 (40)	3 (14)	2 (20)	5 (16)	
治療中止例	3 (100)	3 (100)	12 (80)	5 (100)	3 (60)	18 (86)	8 (80)	26 (84)	
中止理由									
PD	3 (100)	3 (100)	9 (60)	2 (40)	0	15 (71)	2 (20)	17 (55)	
有害事象	0	0	0	2 (40)	2 (40)	0	4 (40)	4 (13)	
被験者希望	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)	
その他	0	0	2 (13)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)	3 (10)	

a : サイクル8の投与を完了した症例

### (3) 被験者背景

安全性解析対象例 31 例の被験者背景を表 2.7.6.2.4-4 に示す。58% (18/31 例) は男性であり、白人が多数であった (87%, 27/31 例)。年齢の平均値は 57 歳であり、範囲は 39~82 歳であった。ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> 群と比較し、1.3 mg/m<sup>2</sup> 群で概ね高齢であった。

登録された全例が進行性の悪性腫瘍であった。最も多かったのは、膵臓癌が (26%, 8/31 例) 及び非小細胞肺癌 (16%, 5/31 例) であった。その他の悪性腫瘍は 35% (11/31 例) であり、その内訳は転移性線維肉種、黒色腫、消化管間質腫瘍、原発性胆管癌、膨大部の癌、気管食道癌、後腹膜癌、腎癌及び胆嚢癌であった。

31 例における化学療法による前治療の内容を表 2.7.6.2.4-5 に示す。71% (22/31 例) が化学療法による前治療を受けていた。26% (8/31 例) はタキソ環類、29% (9/31 例) は白金製剤の前治療を受けていた。多くの症例は過去に 1 回又は 2 回の治療歴を有していたが、16% (5/31 例) は、3 回以上の治療歴を有していた。

31 例における放射線療法による前治療の内容を表 2.7.6.2.4-6 に示す。45% (14/31 例) の症例が放射線療法の前治療を受けていた。放射線療法の治療回数の平均値は 0.5 回 (範囲 ; 0~2 回) であった。

90% (28/31 例) の症例が治験登録前に手術を受けており、手術回数の平均値は 2.4 回 (範囲 ; 0~12 回) であった。約半数の症例 (65%) は 1~2 回の手術を受けており、26% (8/31 例) では 3 回以上の手術が行われていた。



表 2.7.6.2.4-4 被験者背景 (安全性解析対象例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	
年齢 (歳)							
N	3	3	15	5	5	21	10
平均値 (SD)	49.3 (4.04)	54.0 (13.45)	54.0 (7.78)	65.4 (10.38)	63.6 (5.18)	53.3 (8.06)	64.5 (7.79)
中央値	50.0	58.0	51.0	62.0	65	51	64
最小値, 最大値	45, 53	39, 65	42, 67	54, 82	55, 68	39, 67	54, 82
性別, n (%)							
男性	3 (100)	1 (33)	9 (60)	3 (60)	2 (40)	13 (62)	5 (50)
女性	0	2 (67)	6 (40)	2 (40)	3 (60)	8 (38)	5 (50)
人種, n (%)							
黒人	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0
白人	3 (100)	2 (67)	13 (87)	5 (100)	4 (80)	18 (86)	9 (90)
アジア系	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)
その他	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0
BSA (m <sup>2</sup> )							
N	3	3	15	5	5	21	10
平均値 (SD)	2.16 (0.42)	1.8 (0.13)	1.93 (0.23)	1.88 (0.38)	1.83 (0.29)	1.95 (0.26)	1.85 (0.32)
中央値	2.4	1.8	1.95	1.96	1.68	1.95	1.82
最小値, 最大値	1.68, 2.43	1.71, 1.97	1.53, 2.27	1.38, 2.36	1.55, 2.17	1.53, 2.43	1.38, 2.36
診断名, n (%)							
肺癌 (非小細胞)	0	0	5 (33)	0	0	5 (24)	0
肺癌 (小細胞)	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0
肺癌 (その他)	0	1 (33)	1 (7)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)
大腸癌	0	1 (33)	0	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)
直腸癌	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
膵臓癌	0	0	4 (27)	1 (20)	3 (60)	4 (19)	4 (10)
その他	2 (67)	1 (33)	5 (33)	1 (20)	2 (40)	8 (38)	3 (30)
一般状態 (Karnofsky) スコア							
N	3	3	15	5	5	21	10
平均値 (SD)	86.7 (5.77)	86.7 (5.77)	91.3 (8.34)	88 (8.37)	78 (4.47)	90 (7.75)	83 (8.23)
中央値	90	90	90	90	80	90	80
最小値, 最大値	80, 90	80, 90	80, 100	80, 100	70, 80	80, 100	70, 100

表 2.7.6.2.4-5 化学療法による前治療内容 (安全性解析対象例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )					合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	
前治療あり, n (%)	2 (67)	3 (100)	13 (87)	4 (80)	18 (86)	22 (71)
タキソール類による前治療あり, n (%)	0	1 (33)	7 (47)	0	8 (38)	8 (26)
白金製剤による前治療あり, n (%)	1 (33)	1 (33)	6 (40)	1 (20)	8 (38)	9 (29)
前治療回数, n (%)						
0	1 (33)	0	2 (13)	1 (20)	3 (14)	9 (29)
1	0	1 (33)	8 (53)	1 (20)	9 (43)	10 (32)
2	1 (33)	1 (33)	2 (13)	3 (60)	4 (19)	7 (23)
≥3	1 (33)	1 (33)	3 (20)	0	5 (24)	5 (16)
N	3	3	15	5	21	31
平均値 (SD)	1.7 (1.53)	2.0 (1.0)	1.5 (1.13)	1.4 (0.89)	0 (0)	1.3 (1.13)
中央値	2.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0
最小値, 最大値	0, 3	1, 3	0, 4	0, 2	0, 4	0, 2

表 2.7.6.2.4-6 放射線療法による前治療内容 (安全性解析対象例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )					合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	
放射線療法の前治療あり, n (%)	3 (100)	0	9 (60)	2 (40)	0	14 (45)
放射線療法回数の回数, n (%)						
0	0	3 (100)	6 (40)	3 (60)	5 (100)	17 (55)
1	2 (67)	0	8 (53)	1 (20)	0	11 (35)
2	1 (33)	0	1 (7)	1 (20)	0	3 (10)
n	3	3	15	5	5	31
平均値 (SD)	1.3 (0.58)	0.0 (0.0)	0.7 (0.62)	0.6 (0.89)	0.0 (0.0)	0.5 (0.68)
中央値	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0
最小値, 最大値	1, 2	0, 0	0, 2	0, 2	0, 0	0, 2

## (4) 有効性

## 1) 抗腫瘍効果

標的病変及び非標的病変の評価基準を表 2.7.6.2.4-7 に最良総合効果の評価基準を表 2.7.6.2.4-8 に示す。スクリーニング検査にて腫瘍部位を、測定可能病変又は測定不能病変、標的病変は非標的病変に区分した。標的病変のサイズ、非標的病変の出現又は消失について固形癌の効果判定基準 (RECIST) を使用し総合効果を判定した。

表 2.7.6.2.4-7 標的病変及び非標的病変の評価基準

区分	標的病変	非標的病変
完全奏効 (CR)	・すべての標的病変の消失	・すべての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーの正常化
部分奏効 (PR)	・標的病変の長径和の 30%以上の減少	
安定 (SD)	・PR 又は PD に合致しない	・非病的病変の残存及び (又は) 腫瘍マーカーが正常値上限を超える
進行 (PD)	・標的病変の長径和の 20%以上の増加 ・新病変の出現	・新病変の出現及び (又は) 既存の非標的病変の明らかな増悪

表 2.7.6.2.4-8 最良総合効果の評価基準

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

ITT 解析対象例 31 例の最良総合効果を表 2.7.6.2.4-9 に示す。最良総合効果は RECIST に基づき MPI 社のメディカルモニターが評価した結果、3% (1/31 例) で PR が認められた。PR 症例は非小細胞肺癌の 1 例 (20%, 1/5 例) であった。SD は 23% (7/31 例) であり、その内訳はコホート 3 の 5 例 (33%, 5/15 例)、コホート 4 の 1 例 (20%, 1/5 例) 及び 4A の 1 例 (20%, 1/5 例) であった。PD は 48% (15/31 例)、評価不能例は 26% (8/31 例) であった。

MPI 社のメディカルモニターの評価に担当医の PD の評価を加味したところ、SD は 26% (8/31 例) であり、その内訳はコホート 3 の 4 例 (27%, 4/15 例)、コホート 4 の 3 例 (60%, 3/5 例)、及びコホート 4A の 1 例 (20%, 1/5 例) であった。また、PD は 58% (18/31 例) であり、評価不能例は 13% (4/31 例) であった。

表 2.7.6.2.4-9 最良総合効果 (ITT 解析対象例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> ), n (%)						合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	
RECIST による最良効果 <sup>a</sup>							
PR	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
SD	0	0	5 (33)	1 (20)	1 (20)	5 (24)	2 (20)
PD	3 (100)	1 (33)	6 (40)	3 (60)	2 (40)	10 (48)	5 (50)
評価不能	0	2 (67)	3 (20)	1 (20)	2 (40)	5 (24)	3 (30)
RECIST による評価に担当医の評価 を加えた最良効果 <sup>b</sup>							
PR	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
SD	0	0	4 (27)	3 (60)	1 (20)	4 (19)	4 (40)
PD	3 (100)	3 (100)	9 (60)	1 (20)	2 (40)	15 (71)	3 (30)
評価不能	0	0	1 (7)	1 (20)	2 (40)	1 (5)	3 (30)

PR : 部分奏効, SD : 安定, PD : 進行

a : RECIST 基準により MPI 社のメデイカルモニターによる評価に基づく奏効率

b : RECIST 基準に基づく MPI 社のメデイカルモニターによる評価に担当医の評価を加えた奏効率

## 2) 薬物動態学的検討

ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> 群においてはゲムシタビン 500 mg/m<sup>2</sup> 併用群 2 例, ゲムシタビン 800 mg/m<sup>2</sup> 併用群 2 例及びゲムシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup> 併用群 13 例, ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群においてはゲムシタビン 800 mg/m<sup>2</sup> 併用群 4 例の計 21 例について, サイクル 1 の 1 及び 8 日目の PK を検討した。ボルテゾミブ 1.0 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群における 1 日目 (単回投与時) 並びに 8 日目 (反復投与時) における血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.4-2 に, また各投与群における薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-10 に示す。

各用量群における血漿中変化体濃度は, 速やかな分布相とそれに続く緩やかな消失相からなる二相性の低下を示した。

1 日目の AUC は 1.0 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> の各投与群においてそれぞれ 36.8 ng·hr/mL 及び 56.9 ng·hr/mL であり, また 8 日目においてはそれぞれ 81.9 ng·hr/mL 及び 118 ng·hr/mL であり, 各試験日において用量に比例した増加を示した。

ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> 群について 1 日目と 8 日目の薬物動態パラメータを比較すると, 反復投与により CL は約 50% に低下し (65.9 L/hr → 25.9 L/hr), これに伴い t<sub>1/2</sub> の延長 (5.45 時間 → 19.7 時間), AUC の増加 (36.8 ng·hr/mL → 81.9 ng·hr/mL) が認められたが, C<sub>0</sub> 及び V<sub>z</sub> には顕著な差は認められなかった。また, 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群においても同様の結果が得られた。

ボルテゾミブ及びゲムシタビンの代謝経路及び作用機序の相違に基づき, ボルテゾミブとゲムシタビ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, 本試験において副次的に評価したゲムシタビンの薬物動態成績 (未報告) も, 文献で報告されている範囲内であった。

