

2.7.6.2.6 外国臨床第Ⅲ相試験 (M34101-039 評価資料 5.3.5.1.1)

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.6-1 に示す。

表 2.7.6.2.6-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の標題	再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブと高用量デキサメタゾンの多国間多施設共同無作為化非盲検試験 (試験番号: M34101-039)
公表文献	Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib vs. dexamethasone in relapsed multiple myeloma: a phase 3 randomized study. Abstract 6511. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June, 2004; New Orleans, LA. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib vs. dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma: A randomized phase 3 trial. The APEX study group. Abstract 305. 9th Congress of the European Hematology Association; June, 2004; Geneva Palexpo, Switzerland Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005; 352 (24):2487-98.
試験の目的	有効性: 〔主目的〕 再発又は難治性多発性骨髄腫患者がボルテゾミブ投与から得られる臨床上的有用性を高用量デキサメタゾン治療との比較で明らかにし、腫瘍増殖抑制期間 (TTP) の有意な延長で評価し、臨床上的有用性を評価する一部の指標 (新規骨関連事象発現までの期間, Grade3 以上の感染症発症率) の改善から裏付ける。 〔副次目的〕 生存期間 (生存期間及び1年生存期間) 及び奏効率 (CR+PR) の群間比較 安全性: 安全性と忍容性 (有害事象と臨床検査値異常の評価) の群間比較
試験の種類	実薬対照, 多国間, 多施設共同, 無作為化, 非盲検, 群間比較
対象疾患	再発又は難治性多発性骨髄腫
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) 各国規制に従った法律的承諾年齢である患者 2) 治験実施計画書を遵守する意思があると治験責任医師が判断した患者 3) 治験に関連する処置の前に, 自由意思により治験参加への文書同意が得られた患者 4) 女性の場合, 閉経後, 不妊手術後, 又は治験期間中に適切な避妊法 (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 5) 男性の場合, 治験期間中に適切な避妊法を行うことに同意した患者 6) 標準的診断基準で多発性骨髄腫と診断されており, 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や既存病変の悪化, 又は高カルシウム血症 (血清 Ca > 11.5 mg/dL) の発現により PD が確認された患者又は CR 後再発した

項目	内容
	<p>患者で、2回目、3回目又は4回目の治療が必要な患者</p> <p>7)以下の測定可能病変を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・分泌型多発性骨髄腫の場合、測定可能病変は血清 M 蛋白 [一般的に, IgG > 1 g/dL, IgA > 0.5 g/dL], 又は尿中軽鎖排泄量 200 mg/24hr 以上と定義する。 ・微量分泌型又は非分泌型多発性骨髄腫の場合、測定可能病変は診察又は適切な放射線撮影 [MRI, CT 等] により軟部組織腫瘍が確認できること。なお、微量分泌型多発性骨髄腫の場合、血清及び尿中 M 蛋白 (両方又はいずれか一方) が非常に低値のため奏効率の評価が困難となることから、他の病変 (骨髄; 骨髄外 mass) により評価を行う。非分泌型多発性骨髄腫とは、免疫固定法でも血清又は尿中 M 蛋白を検出しないものをいう。 <p>8)一般状態 (Karnofsky) スコア 60 以上の患者</p> <p>9)3 ヶ月を超える生存が見込める患者</p> <p>10)ベースライン (サイクル1 の1日目, 治験薬投与開始前) 前 14 日以内に以下の検査規準を満たす患者 (N は施設基準値の上限)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数 $\geq 50 \times 10^9 /L$ (検査前 7 日以内に未輸血) ・ヘモグロビン $\geq 7.5 \text{ g/dL}$ (検査前 7 日以内に未輸血) ・好中球数 $\geq 0.75 \times 10^9 /L$ (検査前 7 日以内に G-CSF 製剤を未使用) ・補正血清カルシウム値 $< 14 \text{ mg/dL}$ (3.5 mmol/L) ・AST $\leq 2.5 \times N$ ・ALT $\leq 2.5 \times N$ ・血清総ビリルビン $\leq 1.5 \times N$ ・クレアチニンクリアランス (算出値又は測定値) $\geq 20 \text{ mL/min}$
除外基準	<p>以下のいずれかに該当する場合、対象から除外する。</p> <p>1)ボルテゾミブの治療歴を有する患者</p> <p>2)以前、高用量デキサメタゾン療法に治療抵抗性を示した患者。治療抵抗性とは、PR 未達の患者、又は高用量デキサメタゾン中止後 6 ヶ月以内に PD となった患者、又は Grade3 以上の副作用により高用量デキサメタゾンを中止した患者</p> <p>3)以前、500 mg を超えるデキサメタゾン (又は等価のステロイド) を 10 週間を超えて、単独又は VAD 療法の一部として投与した患者</p> <p>4)登録前 6 週間以内にニトロソウレア剤を投与された患者。又は、登録前 3 週間以内に他の化学療法 (サリドマイドを含む)、クラリスロマイシン、インターフェロン、並びに放射線療法を受けた患者</p> <p>5)登録前 3 週間以内にコルチコステロイド (プレドニン > 10 mg/day, 又は等価) の投与を受けた患者</p> <p>6)登録前 8 週間以内に免疫療法又は抗体療法を受けた患者</p> <p>7)登録前 4 週間以内に血漿交換術を受けた患者</p> <p>8)登録前 4 週間以内に広範な手術を受けた患者 (圧迫骨折セメント固定は除く)</p> <p>9)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歴がある患者</p> <p>10) Grade2 (NCI-CTC ver.2) 以上の末梢性感覚ニューロパシーを有する患者</p> <p>11)登録前 6 ヶ月間以内に心筋梗塞の既往、又は New York Heart Association (NYHA) の ClassIII 又はIV の心不全、コントロール不能の狭心症、重篤なコントロール不能の心室性不整脈を有するか、急性虚血又は活動性の伝導障害の徴候が心電図に認められる患者</p> <p>12)登録前 5 年以内に多発性骨髄腫以外で、基底細胞癌又は粘膜内子宮頸癌を除く腫</p>