表 2.7.6.2.4-10 ボルテゾミブ 1.0 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与時のサイクル 1 の 1 日目並びに 8 日目における薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	試験日		用量 (mg)	C <sub>0</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC(0→t) (ng·hr/mL)	AUC (ng·hr/mL)	AUC/用量 (ng·hr/mL/mg)	V <sub>z</sub> (L)	CL (L/hr)
1.0 (n=17)	1	平均値	1.93	157	5.45	30.1	36.8	19.8	441	65.9
		SD	0.246	134	4.50	15.3	18.3	11.0	230	33.0
	8	平均値	1.93	126	19.7	54.0	81.9	43.6	663	25.9
		SD	0.247	87.6	11.6	14.6	25.7	16.3	338	8.82
1.3 (n=4)	1	平均値	2.58	173	9.06	48.2	56.9	21.5	614	49.0
		SD	0.446	218	6.03	19.0	19.9	5.06	395	12.9
	8	平均値	2.58	85.2	16.6	81.0	118	47.5	497	28.2
		SD	0.446	28.9	7.94	34.2	47.8	20.7	75.3	21.8

a: 血漿中未変化体濃度推移における分布相の回帰直線の傾きから算出される 0 時点での推定値

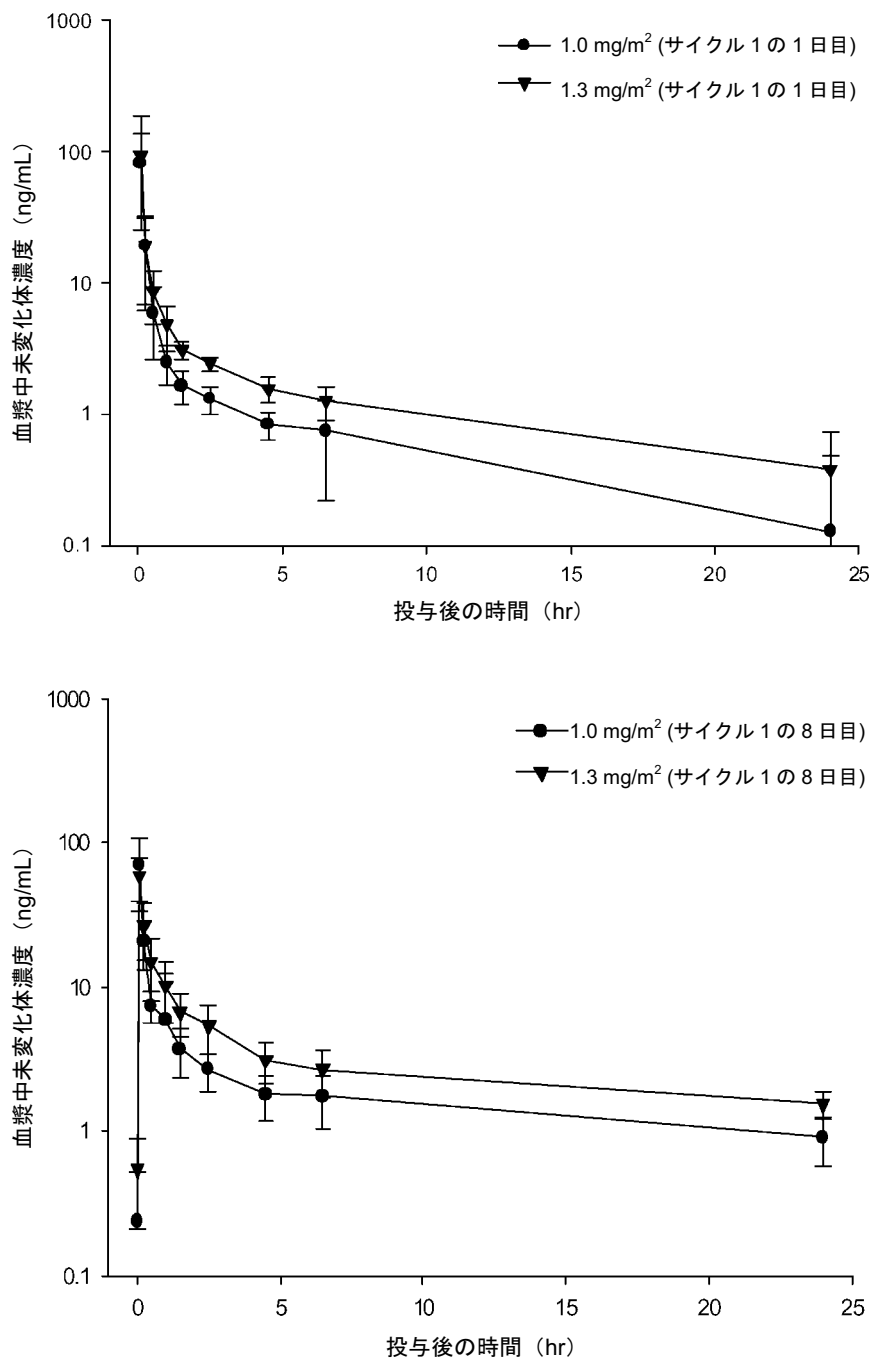


図 2.7.6.2.4-2 ボルテゾミブ 1.0 (N=17) 及び 1.3 (N=4) mg/m<sup>2</sup> 投与時のサイクル 1 の 1 日目 (上) 並びに 8 日目 (下) における血漿中未変化体濃度推移 (平均値±SD)

### 3) 薬力学的検討

サイクル 1 及び 2 において、各 1 及び 4 日目のボルテゾミブ投与前と投与 1 時間後に採血を行った 28 例を PD 評価例とした。

各評価時期における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T) 阻害率を表 2.7.6.2.4-11 に示す。また各評価時期における投与前と投与 1 時間後の血液中 20S プロテアソーム活性阻害率を図 2.7.6.2.4-3 及び図 2.7.6.2.4-4 に示す。

血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は、サイクルや用量にかかわらず、投与前よりも投与 1 時間後の値が高く、平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率には用量依存的な増加が見られた。また、各投与群における血液中 20S プロテアソーム活性阻害率に大きな違いがないことより、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。

表 2.7.6.2.4-11 各評価時期における平均 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率 (% , 平均値)

コホート	ボルテゾミブ / ゲムシタピンの用量 (mg/m <sup>2</sup> )	サイクル 1			サイクル 2		
		1 日目	4 日目	1 日目	4 日目		
		投与 1 時間後	投与前	投与 1 時間後	投与前	投与 1 時間後	
1	1.0/500	48.5	21.7	56.3	57.7	24.5	62.2
2	1.0/800	50.2	9.3	60.2	65.5	33.6	69.7
3	1.0/1000	54.7	13.4	63.6	65.8	32.2	72.0
4	1.3/800	63.1	18.2	66.8	65.9	18.8	75.8
4A	1.3/800	63.5	19.8	69.8	82.7	25.9	74.1

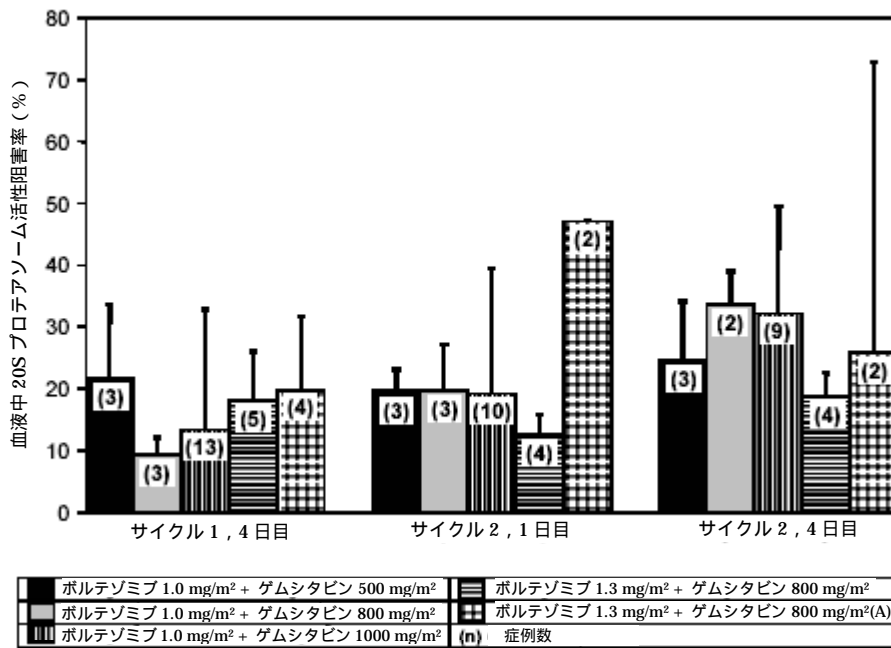


図 2.7.6.2.4-3 各評価時期における投与前の血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率 (% , 平均値+SD)

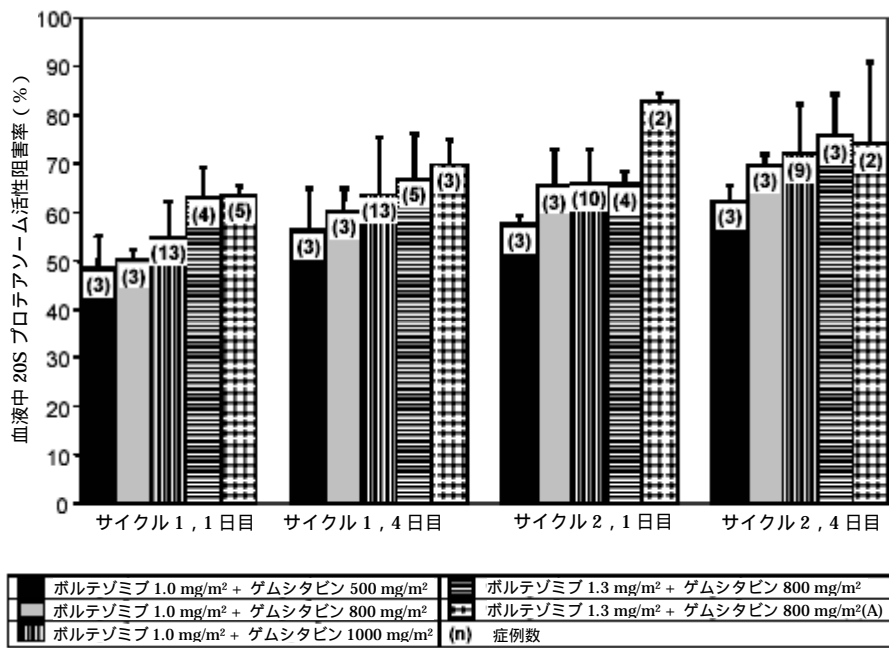


図 2.7.6.2.4-4 各評価時期における投与 1 時間後の血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率 (% , 平均値+SD)



## (5) 安全性

### 1) 曝露の状況

安全性解析対象例 31 例の各サイクルにおける投与状況の一覧を表 2.7.6.2.4-12 に、完了サイクル数及び治療期間の一覧を表 2.7.6.2.4-13 に示す。87% (27/31 例) で少なくとも 1 サイクルを完了した。1 サイクルも完了しなかった 4 例における理由は、PD が 1 例 (被験者番号 014-203)、有害事象が 1 例 (被験者番号 013-119) 及び被験者希望が 1 例 (被験者番号 013-124) であり、残りの 1 例 (被験者番号 013-118) では 8 サイクルすべてにおいて 2 回しかボルテゾミブの投与を受けておらず、1 サイクルも完了しなかったためである。

PD により治験を中止したのは 55% (17/31 例) であった。2 サイクル又はそれ以下の投与であったのは 61% (19/31 例) であった。1.0 mg/m<sup>2</sup> 群及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群における完了サイクル数の平均値は 3 サイクル未満 (範囲 : 0~9 サイクル) であった。

1.0 mg/m<sup>2</sup> 群の 90% (19/21 例) で 2 サイクル以上の投与を受けた。サイクル投与例の割合はサイクル 3 以降で著しく減少し、サイクル 4 では 38%、サイクル 5~8 では 19~24% であった。これは、サイクル 3 の抗腫瘍効果の評価後に進行が認められた症例数を反映したものである。1.3 mg/m<sup>2</sup> 群 10 例のサイクル 4 及びサイクル 5~8 におけるボルテゾミブ投与例の割合は、1.0 mg/m<sup>2</sup> 群より若干高かった (それぞれ 50% 及び 30~40%)。治療期間は 1.0 mg/m<sup>2</sup> 群 (平均治療期間 ; 66.2 日, 範囲 ; 4~190 日) と 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群 (平均治療期間 ; 75.0 日, 範囲 ; 1~182 日) では同程度であった。

安全性解析対象例 31 例におけるボルテゾミブの投与状況の一覧を表 2.7.6.2.4-14 に、ゲムシタビンの投与状況の一覧を表 2.7.6.2.4-15 に示す。1.0 mg/m<sup>2</sup> 群の 21 例におけるボルテゾミブ総投与量の平均値は 23.29 mg であり、範囲は 4.0~63.0 mg であった。1.3 mg/m<sup>2</sup> 群の 10 例においては 26.89 mg (範囲 ; 2.1~79.0 mg) であり、1.0 mg/m<sup>2</sup> 群と比べやや高かった。

1.0 mg/m<sup>2</sup> 群における総投与回数の平均値は 13.3 回 (範囲 ; 2~36 回) であった。1.3 mg/m<sup>2</sup> 群における総投与回数も同様であった (12.7 回, 範囲 ; 1~30 回)。

ゲムシタビンの総投与量の平均値は 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群 (9019.2 mg, 範囲 ; 1304~26375 mg) と比較し 1.0 mg/m<sup>2</sup> 群 (11152.8 mg, 範囲 ; 2010~31500 mg) が高かった。

ゲムシタビンの総投与回数の平均値は 1.0 mg/m<sup>2</sup> 群 (7.0 回, 範囲 ; 1~19 回) と 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群 (6.9 回, 範囲 ; 1~16 回) で同程度であった。

表 2.7.6.2.4-12 各サイクルにおける投与状況の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

項目	サイクル							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ボルテゾミブ投与例 <sup>a</sup> , n (%)	31 (100)	25 (81)	15 (48)	13 (42)	9 (29)	8 (26)	7 (23)	7 (23)
サイクル完了例 <sup>b</sup> , n (%)	27 (87)	21 (68)	12 (39)	11 (35)	8 (26)	6 (19)	6 (19)	6 (19)
1回以上体薬した症例 <sup>c</sup> , n (%)	11 (35)	6 (19)	4 (13)	5 (16)	1 (3)	4 (13)	3 (10)	3 (10)
1回以上減量した症例, n (%)	6 (19)	5 (16)	5 (16)	3 (10)	1 (3)	1 (3)	0	0
当該サイクルにおいてボルテゾミブの投与が最後までなかった症例, n (%)	6 (19)	10 (32)	2 (6)	4 (13)	1 (3)	1 (3)	0	6 (19)

a : サイクル中1回以上のボルテゾミブ投与が行われた症例数

b : 4回中3回以上のボルテゾミブ投与, 2回中1回以上のゲムシタビン投与が行われた場合, サイクル完了とした

c : ボルテゾミブの投与が3回以下及び(又は)ゲムシタビンの投与が1回以下であった症例数。ボルテゾミブ又はゲムシタビン投与を1回以上受けた症例も含む。

表 2.7.6.2.4-13 完了サイクル数及び治療期間の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタビン (mg/m <sup>2</sup> )							
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	計 : 1.3 (n=10)	合計 (n=31)
1 サイクル以上完了例数 <sup>a</sup>	3 (100)	3 (100)	14 (93)	4 (80)	3 (60)	20 (95)	7 (70)	27 (87)
完了サイクル数 <sup>a</sup> , n (%)								
0	0	0	1 (7)	1 (20)	2 (40)	1 (5)	3 (30)	4 (13)
1	0	1 (33)	1 (7)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
2	3 (100)	2 (67)	5 (33)	1 (20)	0	10 (48)	1 (10)	11 (35)
≥3	0	0	8 (53)	2 (40)	2 (40)	8 (38)	4 (40)	12 (39)
投与期間 (日) <sup>b</sup>								
N	3	3	15	5	5	21	10	31
平均値 (SD)	32.0 (0)	36.0 (6.93)	79.1 (61.60)	76.6 (57.60)	73.4 (94.67)	66.2 (55.66)	75.0 (73.90)	69.1 (61.0)
中央値	32.0	32.0	73.0	84.0	8.0	32.0	58.0	32.0
最小値, 最大値	32, 32	32, 44	4, 190	8, 151	1, 182	4, 190	1, 182	1, 190

a : 4回中3回以上のボルテゾミブ投与, 2回中1回以上のゲムシタビン投与が行われた場合, サイクル完了とした

b : ボルテゾミブ初回投与から最終投与までの日数

表 2.7.6.2.4-14 ボルテゾミブの投与状況の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

項目	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )					合計 (n=31)		
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)		計 : 1.3 (n=10)	
ボルテゾミブの総投与回数								
N	3	3	15	5	5	21	10	31
平均値 (SD)	8.0 (0)	7.3 (0.58)	15.5 (10.81)	12.4 (7.09)	13.0 (15.08)	13.3 (9.75)	12.7 (11.12)	13.1 (10.03)
中央値	8.0	7.0	14.0	16.0	3.0	8.0	11.5	8.0
最小値, 最大値	8, 8	7, 8	2, 36	3, 20	1, 30	2, 36	1, 30	1, 36
ボルテゾミブの総投与量 (mg/m <sup>2</sup> )								
N	3	3	15	5	4	21	9	30
平均値 (SD)	7.96 (0.18)	7.14 (0.60)	14.23 (10.03)	12.47 (6.65)	19.20 (19.28)	12.32 (8.95)	15.46 (13.19)	13.27 (10.27)
中央値	7.88	6.85	11.50	13.25	19.06	8.03	13.25	8.09
最小値, 最大値	7.84, 8.16	6.73, 7.82	1.96, 32.40	3.95, 20.26	1.25, 37.44	1.96, 32.4	1.25, 37.44	1.25, 37.44
ボルテゾミブの総投与量 (mg)								
N	3	3	15	5	5	21	10	31
平均値 (SD)	17.16 (2.92)	12.98 (1.26)	26.60 (17.05)	24.46 (15.79)	29.32 (34.74)	23.29 (15.31)	26.89 (25.57)	24.46 (18.85)
中央値	18.68	13.41	25.34	21.30	8.46	18.02	18.35	18.02
最小値, 最大値	13.8, 19.0	11.6, 14.0	4.0, 63.0	5.5, 45.4	2.1, 79.0	4.0, 63.0	2.1, 79.0	2.1, 79



## 2) 有害事象

有害事象は、治験薬投与開始から最終来院時又は投与終了後 52 日以内に認められたすべての有害事象、発現日にかかわらず担当医により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象、並びに、投与開始前から存在した事象で治験薬投与後に悪化傾向となった事象と定義した。なお、発現した有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.6.2.4-16 に示した 4 段階で評価し、「関連なし」及び「多分なし」と判断された事象を除き、副作用とした。

表 2.7.6.2.4-16 因果関係の評価及び副作用の定義

因果関係の評価	治験薬との関連性
関連なし	関連なし
多分なし	
可能性小	関連性が否定できない（副作用）
可能性大	

### ① 有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.4-17 に示す。31 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）が 1 件以上認められた症例の割合は 90%（28/31 例）であった。

表 2.7.6.2.4-17 有害事象の発現状況（安全性解析対象例, N=31）

項目	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )						計 : 1.0 (n=21)	計 : 1.3 (n=10)	合計 (n=31)
	コホート 1 (n=3)	コホート 2 (n=3)	コホート 3 (n=15)	コホート 4 (n=5)	コホート 4A (n=5)				
有害事象発現例 n (%)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	5 (100)	5 (100)	21 (100)	10 (100)	31 (100)	
副作用発現例 n (%)	3 (100)	3 (100)	13 (87)	5 (100)	4 (80)	19 (90)	9 (90)	28 (90)	

### ② 死亡例

治験薬最終投与後 52 日以内に発現した有害事象により死亡した症例が 1 例認められた。本症例（被験者番号 013-102）は、ボルテゾミブ最終投与後 43 日目に発現した呼吸不全により最終投与後 58 日目に死亡した。死亡とボルテゾミブとの関連性は担当医により否定された。

### ③ 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-18 に示す。投与期間中及び最終投与後 52 日以内に 31 例中 18 例（58%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現率に用量反応関係が認められた。重篤な有害事象の発現頻度は、コホート 1、コホート 2、コホート 3、コホート 4 及びコホート 4A でそれぞれ、33%、33%、53%、80%及び 80%であった。

10% (3/31 例) に治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象が 1 件以上認められた。Grade4 の重篤な有害事象が 6 例 (6 件) に発現し、肺塞栓症が 2 例、呼吸不全、心嚢液貯留、肝機能検査値異常及び心筋梗塞が各 1 例に認められた。これらの事象は致命的なものではなかった。

表 2.7.6.2.4-18 重篤な有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

コホート	投与量 (ボルテゾミブ/ ゲムシタール, mg/m <sup>2</sup> )	被験者 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	発現時期 (Cycle / Day)	Grade	因果関係	ボルテゾミブ の処置	転帰
1	1.0 / 500	013-102	呼吸不全	EOT	4	関連なし	無し	死亡
2	1.0 / 800	013-107	失神	EOT	3	関連なし	無し	回復
			脱水	EOT	3	関連なし	無し	回復
3	1.0 / 1000	013-113	肺塞栓症	C2 / D8	4	関連なし	休薬	回復
		013-114	菌血症	EOT	3	関連なし	無し	回復
			高ビリルビン血症	EOT	3	関連なし	無し	未回復
			ステント閉塞	EOT	3	関連なし	無し	回復
		013-116	十二指腸炎	EOT	3	関連なし	無し	回復
		014-203	静脈血栓症	EOT	3	多分なし	中止	未回復
			敗血症	EOT	3	多分なし	無し	回復
		014-204	腹水	EOT	3	関連なし	無し	回復
		014-205	転移部痛	EOT	3	関連なし	無し	回復
		014-206	心嚢液貯留	EOT	4	関連なし	無し	未回復
			深部静脈血栓症	EOT	3	関連なし	無し	回復
			上室性頻脈	EOT	3	関連なし	無し	回復
		014-209	蜂巣炎	EOT	3	関連なし	無し	回復
			喀血	EOT	3	関連なし	無し	回復
4	1.3 / 800	004-001	小腸閉塞	C1 / D11	3	可能性小	休薬	回復
			糞腫	C3 / D1	2	可能性小	休薬	回復
			腸球菌感染	EOT	3	関連なし	無し	回復
			イレウス	EOT	2	多分なし	無し	回復
		004-002	発熱性好中球減少症	EOT	2	関連なし	無し	回復
			脱水	EOT	2	関連なし	無し	回復
		013-117	肺塞栓症	C1 / D8	4	関連なし	休薬	回復
		013-118	細菌感染	EOT	3	関連なし	無し	回復
			深部静脈血栓症	C8 / D1	3	関連なし	無し	回復
4A	1.3 / 800	004-003	発熱	C3 / D11	3	多分なし	休薬	回復
			狭心症	C3 / D11	1	多分なし	休薬	回復
			肺炎	C6 / D11	2	多分なし	無し	回復
			胸水	C7 / D11	3	多分なし	無し	回復
			心嚢液貯留	C7 / D11	2	多分なし	無し	回復
			胸痛	C7 / D11	2	多分なし	無し	回復
		013-119	発熱	C1 / D1	3	多分なし	無し	回復
			過敏症	C1 / D1	2	多分なし	中止	回復
		013-121	肝機能検査値異常	C1 / D11	4	多分なし	無し	回復
			ステント閉塞	C1 / D11	3	多分なし	無し	回復
			血小板減少症	C1 / D11	2	可能性大	無し	回復
		013-123	心筋梗塞	EOT	4	可能性小	中止	回復
			深部静脈血栓症	EOT	3	関連なし	無し	未回復

EOT : End of Treatment

#### ④ Grade3 又は Grade4 の有害事象

Grade3以上の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-19に示す。77% (24/31例)に少なくとも1件のGrade3以上の有害事象が発現した。1.0 mg/m<sup>2</sup>群では67% (14/21例), 1.3 mg/m<sup>2</sup>群では全例 (100%, 10/10例)にGrade3以上の有害事象が認められた。最もよく認められたのは、好中球減少症 (29%, 9/31例)であった。

Grade3以上の治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (副作用) の一覧を表 2.7.6.2.4-20に示す。52% (16/31例)に少なくとも1件が認められた。1.0 mg/m<sup>2</sup>群では33% (7/21例), 1.3 mg/m<sup>2</sup>群では90% (9/10例)であった。治験薬と因果関係が否定されないGrade3以上の有害事象で最もよく認められたのは好中球減少症 (19%, 6/31例,)であり, 1.0 mg/m<sup>2</sup>群では10% (2/21例), 1.3 mg/m<sup>2</sup>群では40% (4/10例)であった。

表 2.7.6.2.4-19 Grade3 以上の有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
Grade3 以上の有害事象 発現例数, n (%)	1 (33)	2 (67)	11 (73)	5 (100)	5 (100)	14 (67)	10 (100)	24 (77)
胃腸障害	0	0	2 (13)	4 (80)	2 (40)	2 (10)	6 (60)	8 (26)
悪心	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
下痢	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 (6)
十二指腸炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
小腸閉塞	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
上腹部痛	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 (6)
腹水	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)
腹痛	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 (6)
便秘	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 (6)
嘔吐	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (20)	2 (40)	0	3 (14)	2 (20)	5 (16)
クレブシエラ感染	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
菌血症	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
細菌感染	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
腸球菌感染	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
敗血症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
蜂巣炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
肝胆道系障害	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
高ビリルビン血症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
胆管狭窄	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
筋痛	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (33)	4 (27)	2 (40)	2 (40)	5 (24)	4 (40)	9 (29)
血小板減少症	0	0	3 (20)	2 (40)	1 (20)	3 (14)	3 (30)	6 (19)
好中球減少症	0	1 (33)	4 (27)	2 (40)	2 (40)	5 (24)	4 (40)	9 (29)
白血球減少症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
貧血	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)



MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
血管障害	0	0	2 (13)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
深部静脈血栓症	0	0	1 (7)	1 (20)	1 (20)	1 (5)	2 (20)	3 (10)
静脈血栓症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (33)	0	4 (27)	1 (20)	1 (20)	5 (24)	2 (20)	7 (23)
咳嗽	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
胸水	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
呼吸困難	0	0	3 (20)	0	0	3 (14)	0	3 (10)
呼吸不全	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
肺塞栓症	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
咯血	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
ステント閉塞	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
心臓障害	1 (33)	1 (33)	1 (7)	0	1 (20)	3 (14)	1 (10)	4 (13)
上室性頻脈	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
心室性期外収縮	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
心嚢液貯留	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
頻脈	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
神経系障害	0	1 (33)	1 (7)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)	3 (10)
肝性脳症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
傾眠	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
失神	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
嗜眠	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
痙攣	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
全身障害および投与局所様態	1 (33)	0	4 (27)	1 (20)	3 (60)	5 (24)	4 (40)	9 (29)
胸痛	1 (33)	0	1 (7)	0	1 (20)	2 (10)	1 (10)	3 (10)
発熱	0	0	0	0	2 (40)	0	2 (20)	2 (6)
疲労	0	0	2 (13)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)	3 (10)
末梢性浮腫	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
無力症	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
代謝および栄養障害	1 (33)	1 (33)	1 (7)	2 (40)	1 (20)	3 (14)	3 (30)	6 (19)
高カルシウム血症	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
食欲不振	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
脱水	0	1 (33)	1 (7)	2 (40)	0	2 (10)	2 (20)	4 (13)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリープを含む)	0	1 (33)	2 (13)	0	0	3 (14)	0	3 (10)
転移部痛	0	1 (33)	2 (13)	0	0	3 (14)	0	3 (10)
臨床検査	0	0	1 (7)	1 (20)	3 (60)	1 (5)	4 (40)	5 (16)
アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>*</sup> 増加	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
アミノ・アミノトランスフェラーゼ <sup>*</sup> 増加	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
血小板数減少	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
体重減少	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)

表 2.7.6.2.4-20 Grade3 以上の治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (副作用) の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
Grade3 以上の副作用 発現例数, n (%)	1 (33)	0	6 (40)	5 (100)	4 (80)	7 (33)	9 (90)	16 (52)
胃腸障害	0	0	1 (7)	4 (80)	1 (20)	1 (5)	5 (50)	6 (19)
悪心	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
下痢	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
小腸閉塞	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
上腹部痛	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
腹痛	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
嘔吐	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
筋痛	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (13)	2 (40)	2 (40)	2 (10)	4 (40)	6 (19)
血小板減少症	0	0	2 (13)	2 (40)	1 (20)	2 (10)	3 (30)	5 (16)
好中球減少症	0	0	2 (13)	2 (40)	2 (40)	2 (10)	4 (40)	6 (19)
白血球減少症	0	1 (7)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
血管障害	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
心臓障害	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
神経系障害	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (13)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
胸痛	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
疲労	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)
末梢性浮腫	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
代謝および栄養障害	1 (33)	0	0	1 (20)	1 (20)	1 (5)	2 (20)	3 (10)
高カルシウム血症	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
食欲不振	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
脱水	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
臨床検査	0	0	1 (7)	1 (20)	2 (40)	1 (5)	3 (30)	4 (13)
アスパラギン酸アミノトラン	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
スフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
アラニン・アミノトランスフェ	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
ラーゼ増加	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
血小板数減少	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)

Grade4 の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-21 に示す。29% (9/31 例) に 1 件以上の Grade4 の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定されない Grade4 の有害事象は、好中球減少症、血小板減少症及び心筋梗塞であった。

表 2.7.6.2.4-21 Grade4 の有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

コホート	投与量(ボルテゾミブ/ ゲムシタビン, mg/m <sup>2</sup> )	被験者 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	発現時期 (Cycle / Day)	因果関係	転帰
1	1.0 / 500	013-102	呼吸不全	EOT	関連なし	死亡
2	1.0 / 800	013-107	心室性期外収縮	EOT	多分なし	回復
3	1.0 / 1000	013-113	肺塞栓症	C2 / D8	関連なし	回復
		013-115	好中球減少症	C2 / D8	可能性小	回復
		014-206	心嚢液貯留	EOT	関連なし	未回復
4	1.3 / 800	013-117	肺塞栓症	C1 / D8	関連なし	回復
4A	1.3 / 800	004-003	血小板減少症	C7 / D11	可能性大	回復
		013-121	肝機能検査値異常	C1 / 11	多分なし	回復
		013-123	心筋梗塞	EOT	可能性小	回復

EOT : End of Treatment

#### ⑤ 投与中止を要する有害事象

投与中止を要する有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-22 に示す。23% (7/31 例) が有害事象によりボルテゾミブの投与を中止した。57% (4/7 例) は 1.3 / 800 mg/m<sup>2</sup> 群であった。

表 2.7.6.2.4-22 投与中止を要する有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

コホート	投与量 (ボルテゾミブ/ ゲムシタビン, mg/m <sup>2</sup> )	被験者 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	発現時期 (Cycle / Day)	Grade	重篤度	因果関係	転帰
2	1.0 / 800	014-202	胸膜痛	C2 / D4	1	非重篤	関連なし	死亡
3	1.0 / 1000	014-203	錯乱状態	EOT	2	非重篤	多分なし	未回復
			脱水	EOT	3	非重篤	多分なし	回復
			肝性脳症	EOT	3	非重篤	多分なし	未回復
			静脈血栓症	EOT	3	重篤	多分なし	未回復
		014-209	腹痛	EOT	2	非重篤	関連なし	未回復
4	1.3 / 800	004-001	末梢性感覚ニューロパシー	EOT	3	非重篤	可能性小	未回復
			疲労	C4 / D11	2	非重篤	可能性小	未回復
		014-210	悪心	C1 / D4	3	非重篤	可能性大	回復
			下痢	C1 / D4	3	非重篤	多分なし	回復
			嘔吐	C1 / D4	3	非重篤	可能性大	回復
4A	1.3 / 800	013-119	過敏症	C1 / D1	2	重篤	多分なし	回復
		013-123	心筋梗塞	EOT	4	重篤	可能性小	回復

EOT : End of Treatment

## ⑥ 用量制限毒性 (DLT)

DLT の発現状況を表 2.7.6.2.4-23 に示す。

表 2.7.6.2.4-23 DLT の発現状況

コホート	投与量(ボルテゾミブ/ ゲムシタビン, mg/m <sup>2</sup> )	被験者 番号	有害事象名 (MedDRA PT)	発現時期 (Cycle / Day)	Grade	因果関係
3	1.0 / 1000	013-115	白血球減少症	C1 / D8	3	可能性大
			血小板減少症	C1 / D11	3	可能性小
		013-116	血小板減少症	C1 / D11	3	可能性小
4	1.3 / 800	004-001	小腸閉塞	C1 / D11	3	可能性小
		004-002	血小板減少症	C1 / D11	3	可能性小
		013-118	血小板数減少	C1 / D8	3	可能性小
			血小板減少症	C1 / D11	3	可能性小
		014-210	悪心	C1 / D4	3	可能性大
	嘔吐	C1 / D4	3	可能性大		
4A	1.3 / 800	013-123	胸痛	EOT	3	可能性小
			心筋梗塞	EOT	4	可能性小
		013-124	アラニン・アミノトランスフェラーゼ <sup>a</sup> 増加	EOT	3	可能性小
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>b</sup> 増加	EOT	3	可能性小

EOT : End of Treatment

MTD 評価対象例は 26 例であった。31% (8/26 例) で 1 件以上の DLT が発現し、その内訳はコホート 3 (追加) の 20% (2/10 例)、コホート 4 の 100% (4/4 例) 及びコホート 4A の 50% (2/4 例) であった。主な DLT は、Grade3 の血小板減少症 (4 例) であった。その他の DLT は各 1 例で認められた。

## ⑦ 個々の有害事象発現状況

有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-24 に示す。全 31 例において最も高頻度 (50%以上) に認められた有害事象は、悪心及び疲労 (各 74%, 23/31 例)、便秘及び嘔吐 (各 55%, 17/31 例) であった。全 31 例に比較的高頻度 (30%以上) に認められた有害事象は、発熱 (39%, 12/31 例)、呼吸困難 (35%, 11/31 例)、下痢、腹痛、好中球減少症及び浮動性めまい (各 32%, 10/31 例) であった。

治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (副作用) の一覧を表 2.7.6.2.4-25 に示す。90% (28/31 例) に 1 件以上の副作用が発現した。高頻度に認められた事象は、悪心 (65%, 20/31 例)、疲労 (55%, 17/31 例)、便秘 (42%, 13/31 例)、嘔吐 (35%, 11/31 例)、血小板減少症 (26%, 8/31 例)、好中球減少症及び発熱 (各 23%, 7/31 例) であった。

表 2.7.6.2.4-24 有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )							合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	計 : 1.3 (n=10)	
有害事象発現例数, n (%)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	5 (100)	5 (100)	21 (100)	10 (100)	31 (100)
胃腸障害	2 (67)	3 (100)	14 (93)	5 (100)	5 (100)	19 (90)	10 (100)	29 (94)
イレウス	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
レッチング	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
悪心	2 (67)	2 (67)	12 (80)	4 (80)	3 (60)	16 (76)	7 (70)	23 (74)
異常便	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
下痢	1 (33)	0	6 (40)	2 (40)	1 (20)	7 (33)	3 (30)	10 (32)
鼓腸	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
口腔内痛	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
口内炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
口内乾燥	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
痔核	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
十二指腸炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
小腸閉塞	1 (33)	0	0	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)
消化不良	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
上腹部痛	0	0	1 (7)	1 (20)	2 (40)	1 (5)	3 (30)	4 (13)
心窩部不快感	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
直腸出血	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
腹水	0	0	2 (13)	2 (40)	0	2 (10)	2 (20)	4 (13)
腹痛	0	1 (33)	3 (20)	3 (60)	3 (60)	4 (19)	6 (60)	10 (32)
腹部硬直	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
腹部膨満	0	0	1 (7)	1 (20)	1 (20)	1 (5)	2 (20)	3 (10)
糞腫	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
便秘	0	2 (67)	9 (60)	3 (60)	3 (60)	11 (52)	6 (60)	17 (55)
嘔吐	2 (67)	2 (67)	7 (47)	3 (60)	3 (60)	11 (52)	6 (60)	17 (55)
感染症および寄生虫症	1 (33)	1 (33)	7 (47)	4 (80)	3 (60)	9 (43)	7 (70)	16 (52)
クレーブシエラ感染	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
菌血症	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
細菌感染	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
耳感染	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
上気道感染	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
真菌性皮疹	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
大腸菌感染	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
腸球菌感染	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
尿路感染	0	0	0	2 (40)	0	0	2 (20)	2 (6)
敗血症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
肺炎	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
麦粒腫	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
皮膚感染	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
蜂巣炎	1 (33)	0	1 (7)	0	1 (20)	2 (10)	1 (10)	3 (10)
肝胆道系障害	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
高ビリルビン血症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
胆管狭窄	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
眼障害	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
結膜炎	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (100)	1 (33)	8 (53)	3 (60)	4 (80)	12 (57)	7 (70)	19 (61)
関節炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
関節腫脹	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
関節痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
胸壁痛	1 (33)	0	0	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
筋骨格硬直	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
筋痛	0	1 (33)	2 (13)	2 (40)	0	3 (14)	2 (20)	5 (16)
筋力低下	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
筋痙縮	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 (6)
肩部痛	0	0	2 (13)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
四肢痛	1 (33)	0	0	2 (40)	0	1 (5)	2 (20)	3 (10)
側腹部痛	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
背部痛	1 (33)	0	4 (27)	1 (20)	1 (20)	5 (24)	2 (20)	7 (23)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	
血液およびリンパ系障害	1 (33)	2 (67)	7 (47)	4 (80)	2 (40)	10 (48)	6 (60)
血小板減少症	0	0	4 (27)	3 (60)	2 (40)	4 (19)	5 (50)
好中球減少症	0	1 (33)	5 (33)	2 (40)	2 (40)	6 (29)	4 (40)
白血球減少症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
貧血	1 (33)	1 (33)	3 (20)	2 (40)	0	5 (24)	2 (20)
血管障害	2 (67)	0	5 (33)	1 (20)	3 (60)	7 (33)	4 (40)
ほてり	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)
起立性低血圧	1 (33)	0	0	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)
四肢動脈血栓症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
深部静脈血栓症	0	0	1 (7)	1 (20)	1 (20)	1 (5)	2 (20)
静脈血栓症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
創傷出血	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
低血圧	1 (33)	0	2 (13)	0	2 (40)	3 (14)	2 (20)
末梢冷感	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100)	1 (33)	11 (73)	2 (40)	4 (80)	15 (71)	6 (60)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)
咽喉頭疼痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
咳嗽	3 (100)	0	2 (13)	0	1 (20)	5 (24)	1 (10)
胸水	2 (67)	0	1 (7)	0	2 (40)	3 (14)	2 (20)
胸膜痛	1 (33)	1 (33)	1 (7)	0	0	3 (14)	0
呼吸困難	1 (33)	0	7 (47)	0	3 (60)	8 (38)	3 (30)
呼吸困難増悪	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0
呼吸不全	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0
後鼻漏	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
肺塞栓症	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)
発声障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
鼻閉	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0
労作性呼吸困難	1 (33)	0	3 (20)	2 (40)	1 (20)	4 (19)	3 (30)
咯血	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0
嚥下性肺炎	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0



MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						計 : 1.0 (n=21)	計 : 1.3 (n=10)	合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)			
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33)	2 (13)	1 (20)	2 (40)	3 (14)	3 (30)	6 (19)	
ステント閉塞	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)	
開放創	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
交通事故	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
挫傷	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)	
転倒	0	1 (33)	0	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)	
心臓障害	1 (33)	1 (33)	3 (20)	0	2 (40)	5 (24)	2 (20)	7 (23)	
狭心症	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)	
上室性頻脈	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)	
心室性期外収縮	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)	
心嚢液貯留	1 (33)	1 (33)	1 (7)	0	1 (20)	3 (14)	1 (10)	4 (13)	
頻脈	1 (33)	0	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)	
神経系障害	3 (100)	2 (67)	12 (80)	2 (40)	1 (20)	17 (81)	3 (30)	20 (65)	
感覚減退	0	0	6 (40)	0	0	6 (29)	0	6 (19)	
肝性脳症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
傾眠	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)	
構語障害	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
錯覚	1 (33)	0	2 (13)	1 (20)	0	3 (14)	1 (10)	4 (13)	
三叉神経痛	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)	
失神	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
振戦	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)	
神経毒性	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
頭痛	1 (33)	1 (33)	3 (20)	1 (20)	0	5 (24)	1 (10)	6 (19)	
脳症	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
浮動性めまい	0	2 (67)	6 (40)	1 (20)	1 (20)	8 (38)	2 (20)	10 (32)	
末梢性ニューロパシー	1 (33)	0	2 (13)	0	0	3 (14)	0	3 (10)	
末梢性運動ニューロパシー	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)	
味覚異常	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)	
嗜眠	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)	

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						計 : 1.3 (n=10)	合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		
痙攣	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
腎および尿路障害	0	1 (33)	1 (7)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
尿閉	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
尿流量減少	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
排尿困難	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
排尿躊躇	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
乏尿	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
精神障害	0	3 (100)	8 (53)	1 (20)	0	11 (52)	1 (10)	12 (39)
うつ病	0	2 (67)	2 (13)	0	0	4 (19)	0	4 (13)
錯乱状態	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
失見当識	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
精神状態変化	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
不安	0	0	2 (13)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)	3 (10)
不眠症	0	1 (33)	4 (27)	1 (20)	0	5 (24)	1 (10)	6 (19)
抑うつ気分	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
全身障害および投与局所状態	3 (100)	3 (100)	14 (93)	5 (100)	5 (100)	20 (95)	10 (100)	30 (97)
インフルエンザ様疾患	3 (100)	1 (33)	4 (27)	0	0	8 (38)	0	8 (26)
カテーテル合併症	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
カテーテル留置部位そう痒感	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
レッドマン症候群	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
悪寒	0	1 (33)	4 (27)	1 (20)	0	5 (24)	1 (10)	6 (19)
圧迫感	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
異常感	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
胸痛	1 (33)	1 (33)	3 (20)	0	2 (40)	5 (24)	2 (20)	7 (23)
胸部不快感	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
発熱	2 (67)	1 (33)	5 (33)	0	4 (80)	8 (38)	4 (40)	12 (39)
疲労	3 (100)	2 (67)	10 (67)	5 (100)	3 (60)	15 (71)	8 (80)	23 (74)
浮腫	0	0	2 (13)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
末梢性浮腫	1 (33)	0	4 (27)	2 (40)	1 (20)	5 (24)	3 (30)	8 (26)
無力症	0	1 (33)	3 (20)	1 (20)	1 (20)	4 (19)	2 (20)	6 (19)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
疼痛	0	0	5 (33)	0	0	5 (24)	0	5 (16)
代謝および栄養障害	2 (67)	3 (100)	6 (40)	4 (80)	4 (80)	11 (52)	8 (80)	19 (61)
経口摂取減少	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
高カルシウム血症	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
高血糖	0	1 (33)	0	0	0	1 (5)	0	1 (3)
食欲減退	1 (33)	2 (67)	3 (20)	0	1 (20)	6 (29)	1 (10)	7 (23)
食欲不振	0	0	1 (7)	2 (40)	3 (60)	1 (5)	5 (50)	6 (19)
脱水	0	1 (33)	1 (7)	3 (60)	0	2 (10)	3 (30)	5 (16)
内分泌障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
甲状腺腫	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	1 (33)	2 (67)	9 (60)	3 (60)	3 (60)	12 (57)	6 (60)	18 (58)
ざ瘡	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)
そう痒症	0	0	3 (20)	1 (20)	0	3 (14)	1 (10)	4 (13)
そう痒性皮疹	0	0	1 (7)	1 (20)	1 (20)	1 (5)	2 (20)	3 (10)
丘疹	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
紅斑	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (40)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
紅斑性皮疹	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
寝汗	0	1 (33)	0	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)	2 (6)
多汗症	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	0	2 (6)
脱毛症	0	1 (33)	1 (7)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)	3 (10)
発疹	0	0	2 (13)	1 (20)	1 (20)	2 (10)	2 (20)	4 (13)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 (3)
皮膚乾燥	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
免疫系障害	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
過敏症	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)	2 (6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (33)	1 (33)	3 (20)	1 (20)	0	5 (24)	1 (10)	6 (19)
膈疼痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0	1 (3)
転移部痛	1 (33)	1 (33)	2 (13)	0	0	4 (19)	0	4 (13)
腹部新生物	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 (3)

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						計 : 1.3 (n=10)	合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		
臨床検査	1 (33)	1 (33)	6 (40)	2 (40)	3 (60)	8 (38)	5 (50)	13 (42)
アスパラギン酸アミノトランスフ エラーゼ増加	0	0	1 ( 7)	0	1 (20)	1 ( 5)	1 (10)	2 ( 6)
アラニン・アミノトランスフェラ ーゼ増加	0	0	1 ( 7)	0	1 (20)	1 ( 5)	1 (10)	2 ( 6)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
ヘマトクリット減少	1 (33)	0	2 (13)	0	0	3 (14)	0	3 (10)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 ( 3)
肝酵素上昇	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
血圧低下	0	1 (33)	2 (13)	0	0	3 (14)	0	3 (10)
血小板数減少	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 ( 3)
血中尿素増加	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
心雑音	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
心拍数減少	0	1 (33)	0	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
心拍数不整	0	1 (33)	0	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
体重減少	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 ( 6)
白血球数増加	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
便潜血陽性	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)

表 2.7.6.2.4-25 治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (副作用) の一覧 (安全性解析対象例, N=31)

MedDRA/Jv8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	
副作用発現例数 (%)	3 (100)	3 (100)	13 (87)	4 (80)	5 (100)	19 (90)	28 (90)
胃腸障害	2 (67)	3 (100)	13 (87)	2 (40)	5 (100)	18 (86)	25 (81)
悪心	2 (67)	2 (67)	10 (67)	2 (40)	4 (80)	14 (67)	20 (65)
異常便	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
下痢	0	0	5 (33)	1 (20)	0	5 (24)	6 (19)
口腔内痛	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	2 (6)
口内炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
小腸閉塞	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
消化不良	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
上腹部痛	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
心窩部不快感	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	2 (6)
腹水	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
腹痛	0	1 (33)	1 (7)	1 (20)	2 (40)	2 (10)	5 (16)
腹部硬直	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
腹部不快感	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
糞腫	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (3)
便秘	0	2 (67)	7 (47)	1 (20)	3 (60)	9 (43)	13 (42)
嘔吐	1 (33)	2 (67)	5 (33)	1 (20)	2 (40)	8 (38)	11 (35)
眼障害	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
結膜炎	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (7)	1 (20)	3 (60)	1 (5)	5 (16)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (3)
筋痛	0	0	0	0	2 (40)	0	2 (6)
筋力低下	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (3)
背部痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (33)	5 (33)	2 (40)	3 (60)	6 (29)	11 (35)
血小板減少症	0	0	3 (20)	2 (40)	3 (60)	3 (14)	8 (26)
好中球減少症	0	0	3 (20)	2 (40)	2 (40)	3 (14)	7 (23)
白血球減少症	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	1 (3)
貧血	0	1 (33)	2 (13)	1 (20)	1 (20)	3 (14)	4 (13)

MedDRA J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)	
血管障害	0	0	0	1 (20)	2 (40)	0	3 (30)
ほてり	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)
四肢動脈血栓症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
低血圧	0	0	0	0	2 (40)	0	2 (20)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33)	0	3 (20)	0	1 (20)	4 (19)	1 (10)
咽喉頭疼痛	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
咳嗽	1 (33)	0	0	0	0	1 (5)	0
呼吸困難	0	0	2 (13)	0	1 (20)	2 (10)	1 (10)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
挫傷	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
心臓障害	0	0	1 (7)	0	1 (20)	1 (5)	1 (10)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)
頻脈	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
神経系障害	0	1 (33)	8 (53)	2 (40)	0	9 (43)	2 (20)
感覚減退	0	0	4 (27)	0	0	4 (19)	0
錯感覚	0	0	1 (7)	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)
頭痛	0	1 (33)	1 (7)	0	0	2 (10)	0
浮動性めまい	0	0	3 (20)	1 (20)	0	3 (14)	1 (10)
末梢性ニューロパシー	0	0	2 (13)	0	0	2 (10)	0
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)
味覚異常	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
精神障害	0	1 (33)	2 (13)	1 (20)	0	3 (14)	1 (10)
うつ病	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
不安	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0
不眠症	0	1 (33)	0	1 (20)	0	1 (5)	1 (10)
全身障害および投与局所様態	2 (67)	3 (100)	10 (67)	4 (80)	3 (60)	15 (71)	7 (70)
インフルエンザ様疾患	2 (67)	1 (33)	2 (13)	0	0	5 (24)	0
悪寒	0	1 (33)	2 (13)	0	0	3 (14)	0
異常感	0	0	1 (7)	0	0	1 (5)	0

MedDRA/J v8.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	コホート : ボルテゾミブ / ゲムシタピン (mg/m <sup>2</sup> )						合計 (n=31)	
	1 : 1.0 / 500 (n=3)	2 : 1.0 / 800 (n=3)	3 : 1.0 / 1000 (n=15)	4 : 1.3 / 800 (n=5)	4A : 1.3 / 800 (n=5)	計 : 1.0 (n=21)		計 : 1.3 (n=10)
胸痛	0	0	1 ( 7)	0	1 (20)	1 ( 5)	1 (10)	2 ( 6)
発熱	2 (67)	0	3 (20)	0	2 (40)	5 (24)	2 (20)	7 (23)
疲労	1 (33)	2 (67)	8 (53)	4 (80)	2 (40)	11 (52)	6 (60)	17 (55)
浮腫	0	0	1 ( 7)	1 (20)	0	1 ( 5)	1 (10)	2 ( 6)
末梢性浮腫	0	0	2 (13)	2 (40)	1 (20)	2 (10)	3 (30)	5 (16)
無力症	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 ( 3)
代謝および栄養障害	1 (33)	1 (33)	4 (27)	3 (60)	1 (20)	6 (29)	4 (40)	10 (32)
高カルシウム血症	1 (33)	0	0	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
食欲減退	0	1 (33)	3 (20)	0	0	4 (19)	0	4 (13)
食欲不振	0	0	1 ( 7)	2 (40)	1 (20)	1 ( 5)	3 (30)	4 (13)
脱水	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 ( 3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (33)	4 (27)	2 (40)	2 (40)	5 (24)	4 (40)	9 (29)
ざ瘡	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 ( 3)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (20)	1 (20)	0	2 (20)	2 ( 6)
紅斑性皮疹	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
脱毛症	0	1 (33)	1 ( 7)	1 (20)	0	2 (10)	1 (10)	3 (10)
発疹	0	0	2 (13)	0	1 (20)	2 (10)	1 (10)	3 (10)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 ( 3)
臨床検査	0	0	5 (33)	1 (20)	2 (40)	5 (24)	3 (30)	8 (26)
アスパラギン酸アミノトラン								
スフェラーゼ増加	0	0	1 ( 7)	0	1 (20)	1 ( 5)	1 (10)	2 ( 6)
アラニン・アミノトランスフェ								
ラーゼ増加	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 ( 3)
トランスアミンナーゼ上昇	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
ヘマトクリット減少	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	1 (20)	0	1 (10)	1 ( 3)
血圧低下	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)
血小板数減少	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (10)	1 ( 3)
白血球数増加	0	0	1 ( 7)	0	0	1 ( 5)	0	1 ( 3)

### 胃腸障害 SOC

94% (29/31 例) で胃腸障害 SOC の有害事象が認められ、ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> が投与された症例で 90% (19/21 例)、ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> が投与された症例で 100% (10/10 例) に認められた。重症度は多くが Grade1 又は Grade2 であり、Grade4 は認められなかった。

胃腸障害 SOC で高頻度に認められた有害事象は、悪心、嘔吐及び便秘であり、それぞれ 74% (23/31 例)、55% (17/31 例) 及び 55% (17/31 例) であった。これらの事象はボルテゾミブと因果関係が否定されない有害事象 (副作用) としても高頻度に認められた (悪心 65% : 20/31 例, 嘔吐 35% : 11/31 例, 便秘 42% : 13/31 例)。