項目	内容
	<p>瘍の治療を受けた患者</p> <p>13)心アミロイドーシスを有する患者</p> <p>14)コントロール不良の高血圧，糖尿病，本計画の妨げとなるような他の重篤な内科的又は精神科的疾患を有する患者</p> <p>15)HIV 陽性の患者</p> <p>16)HBs 抗原陽性又は活動性の C 型肝炎に感染している患者</p> <p>17)治療を要する活動性の全身性感染症を有する患者</p> <p>18)女性患者の場合，妊娠している又は授乳婦である患者。スクリーニング時に得られた血清の β-hCG 妊娠検査陰性により，妊娠していないことが確認された患者。閉経後又は外科的に避妊された女性は妊娠検査を必要としない。</p> <p>19)他の治験に登録され，治験薬が投与された患者</p>
症例数	<p>登録例数：669 例（ボルテゾミブ群：333 例，デキサメタゾン群：336 例）</p> <p>目標症例数：620 例（ボルテゾミブ群：310 例，デキサメタゾン群：310 例）</p>
試験薬剤	<p>被験薬：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>対照薬：デキサメタゾン 4 mg 錠</p>
用法・用量及び投与期間	<p>被験薬：</p> <p>1 回投与量：1.3 mg/m²</p> <p>3 週サイクルで最大 8 サイクル投与後，5 週サイクルで最大 3 サイクル投与する。</p> <p>3 週サイクル：週 2 回 2 週間（1，4，8，11 日目）静脈内投与後，10 日間休薬</p> <p>5 週サイクル：週 1 回 4 週間（1，8，15，22 日目）静脈内投与後，13 日間休薬</p> <p>対照薬：</p> <p>1 回投与量：40 mg</p> <p>5 週サイクルで最大 4 サイクル投与後，4 週サイクルで最大 5 サイクル投与する。</p> <p>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</p> <p>4 週サイクル：1 日 1 回（1～4 日目）経口投与後，24 日間休薬</p>
試験方法	<p>登録症例をボルテゾミブ又は高用量デキサメタゾンのいずれか一方に 1：1 の比率で無作為に割り付け，前治療の施行回数（初回治療のみか，2 回以上の治療か），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 か，直近の前治療後 6 ヶ月を越えてからの PD），β_2 ミクログロブリン値（2.5 mg/L 以下か，2.5 mg/L 超か）の 3 つの因子に基づいて層別化した。患者の評価時期は，投与前，投与期間中，短期フォローアップ及び長期フォローアップとした。投与前ではスクリーニング時及びベースライン時に来院することとした。サイクル 1 の 1 日目は無作為割り付け後 72 時間以内に開始することとした。</p> <p>投与期間中における受診総数は，割り付けられた投与群（ボルテゾミブ群又はデキサメタゾン群）により異なるようにしたが，いずれの患者も治験実施施設を 3 週間に 1 回受診することとした。さらに，ボルテゾミブ群は，ボルテゾミブ投与時にも治験実施施設を受診することとした。治験薬投与を終了する患者は，早期中止例か予定通りに終了する患者かを問わず，最終投与後 30 日以降，最長 60 日目までに来院することとした。進行（PD）確定以外の理由による中止例では，3 週間に 1 回のペースで 39 週目まで，又は PD が確定するまで施設を受診することとした。PD の判定は，EBMT 基準で判定した。投与終了例が PD となっていない場合は 6 週に 1 回の短期フォローアップを実施し，PD が確定するまでこれを継続することとした。PD 確定後は，一部の骨関連事象の発現率及び生存期間に関する追跡を，長期フォローアップ中に 3</p>