### 血液およびリンパ系障害 SOC

血液およびリンパ系障害 SOC の有害事象は 52% (16/31 例) で認められ、発現頻度とボルテゾミブとの用量反応関係は認められなかった。高頻度に認められた有害事象は好中球減少症 (32%, 10/31 例)、血小板減少症 (29%, 9/31 例)、及び貧血 (23%, 7/31 例) であった。その他、白血球減少症及び発熱性好中球減少症が各 3% (1/31 例) で認められた。

### 全身障害および投与局所様態

全身障害および投与局所様態 SOC の有害事象は 97% (30/31 例) で認められ、発現頻度とボルテゾミブとの用量反応関係は認められなかった。最も高頻度であったのは疲労 (74%, 23/31 例) であり、ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> が投与された症例で 71% (15/21 例)、ボルテゾミブ 1.3 mg/m<sup>2</sup> が投与された症例で 80% (8/10 例) であった。

### 血管障害 SOC

血管障害 SOC の有害事象は 35% (11/31 例) で認められ、発現頻度とボルテゾミブとの用量反応関係は認められなかった。最も高頻度であったのは低血圧 (16%, 5/31 例) であった。深部静脈血栓症が 10% (3/31 例)、ほてり及び起立性低血圧が各 6% (2/31 例) で認められ、その他の有害事象 (四肢動脈血栓症、静脈血栓症、創傷出血及び末梢冷感) は各 3% (1/31 例) に認められた。

### 心臓障害 SOC

心臓障害 SOC の有害事象は 23% (7/31 例) で認められ、発現頻度とボルテゾミブとの用量反応関係は認められなかった。最も高頻度であったのは心嚢液貯留 (13%, 4/31 例) であった。その他、心室性期外収縮及び頻脈が各 6% (2/31 例)、狭心症、上室性頻脈及び心筋梗塞が各 3% (1/31 例) で認められた。



## ⑧ 臨床検査値

### (i) 血液学的検査

ベースラインにおける血小板数の平均値は投与群間で多様（範囲； $260\sim 366\times 10^9$  /L）であり、すべて正常範囲内であった。各サイクル内においてベースラインから多少の減少が認められた。

ベースラインにおけるヘモグロビンの平均値は投与群間で多様（範囲； $111\sim 130$  g/L）であった。投与後のヘモグロビンの平均値は、正常値下限又は正常範囲未満であった。全例が投与後の評価時期の少なくとも1ポイントでは、正常範囲未満の値であった。しかしながら、ベースラインからの変化で投与群内及び投与群間で傾向は認められなかった。

ベースラインにおける白血球数の平均値は投与群間で多様（範囲； $6.23\sim 8.92\times 10^9$  /L）であり、すべて正常範囲内であった。多くの症例では、白血球数の値は治験期間を通じて正常範囲内であった。ベースラインからの変化については、投与群内及び投与群間で明らかな傾向は認められなかった。

ベースラインにおける好中球数の平均値は投与群間で多様（範囲； $4.62\sim 5.80\times 10^9$  /L）であり、すべて正常範囲内であった。ベースラインからの変化で投与群内及び投与群間で傾向は認められなかった。

### (ii) 血液生化学検査

ベースラインにおけるALPの平均値は投与群間で多様（範囲； $124.7\sim 226.3$  U/L）であり、正常値上限又は正常値を超える値であった。ALPの平均値は投与後の評価時期において概ね正常範囲を超えていたが有害事象としての報告はなかった。

ベースラインにおけるナトリウムの平均値は投与群間で同程度（範囲； $136.1\sim 139.2$  mmol/L）であり、すべて正常範囲内であった。ナトリウムの平均値は概ね変化は無く、投与後の各評価時期において正常範囲内であった。ベースラインからの変化で投与群内及び投与群間で傾向は認められなかった。

ベースラインにおけるカリウムの平均値は投与群間で同程度（範囲； $3.80\sim 4.20$  mmol/L）であり、すべて正常範囲内であった。カリウムの平均値に変化は無く、投与後の各評価時期において正常範囲内であった。ベースラインからの変化で投与群内及び投与群間で傾向は認められなかった。

## 2.7.6.2.4.3 結論

本治験の結論は以下のとおりであった。

- ボルテゾミブとゲムシタビンを併用し、ボルテゾミブを週 2 回、2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目)、ゲムシタビンを週 1 回、2 週間 (1 及び 8 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬したときの MTD はボルテゾミブが  $1.0 \text{ mg/m}^2$ 、ゲムシタビンが  $1000 \text{ mg/m}^2$  であった。
- 本治験において予測不可の DLT は認められず、主な DLT は血液毒性であった (血小板減少症が 4 例、白血球減少症が 1 例であった)。
- 大部分の患者 (55%, 17/31 例) が PD により治験を中止した。23% (7/31 例) が有害事象によりボルテゾミブの投与を中止した。
- 疲労は高頻度に発現し、74% (23/31 例) で認められた。疲労の発現頻度は用量反応関係が認められなかった。疲労の大部分は Grade1 又は Grade2 であった。
- 血液およびリンパ系障害 SOC の有害事象は 52% (16/31 例) で認められ、発現頻度とボルテゾミブとの用量反応関係は認められなかった。血液およびリンパ系障害 SOC で高頻度に認められた有害事象は好中球減少症 (32%, 10/31 例)、血小板減少症 (29%, 9/31 例)、及び貧血 (23%, 7/31 例) であった。その他、白血球減少症及び発熱性好中球減少症が各 3% (1/31 例) に認められた。
- ボルテゾミブの血漿中濃度は、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を示し、AUC は用量に比例して増加した。1 日目と 8 日目の薬物動態パラメータを比較すると、反復投与により CL は低下し、これに伴い  $t_{1/2}$  の延長、AUC の増加が認められたが、 $C_0$  及び  $V_z$  には顕著な差は認められなかった。また、ボルテゾミブとゲムシタビ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。
- 血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は、サイクルや用量にかかわらず、投与前よりも投与 1 時間後の値が高く、平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率には用量依存的な増加が見られた。また、各投与群における血液中 20S プロテアソーム活性阻害率に大きな違いがないことより、血液中 20S プロテアソーム活性阻害に対するゲムシタビン併用の影響はないものと考えられた。
- 本治験の主目的は抗腫瘍効果を確認することではなかったが、併用により非小細胞肺癌の患者 5 例中 1 例 (20%) に PR を認めた。非常に予備的であるが、この結果はボルテゾミブとゲムシタビンの併用が非小細胞肺癌に対し有効なアプローチであることを示唆するものである。また、26% (8/31 例) で SD が認められたことから、ボルテゾミブとゲムシタビンが固形癌に対し、有効な治療法であることが示唆された。

2.7.6.2.5 外国市販後臨床試験 (M34103-058 評価資料 5.3.4.2.8)

## 2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.5-1 に示す。

表 2.7.6.2.5-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の標題	再発多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ反復投与時の薬物動態学的及び薬力学的検討試験
公表文献	—
試験の目的	<p>主目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ボルテゾミブ 2 用量 (1.0 mg/m<sup>2</sup> 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup>) の単回及び反復投与時の薬物動態学的 (PK) 検討</li> <li>・ボルテゾミブ 2 用量 (1.0 mg/m<sup>2</sup> 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup>) の単回及び反復投与時の薬力学的 (PD) 検討</li> <li>・薬物動態/薬力学の関連性の検討 (PK/PD)</li> </ul>
試験の種類	多施設共同, 無作為化, 非盲検
対象疾患	再発多発性骨髄腫
選択基準	<p>以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の患者</li> <li>2) 標準的診断基準により診断されて少なくとも 1 回治療歴がある再発多発性骨髄腫で, 更に治療が必要な患者</li> <li>3) 3 カ月以上の生存が見込める患者</li> <li>4) 前治療の抗癌剤療法に関連する毒性が回復した患者</li> <li>5) 一般状態 (Karnofsky) スコアが 70 以上である患者</li> <li>6) スクリーニング時に以下の検査値を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・AST: <math>\leq 2 \times N</math> (N: 施設基準値上限)</li> <li>・ALT: <math>\leq 2 \times N</math></li> <li>・総ビリルビン: <math>\leq 1.5 \times N</math></li> <li>・ヘモグロビン: <math>\geq 10</math> g/dL (本基準に適合させるための輸血を許容する)</li> <li>・血小板数: <math>\geq 50 \times 10^9</math> /L</li> <li>・好中球数: <math>\geq 1000</math> /<math>\mu</math>L</li> <li>・クレアチニンクリアランス (計算値): <math>\geq 50</math> mL/min</li> <li>・補正血清カルシウム: 正常範囲 (8.6~10.3 mg/dL 又は 2.15~2.58 mmol/L)</li> </ul> </li> <li>7) 女性の場合, 閉経後, 外科的不妊術を受けた, 又は治験期間中適切な避妊法 (例えば, ホルモン避妊剤, 子宮内避妊具, 殺精子剤付きペッサリー, 殺精子剤付きコンドーム, 又は禁欲) を行うことに同意した患者</li> <li>8) 男性の場合, 治験期間中受け入れ可能な避妊法を行うことに同意できる患者</li> <li>9) 自由意思により本治験への参加に文書同意が得られた患者</li> <li>10) PK/PD 検討のために入院可能な患者</li> </ol>
除外基準	<p>以下のいずれかに該当する患者は対象から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ホウ素又はマンニトールを含む化合物に起因するアレルギー反応の既往がある患者</li> <li>2) 治療を要する活動性の全身性感染症を有する患者</li> <li>3) 妊娠している又は授乳中の患者。妊娠の可能性のある女性は, スクリーニング</li> </ol>

項目	内容
	<p>グ時に妊娠検査が陰性であることを確認する(閉経後及び避妊手術後の患者を除く)。</p> <p>4) 登録前 6 カ月以内の心筋梗塞の既往など, 明らかな心臓障害を有する患者</p> <p>5) Grade2 以上のニューロパシーを有する患者</p> <p>6) 輸血(赤血球/血小板)依存性の患者。サイクル 1 の 1 日目以前に輸血を受けているが, 輸血に依存していない場合は登録可能。輸血依存性とは, 治験薬投与前 6 カ月以内に平均 4~6 回の輸血(月 1 回程度)を受けている場合をいう。</p> <p>7) 登録前 4 週間以内に広範な放射線治療, 全身性の化学療法又はその他の抗悪性腫瘍の治療を受けた患者</p> <p>8) 治験実施の妨げとなりうる重篤な内科的又は精神科的疾患を有する患者</p> <p>9) 活動性の肝炎, HIV, 重複癌, POEMS 症候群又は形質細胞性腫瘍を有する患者</p> <p>10) 登録前 4 週間以内に他の治験薬が投与された患者。本治験の参加に影響が無い場合, 治療を伴わない治験への同時参加は可能とする。</p>
症例数 (計画及び解析時)	<p>目標例数 : 約 40 例 (評価可能例 24 例, 各群 12 例)</p> <p>中間解析時登録例数: 41 例</p>
試験薬剤	3.5 mg のボルテゾミブと 35 mg のマンニトールを含む注射用凍結乾燥製剤
用法・用量 及び投与期間	<p>ボルテゾミブを 1.0 mg/m<sup>2</sup> 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> で 1 日 1 回, 2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬する 3 週間の投与スケジュール。</p> <p>最大 8 サイクルとする。</p>
試験方法	<p>本治験ではスクリーニング期(投与開始前 28 日以内), 治療期(最大 8 サイクル: PK/PD を検討する 1~3 サイクルと医師の判断で追加可能な 5 サイクル), 追跡期(最終投与後 30 日まで安全性を追跡)を設けた。</p> <p>単回及び反復投与時の PK/PD プロファイルを検討するため, サイクル 1 及び 3 のそれぞれ 1 及び 11 日目(投与前, 投与後 5,15,30 分,1,2,4,6,8,12,24,48 時間), 4 及び 8 日目(いずれも投与前), 15,17 及び 19 日目(各 1 回)に, またサイクル 2 及び 4 の 1 日目投与前に採血を行った。</p>
有効性評価	奏効率
安全性評価	有害事象, 神経毒性の評価, 臨床検査値
統計手法	<p>すべてのデータが 2 用量のボルテゾミブの単回又は反復投与時の PK 解析のために集積された。サイクル 1 及び 3 において, ボルテゾミブの PK/PD プロファイルを確認するのに十分な検体採取ができた症例を PK/PD 解析対象例とした。ボルテゾミブが 1 回以上投与された症例を安全性解析対象例とした。</p> <p>連続データについては, 記述統計量として例数(又は件数), 平均値, 標準偏差, 中央値, 最小値及び最大値を算出し, 分類データについては, 各カテゴリーの度数集計を行った。</p> <p>薬物動態パラメータは, 薬物動態解析ソフト WinNonlin™ を用い, non-compartment モデルにより解析した。算出するパラメータには, C<sub>0</sub>, AUC(0→t), AUC, CL, V<sub>z</sub> 及び t<sub>1/2</sub> を含めた。</p> <p>血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は, ベースライン(サイクル 1 の 1 日目投与前)に対する投与後の酵素活性の比較により算出し, 経時的に解析した。</p>
試験期間	<p>最初の症例の組み入れ日 : 20██年██月██日</p> <p>最後の症例の完了日 : 実施中</p>

## 2.7.6.2.5.2 成績

## (1) 症例の内訳

本治験は実施中である。20■■年■■月■■日で Data cut-off とし、その時点でサイクル 1 及び 3 の PK 及び PD データが得られた 24 例について解析を行った。被験者の背景因子及び重篤な有害事象についても、20■■年■■月■■日までに得られた情報に基づく集計を行った。

登録症例数は 41 例で、そのうち 24 例が治験実施中、17 例が治験完了又は中止していた。

## (2) 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.5-2 に示す。24 例中 16 例 (67%) は男性で、両投与群ともに 8 例 (67%) であった。24 例中 20 例 (83%) は白人で、1.0 mg/m<sup>2</sup> 群及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群でそれぞれ 8 例 (67%) 及び 12 例 (100%) であった。年齢の平均値は両投与群とも約 62 歳 (範囲: 38~83 歳) であった。一般状態 (Karnofsky) スコアは、90~100 の症例が最も多かった (1.0 mg/m<sup>2</sup> 群及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群でそれぞれ 7 例及び 6 例)。

表 2.7.6.2.5-2 被験者背景

項目	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )		合計 (n=24)
	1.0 (n=12)	1.3 (n=12)	
性別, N (%)			
男性	8 (67)	8 (67)	16 (67)
女性	4 (33)	4 (33)	8 (33)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	61.8 (12.69)	62.6 (11.72)	62.2 (11.95)
中央値	64.0	64.5	64.0
最小値, 最大値	41, 83	38, 79	38, 83
一般状態 (Karnofsky) スコア, N (%)			
70	2 (20)	3 (27)	5 (24)
80	1 (10)	2 (18)	3 (14)
90~100	7 (70)	6 (55)	13 (62)
不明	2	1	3
人種, N (%)			
白人	8 (67)	12 (100)	20 (83)
黒人	1 (8)	0 (0)	1 (4)
アジア人 / 太平洋諸島系人	1 (8)	0 (0)	1 (4)
ラテンアメリカ人	1 (8)	0 (0)	1 (4)
その他	1 (8)	0 (0)	1 (4)

骨髄腫のタイプ及び罹病期間を表 2.7.6.2.5-3 に、多発性骨髄腫に対する前治療の回数を表 2.7.6.2.5-4 に、並びに骨髄腫に関連する臨床検査のベースライン値を表 2.7.6.2.5-5 にそれぞれ示す。

骨髄腫のタイプはいずれの群でも IgG の症例が最も多く、1.0 mg/m<sup>2</sup> 群及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群でそれぞれ 8 例及び 7 例であった。罹病期間の平均値は、両投与群とも約 4.5 年であり、その範囲は 1~10 年であった。前治療回数は、多くの被験者で 2 回以上であった。また、多発性骨髄腫に関連する血液生化学及び血液学的検査の平均値について、投与群間で臨床的意義のある違いは認められなかった。

表 2.7.6.2.5-3 骨髄腫のタイプ及び罹病期間

項目	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )		合計 (n=23)
	1.0 (n=12)	1.3 (n=11) <sup>a</sup>	
骨髄腫のタイプ, N (%)			
IgG	8 (67)	7 (64)	15 (65)
IgA	3 (25)	2 (18)	5 (22)
BJP 型	0 (0)	2 (18)	2 (9)
非分泌型	1 (8)	0 (0)	1 (4)
罹病期間 (年)			
平均値 (SD)	4.4 (2.71)	4.5 (3.30)	4.4 (2.94)
中央値	3	3	3
最小値, 最大値	1, 9	1, 10	1, 10

a: 1例でデータ未入手

表 2.7.6.2.5-4 前治療の施行回数

項目	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )		合計 (n=23)
	1.0 (n=12)	1.3 (n=11) <sup>a</sup>	
前治療回数, N (%)			
1回	1 (8)	1 (9)	2 (9)
2~3回	4 (33)	4 (36)	8 (35)
4~6回	3 (25)	4 (36)	7 (30)
≥7回	4 (33)	2 (18)	6 (26)

a: 1例でデータ未入手

表 2.7.6.2.5-5 骨髄腫に関連する臨床検査のベースライン値

項目	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )		合計 (n=23)
	1.0 (n=12)	1.3 (n=11) <sup>a</sup>	
血清カルシウム値 (mmol/L)			
平均値 (SD)	2.4 (0.18)	2.4 (0.19)	2.4 (0.18)
中央値	2.4	2.4	2.4
最小値, 最大値	2.1, 2.6	2.2, 2.9	2.1, 2.9
高カルシウム血症 (≥Grade1) (N)	1	1	2
クレアチンクリアランス (mL/min)			
平均値 (SD)	107.9 (122.33)	78.6 (21.38)	93.9 (88.97)
中央値	65.5	75.6	69.8
最小値, 最大値	40.2, 485.2	43.8, 121.9	40.2, 485.2
ヘモグロビン (g/L)			
平均値 (SD)	106.0 (12.74)	107.5 (10.43)	106.7 (11.46)
中央値	106.5	107.0	107.0
最小値, 最大値	83, 130	85, 128	83, 130
血小板数 (x10 <sup>9</sup> /L)			
平均値 (SD)	170.1 (81.63)	194.3 (77.24)	181.7 (78.71)
中央値	162.5	211.0	175.0
最小値, 最大値	21, 360	53, 320	21, 360

a: 1例でデータ未入手

### (3) 有効性

#### 1) 薬物動態学的 (PK) 検討

Data cut-off時点までに PK データが収集された 24 例におけるサイクル 1 及びサイクル 3 それぞれの 1 日目及び 11 日目の血漿中未変化体濃度に基づき解析を行った。薬物動態パラメータの算出は、国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験) と同様、投与 48 時間後までのデータに基づいて行った (再解析結果、詳細は評価資料 5.3.4.2.1 に記載)。なお、本治験は実施中であり、すべての被験者について正確な投与並びに採血情報が得られなかったため、規定採血時間に基づき解析を実施した。

サイクル 1 及び 3 の 1 日目及び 11 日目における各投与群の平均血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.5-1 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 2.7.6.2.5-6 に示す (再解析結果)。

各投与群の血漿中未変化体濃度推移は類似しており、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。

サイクル 1 の 1 日目における  $C_0$  は、1.0 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群でそれぞれ 165.82±90.90 (平均値±SD, 以下同様) 及び 184.86±113.45 ng/mL, 11 日目ではそれぞれ 182.25±76.53 及び 139.71±47.00 ng/mL であった。また、サイクル 3 の 1 日目における  $C_0$  は、各投与群でそれぞれ 213.63±73.69 及び 192.34±91.10 ng/mL, 11 日目ではそれぞれ 194.40±87.98 及び 257.90±278.44 ng/mL であり、各評価時点において、用量に比例した増加は認められなかった。これは  $C_0$  が推定値であり、ばらつきが大きいと推察される。

サイクル 1 の 1 日目において、 $V_z$  は 1.0 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群でそれぞれ 791.94 及び 841.40 L,  $V_{ss}$  は各投与群でそれぞれ 685.39 及び 446.56 L と大きく、未変化体の組織移行性が良好であることが示唆された。また、CL は 1.0 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群でそれぞれ 49.50 及び 80.17 L/hr であり、 $t_{1/2}$  は各投与群でそれぞれ 16.43 及び 11.08 時間であった。

サイクル 1 の 11 日目、サイクル 3 の 1 日目及び 11 日目の AUC(0→t) 及び AUC は、サイクル 1 の 1 日目と比較して高値を示した。また、反復投与に伴い CL の低下、 $t_{1/2}$  の延長がみられ、反復投与に伴う血漿からの未変化体の消失遅延がみられた。

なお、サイクル 1 の 11 日目、サイクル 3 の 1 日目及び 11 日目の薬物動態パラメータに大きな差はなく、サイクルの繰り返しによる未変化体の薬物動態への明らかな影響はないものと考えられた。

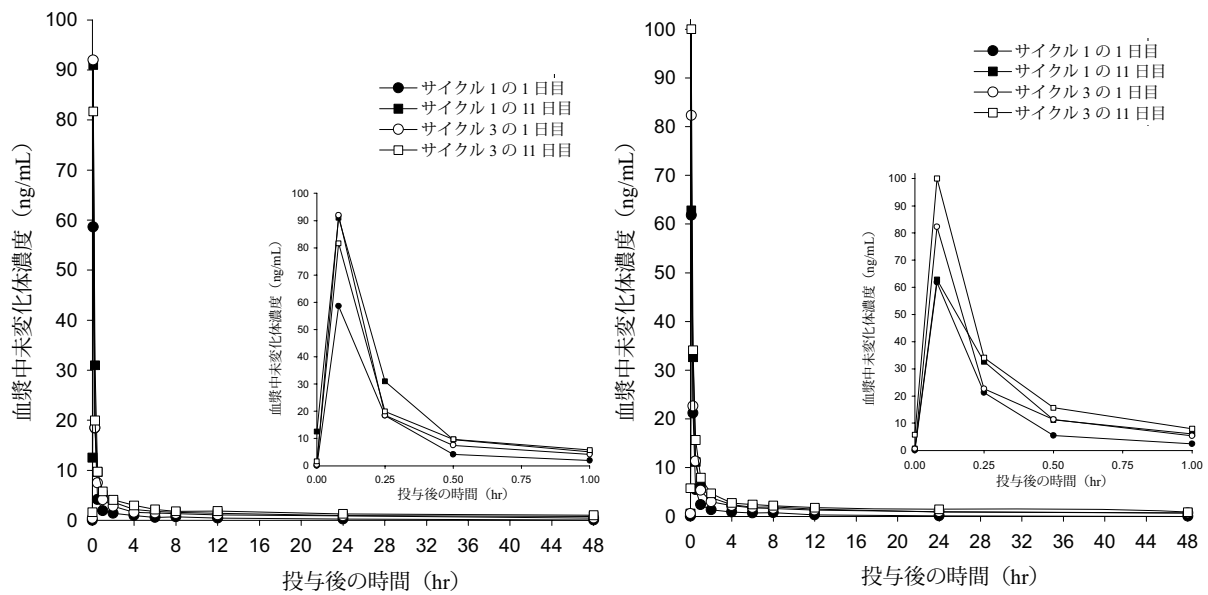


図 2.7.6.2.5-1 ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> (左, n=9~12) 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> (右, n=9~12) を静脈内投与したときの各試験日における血漿中未変化体濃度推移 (平均値)

表 2.7.6.2.5-6 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 (解析法：ノンコンパートメントモデル, 再解析結果)

薬物動態パラメータ	試験日	サイクル 1		サイクル 3	
		1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=12) 平均値±SD <sup>a</sup>	1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=12) 平均値±SD <sup>a</sup>	1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=11) 平均値±SD <sup>a</sup>	1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=9) 平均値±SD <sup>a</sup>
C <sub>0</sub> (ng/mL)	1	165.82±90.90 <sup>c</sup>	184.86±113.45 <sup>c</sup>	213.63±73.69	192.34±91.10 <sup>e</sup>
	11	182.25±76.53 <sup>b</sup>	139.71±47.00 <sup>c</sup>	194.40±87.98 <sup>d</sup>	257.90±278.44 <sup>e</sup>
AUC(0→t) (ng•hr/mL)	1	33.00±15.76 <sup>c</sup>	33.94±18.83 <sup>c</sup>	70.42±26.87	86.43±29.37 <sup>e</sup>
	11	83.51±35.63 <sup>b</sup>	83.32±30.99 <sup>c</sup>	104.47±52.42 <sup>d</sup>	114.76±36.28 <sup>e</sup>
AUC (ng•hr/mL)	1	49.33±36.40 <sup>c</sup>	41.11±20.51 <sup>c</sup>	107.90±42.76	152.15±65.36 <sup>e</sup>
	11	125.53±61.82 <sup>b</sup>	109.08±35.99 <sup>c</sup>	150.62±74.24 <sup>d</sup>	149.95±34.99 <sup>e</sup>
t <sub>1/2</sub> (hr)	1	16.43±27.92	11.08±12.35	36.43±18.61	55.97±51.37
	11	37.64±22.29	31.06±13.54	32.78±10.58 <sup>c</sup>	30.15±8.94
CL (L/hr)	1	49.50±24.11 <sup>c</sup>	80.17±48.82 <sup>c</sup>	20.95±9.33	19.88±11.73 <sup>e</sup>
	11	18.60±11.58 <sup>b</sup>	24.84±9.60 <sup>c</sup>	15.35±8.52 <sup>d</sup>	16.88±3.42 <sup>e</sup>
V <sub>z</sub> (L)	1	791.94±737.17 <sup>c</sup>	841.40±588.94 <sup>c</sup>	992.70±618.21	1405.52±612.25 <sup>e</sup>
	11	711.46±258.61 <sup>b</sup>	843.36±311.68 <sup>c</sup>	784.81±556.52 <sup>d</sup>	722.69±349.70 <sup>e</sup>
V <sub>ss</sub> (L)	1	685.39±886.91 <sup>c</sup>	446.56±361.83 <sup>c</sup>	715.75±473.38	1045.82±563.77 <sup>e</sup>
	11	513.23±212.16 <sup>b</sup>	622.46±268.90 <sup>c</sup>	600.55±452.47 <sup>d</sup>	541.92±285.63 <sup>e</sup>

a: C<sub>0</sub>が適切に推定されなかった症例の C<sub>0</sub>並びに C<sub>0</sub>により影響を受けるパラメータ (t<sub>1/2</sub>を除くパラメータ)は、平均値及び SD の算出から除外した。

b: n=11 c: n=9 d: n=8 e: n=7



## 2) 薬力学的 (PD) 検討

Data cut-off時点までにPDデータが収集された症例におけるサイクル1及びサイクル3それぞれの1日目及び11日目の血液中20Sプロテアソーム活性に基づき解析を行った。パラメータの算出では、国内第I/II相試験(JPN101試験)と同様、用量ごとにSimple  $E_{max}$  modelを用いた解析を実施した(再解析結果、詳細は評価資料5.3.4.2.1に記載)。