項目	内容
	<p>ヵ月に1回の電話連絡又は来院により実施することとした。CRが確定した患者については、CR確定後さらに2サイクル継続し、この2サイクル終了後に治験薬投与を終了して、短期フォローアップを開始することとした。</p> <p>予定された中間解析結果を独立データモニタリング委員会（以下、IDMC）が20█年█月█日に評価した結果、TTPがボルテゾミブ群はデキサメタゾン群と比較して有意に延長すると判明したことを受け、IDMCは対照群の設定を中止し、疾患の状態を問わず、デキサメタゾン投与中の全例にボルテゾミブ投与を受ける機会を速やかに与えるよう勧告した。2003年12月15日現在、デキサメタゾン群は短期、長期のいずれのフォローアップ期にも参加する必要がなくなり、デキサメタゾン群のいずれの患者でも040試験でのボルテゾミブ投与を選択できるようにした。</p>
有効性評価	<p>(1) 主要評価項目 TTP</p> <p>(2) 副次評価項目 生存時間解析, 1年生存期間, 奏効率[CR+PR], 奏効持続期間, 奏効到達期間, 新規骨関連事象発現までの期間, Grade3以上の感染症発症率</p> <p>(3) 探索的評価項目 QOL</p>
安全性評価	有害事象, 臨床検査値
統計手法	<p>主要評価項目であるTTPの2群間の比較は、層別Log-rank検定により行った。層別因子は、前治療の施行回数（1回治療のみか、2回治療以上か）、試験参加前の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ヵ月以内のPDか、直近の前治療後6ヵ月を越えてからのPD）、β_2ミクログロブリン値（2.5 mg/L以下か、2.5 mg/L超か）とした。各群のTTP分布の推定には、Kaplan-Maier法を用いた。有意水準$\alpha=0.05$（両側）の層別Log-rank検定にて統計学的に有意であれば、ボルテゾミブ投与が高用量デキサメタゾン投与に比べて、TTPは延長すると結論づけた。</p> <p>副次評価項目（生存時間解析, 1年生存期間, 奏効率, Grade3以上の感染症発症率, 新規骨関連事象の発現までの期間）における両群間の差は、有意水準$\alpha=0.05$（両側）で検定を行った。生存時間解析, 新規骨関連事象の発現までの期間及びGrade3以上の感染症発症までの期間は、前述したTTP解析と同様の層別Log-rank検定を用いて行った。なお、Grade3以上の感染症の発現率についてはFisherの直接確率法を用いて解析した。奏効率（CR+PR）の解析は、Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定を用い、層別因子で調節して行った。ボルテゾミブ群とデキサメタゾン群間の奏効率の差における95%信頼区間（両側）を求めた。</p> <p>TTPと奏効率の最終解析結果は、治験依頼者で開発しIRCにより信頼性が検証されたコンピュータアルゴリズムにより判定した。このアルゴリズムは、EBMT評価基準に従ったPD及び奏効の一貫した評価を可能とした。アルゴリズムによるPD及び奏効の確定は、主として中央検査によるM蛋白量の変化により確定されたが、血清及び尿中M蛋白、骨髄中の形質細胞割合、形質細胞腫瘍の出現又は増大、骨病変の出現又は増大、補正血清カルシウム値も評価に使用した。</p> <p>TTPの中間解析をO'BrienとFlemingの方法に基づき計画し、実施した。中間解析は、231人目のPD確認後となる20█年█月█日のIDMCにより検討した。中間解析は、デキサメタゾン群と比較し、ボルテゾミブ群のTTPが有意に延長したことを示した（$P<0.0001$）。さらに、生存時間解析でもデキサメタゾン群と比較しボルテゾミブ群で延長した（$P=0.038$）。これらの結果に基づき、IDMCはデキサメタゾン群に登録されたすべての患者にボルテゾミブ投与を受ける機会を与えることを勧告した。2003</p>

と比べ少なかった。ボルテゾミブ群の9% (31/333例) 及びデキサメタゾン群の5% (16/336例) がすべてのサイクルの投与を完了した。CR 確定により治験を終了した症例は、ボルテゾミブ群3% (9/333例) 及びデキサメタゾン群1%未満 (2/336例) であった。

2004年1月13日のData cut-off時点で、ボルテゾミブ群の28% (92/333例) 及びデキサメタゾン群の15% (50/336例) が治験継続中であった。本治験では、デキサメタゾン群でPDが確認された症例は、継続投与試験 (040試験) に登録してボルテゾミブへ切り替えることを可能とした。中間解析結果及びIDMCの決議により、2003年12月15日以降はデキサメタゾン群全例に対して040試験に登録してボルテゾミブを投与する機会を提供することとした。2003年12月15日以前には、デキサメタゾン群の336例中147例が040試験に登録し、ボルテゾミブの投与へ切り替えていた。

早期中止例、すなわちCR又はPD以外の理由による中止は、全体で30% (198/669例) に認められた。両群における早期中止例の割合は同程度で、ボルテゾミブ群が31% (103/333例)、デキサメタゾン群が28% (95/336例) であった。最も多い早期中止の理由は両群共に有害事象であり、ボルテゾミブ群20% (67/333例) は、デキサメタゾン群15% (50/336例) と比較して高率であった。4% (29/669例) は被験者希望による中止で、それぞれボルテゾミブ群が5% (17/333例)、デキサメタゾン群が4% (12/336例) であった。その他の理由による中止は、ボルテゾミブ群が3% (11/333例)、デキサメタゾン群が5% (18/336例) であり、主なものは担当医の判断による中止 (15例) であった。これら以外の中止理由は1%以下であった。

表 2.7.6.2.6-2 完了・中止状況 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	計
	n (%)	n (%)	n (%)
ITT 解析対象例	333 (100)	336 (100)	669 (100)
未投与	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)
1回以上投与例 (安全性解析対象例)	331 (99)	332 (99)	663 (99)
終了例			
すべてのサイクル ^a を完了	31 (9)	16 (5)	47 (7)
CR	9 (3)	2 (<1)	11 (2)
PD	98 (29)	174 (52)	272 (41)
投与中の被験者 ^b	92 (28)	50 (15)	142 (21)
中止例 ^c	103 (31)	95 (28)	198 (30)
中止理由			
有害事象	67 (20)	50 (15)	117 (17)
被験者希望	17 (5)	12 (4)	29 (4)
治療拒否	3 (<1)	5 (1)	8 (1)
合併症	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
重大な逸脱	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
管理上の理由	0	2 (<1)	2 (<1)
追跡のための来院せず	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
不遵守	0	1 (<1)	1 (<1)
その他の理由	11 (3)	18 (5)	29 (4)

a : ボルテゾミブ群 (3週サイクルを8サイクル投与後, 5週サイクルを3サイクル投与)
 デキサメタゾン群 (5週サイクルを4サイクル投与後, 4週サイクルを5サイクル投与)

b : Data cut-off (2004年1月13日) 時点で投与中の被験者

c : CR例とPD例を除いた早期中止例

ITT 解析対象例における投与サイクルごとの完了例の内訳を表 2.7.6.2.6-3 に示す。ボルテゾミブ群の 56% (186/333 例) は 5 サイクル以上投与され、29% (96/333 例) は 8 サイクル以上投与された。デキサメタゾン群の 28% (93/336 例) は 5 サイクル以上が投与され、11% (36/336 例) が 8 又は 9 サイクル投与された。ボルテゾミブのサイクル 8 までの投与期間 (3 週サイクル×8) とデキサメタゾンのサイクル 5 までの投与期間 (5 週サイクル×4, 4 週サイクル×1) は同じ期間 (24 週間) であり、両群とも 24 週までの完了例の割合は同様であった。