24例中21例を対象に、1日目及び11日目の血液中20Sプロテアソーム活性(ChT:T活性)阻害率を検討した。各試験日における血液中20Sプロテアソーム活性阻害率の推移を図2.7.6.2.5-2に示す。

各投与群の平均血液中20Sプロテアソーム活性阻害率は各試験日において、ほぼ投与5分後に最大阻害を示した後、経時的に回復した。

平均血液中20Sプロテアソーム活性阻害率は、サイクル1では11日目において1日目より高値を示した。同様にサイクル3においても1日目と比較して11日目で高値であったが、サイクル3の1日目及び11日目における平均血液中20Sプロテアソーム活性阻害率の経時変化の違いは、サイクル1よりも小さかった。サイクル1の11日目、サイクル3の1日目及び11日目の血液中20Sプロテアソーム活性の平均最大阻害率は1.0 mg/m<sup>2</sup>投与群で78.3~85.1%であり、1.3 mg/m<sup>2</sup>投与群で70.5~81.4%であり、各試験日の投与48時間後においては両投与群で30.9~51.7%であった。また、サイクル1及び3における4並びに8日目の投与前(前回投与72並びに96時間後)の平均血液中20Sプロテアソーム活性阻害率は両投与群とも同程度であり、19.9~47.0%の範囲であった。

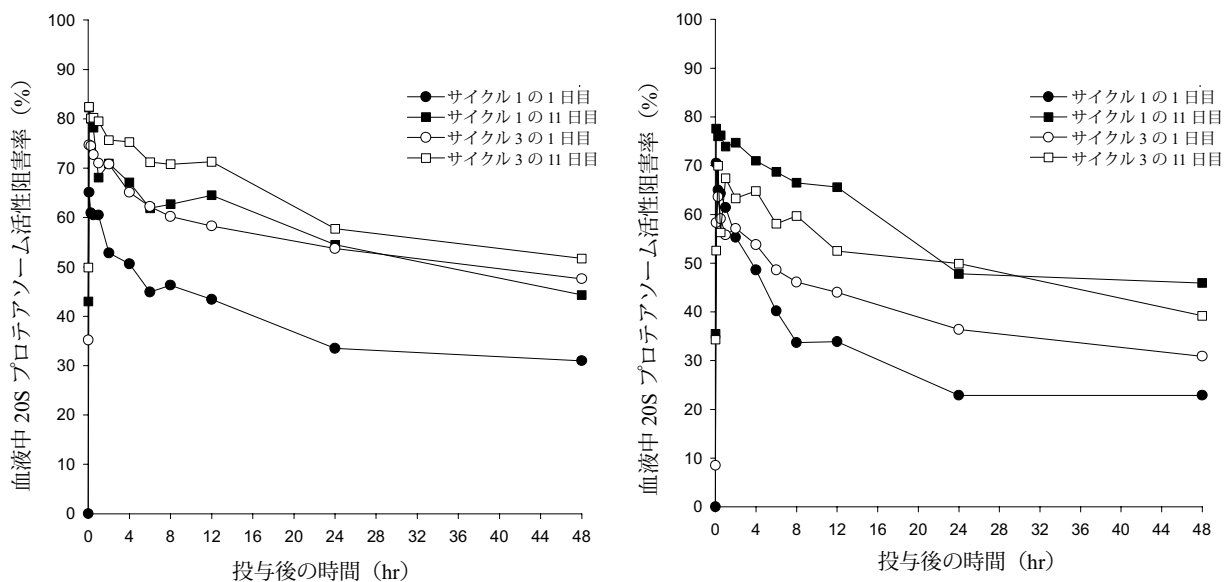


図 2.7.6.2.5-2 ボルテゾミブ 1.0 mg/m<sup>2</sup> (左, n=8~11) 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> (右, n=8~10) を静脈内投与したときの各試験日における血液中20Sプロテアソーム活性阻害率の推移(平均値)

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  $E_{max}$  modelによる解析により算出したパラメータ( $E_{max}$ 及び $EC_{50}$ )を表2.7.6.2.5-7に示す(再解析結果)。

各サイクルの11日目の $E_{max}$ は1日目と比較して高く、反復投与に伴う血液中20Sプロテアソ-

ム活性阻害の増強が認められた。なお、EC<sub>50</sub>はいずれにおいても 0.65 ng/mL 以下であった。

表 2.7.6.2.5-7 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阻害率に基づくパラメータ (解析法: Simple E<sub>max</sub> model) (平均値±標準誤差, 再解析結果)

サイクル	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	試験日	症例数	データ数	E <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
1	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
3	1.0	1	10	117	77.1 ± 3.3	0.35 ± 0.09
		11	8	92	83.3 ± 2.6	0.36 ± 0.08
	1.3	1	8	89	66.3 ± 4.0	0.64 ± 0.17
		11	8	90	74.3 ± 3.5	0.65 ± 0.16

#### (4) 安全性

##### 1) 治験薬投与状況

サイクル 1 におけるボルテゾミブの投与状況を表 2.7.6.2.5-8 に示す。1.0 mg/m<sup>2</sup> 群の全例, 1.3 mg/m<sup>2</sup> 群の 10 例が, それぞれサイクル 1 で 4 回のボルテゾミブ投与を受けた。1.3 mg/m<sup>2</sup> 群の 1 例はサイクル 1 で 3 回のボルテゾミブ投与を受け, 他 1 例は投与状況のデータが未入手であった。

1 例に認められたボルテゾミブの投与休止 (サイクル 1 の 1 回目) の理由に関し, 情報は得られていない。各投与群において, サイクル 1 の 1 日目及び 11 日目の投与量 (mg) に, 明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.2.5-8 サイクル 1 における投与状況

項目	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )				
	1.0 (n=12)		1.3 (n=11) <sup>a</sup>		合計 (n=23)
投与回数/減量					
4 回投与	12		10		22
1 回以上投与休止	0		1		1
1 回以上減量	0		0		0
	C1D1	C1D11	C1D1	C1D11	
投与量 (mg)					
平均値 (SD)	1.8 (0.18)	1.8 (0.17)	2.5 (0.30)	2.4 (0.30)	
中央値	1.9	1.9	2.6	2.5	
最小値, 最大値	1.4, 2.0	1.4, 2.0	2.0, 2.9	2.0, 2.9	

C: サイクル, D: 日目

a: 1 例で投与データ未入手

## 2) 重篤な有害事象

本治験に登録した41例において、20■■年■■月■■日のData cut-off時点までに報告された重篤な有害事象を表2.7.6.2.5-9に示す。報告された10例15件中1件(被験者番号:006/005)の下痢はGradeが不明であり、重篤度も含め、Data cut-off時点で調査中であった。よって確認された重篤な有害事象は9例14件であった。

MedDRA 器官別大分類(SOC分類)で最も頻度が高かったのは、感染症および寄生虫症SOCで、その内訳は肺炎3例、带状疱疹及び菌血症が各1例であった。

表 2.7.6.2.5- 9 重篤な有害事象一覧

被験者番号 (Site/Pt ID)	有害事象名 MedDRA PT	Grade	因果関係 <sup>a</sup>	転帰
002/004	急性腎不全	3	関連なし	回復
002/002	带状疱疹	3	関連あり	回復
002/008	大腿骨骨折	3	関連なし	回復
006/005	下痢	— <sup>b</sup>	可能性小	不変
002/017	呼吸困難	3	関連なし	軽快
	低酸素症	3	可能性小	回復
	酸素飽和度減少	3	関連なし	軽快
003/001	菌血症	3	関連なし	軽快
002/018	肺炎	2	関連あり	不変
001/003	痙攣	2	可能性小	不変
002/020	肺炎	2	可能性小	軽快
002/001	脳ヘルニア	4	関連なし	死亡
	肺炎	4	関連あり	死亡
	呼吸不全	4	関連なし	死亡
	胸痛	3	関連あり	回復

a: 関連なし; Not Related, 関連あり; Related, 可能性小; Possible

b: 不明(重篤度も不明)

## 3) 死亡例

1例(被験者番号:002/001)に死亡が報告された。本症例は20■■年■■月■■日に多発性骨髄腫(IgA)と診断された、68歳のスリランカ人男性であった。本症例は少なくとも登録3カ月前に胸痛の既往があった。1.0 mg/m<sup>2</sup>投与群に登録され、1日目\* から 29日目\* (サイクル2の8日目)まで1回1.89 mgのボルテゾミブが投与された。サイクル2の11日目の投与は治験薬との因果関係が否定されないGrade4の血小板減少症のため投与休止した。本剤の最終投与後9日目( 38日目\* ),本症例は胸痛のため入院した。胸痛の程度はGrade3と判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった。 38日目\* 以前に過粘稠症候群(M蛋白高濃度)のため血漿交換術が行われていた。心臓内科医の診察では冠動脈疾患の徴候は認められず、

39日目\* ,胸痛は血漿交換後、消失した。本剤の最終投与後19日目の 48日目\* ,本症例は呼吸不全及び脳ヘルニアを伴うGrade 4の肺炎により入院した。入院時、胸部X線にて軽度

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

～中等度の肺水腫を認め、広域抗生物質による治療を開始した。50日目\*、気管支洗浄を実施し、患者は挿管され過粘稠症候群に対する血漿交換術が施行された。気管支洗浄は *Staphylococcus aureus* 陽性であった。52日目\*、脳CT撮影を行ったが、明らかな脳内の急性所見は認められなかった。積極的な治療にもかかわらず、神経学的欠損及び障害の進行に伴い患者の状態は悪化し、瞳孔散大した。54日目\*、支持療法が中止され、患者は死亡した。剖検は実施されなかった。死亡診断書では、脳血栓発作による（又はそれに起因する）脳ヘルニアが急速な死亡を引き起こしたと報告されている。担当医は脳ヘルニアとボルテゾミブ投与との関連性を否定している。また担当医は、重篤な呼吸不全についてボルテゾミブ投与との関連性なしとしたが、併発する重篤な肺炎はボルテゾミブ投与との関連性ありとして、この事象の間接的原因とされた。

### 2.7.6.2.5.3 結論

本治験の中間報告として、少数例の再発多発性骨髄腫患者における PK 及び PD 解析を行った。また、本治験は実施中であり、安全性及び有効性に関する評価を行うのに十分なデータは得られていない。以下は、現時点において得られた知見である。なお、PK 及び PD 成績のほとんどは国内第 I/II 相試験 (JPN101 試験) と同様に実施した再解析結果であるが、結論に大きく影響する違いは認められていない。

- 1.0 mg/m<sup>2</sup> 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> のいずれの用量においても、血漿中未変化体濃度は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。
- サイクル 1 の 11 日目の投与後においては、1 日目に比べ、ボルテゾミブの CL の低下と t<sub>1/2</sub> の延長が認められた。サイクル 1 の 11 日目の薬物動態パラメータは、サイクル 3 の 1 日目及び 11 日目と同様であった。
- 各投与群の平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は各試験日において、ほぼ投与 5 分後に最大阻害を示した後、経時的に回復し、20S プロテアソーム活性阻害に可逆性が認められた。血液中 20S プロテアソーム活性の最大阻害率は、1.0 mg/m<sup>2</sup> 群で 78.3～85.1%、1.3 mg/m<sup>2</sup> 群で 70.5～81.4%であった。
- 平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は、サイクル 1 では 11 日目において 1 日目より高値を示した。サイクル 3 においても同様であったが、サイクル 3 の 1 日目及び 11 日目における平均血液中 20S プロテアソーム活性阻害率経時変化の違いは、サイクル 1 よりも小さかった。
- PK/PD モデル解析の結果から、各サイクルの 11 日目の E<sub>max</sub> は 1 日目と比較して高く、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。なお、EC<sub>50</sub> はいずれにおいても 0.65 ng/mL 以下と低濃度であり、ボルテゾミブが 20S プロテアソーム活性の阻害薬として低濃度で十分な作用を示すことが示された。

\*：新薬承認情報提供時に置き換え