表 2.7.6.2.6-3 投与サイクルごとの完了例の内訳 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	計
	n (%) (n = 333)	n (%) (n = 336)	n (%) (n = 669)
投与あり (1 回以上)	331 (99)	332 (99)	663 (99)
1 サイクル以上完了 ^a	328 (98)	318 (95)	646 (97)
2 サイクル以上完了	307 (92)	260 (77)	567 (85)
3 サイクル以上完了	269 (81)	188 (56)	457 (68)
4 サイクル以上完了	231 (69)	120 (36)	351 (52)
5 サイクル以上完了	186 (56)	93 (28)	279 (42)
6 サイクル以上完了	150 (45)	70 (21)	220 (33)
7 サイクル以上完了	125 (38)	54 (16)	179 (27)
8 サイクル以上完了	96 (29)	36 (11)	132 (20)
9 サイクル以上完了	75 (23)	16 (5)	91 (14)
10 サイクル以上完了	54 (16)	0	54 (8)
11 サイクル完了	31 (9)	0	31 (5)
すべての投与サイクル完了 ^b	31 (9)	16 (5)	47 (7)

- a : ボルテゾミブ群 (4 回の投与中 3 回以上投与が行われた場合、サイクル完了とした)
 デキサメタゾン群 (5 週サイクルでは 12 回の投与中 8 回以上、4 週サイクルでは 4 回の投与中 3 回以上投与が行われた場合、サイクル完了とした)
- b : ボルテゾミブ群 (3 週サイクルを 8 サイクル投与後、5 週サイクルを 3 サイクル投与)
 デキサメタゾン群 (5 週サイクルを 4 サイクル投与後、4 週サイクルを 5 サイクル投与)

(3) 被験者背景

1) 人口統計学的特性

ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群における被験者背景を表 2.7.6.2.6-4 に示す。両群の被験者背景は類似していた。両群の症例の多くは、男性 (ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群 ; 56% 及び 60%) 及び白人 (90% 及び 88%) であった。669 例における年齢の平均値は 61 歳 (範囲 : 27 ~ 86 歳) であった。ベースライン時の一般状態 (Karnofsky) スコアは、ボルテゾミブ群の 57%、デキサメタゾン群の 53% といずれも過半数が 90 以上であった。一般状態 (Karnofsky) スコアの 60 以下は全体の 5% (31/647 例) であり、ボルテゾミブ群の 6% (18/322 例)、デキサメタゾン群の 4% (13/325 例) であった。

表 2.7.6.2.6-4 人口統計学的特性 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	計
	n (%) (n = 333)	n (%) (n = 336)	n (%) (n = 669)
性別 [N(%)]			
症例数	333	336	669
男性	188 (56)	200 (60)	388 (58)
女性	145 (44)	136 (40)	281 (42)
人種 [N(%)]			
症例数	333	334	667
白人	301 (90)	293 (88)	594 (89)
黒人	19 (6)	25 (7)	44 (7)
アジア人/太平洋諸島系人	6 (2)	5 (1)	11 (2)
ラテンアメリカ系	5 (2)	5 (1)	10 (1)
その他	2 (<1)	6 (2)	8 (1)
年齢 (歳)			
N	333	336	669
平均値 (SD)	61.3 (9.75)	60.7 (10.14)	61.0 (9.94)
中央値	62.0	61.0	62.0
最小値, 最大値	33, 84	27, 86	27, 86
一般状態 (Karnofsky) スコア [N(%)]			
N	322	325	647
≤50	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
60	17 (5)	12 (4)	29 (4)
70	24 (7)	41 (13)	65 (10)
80	98 (30)	100 (31)	198 (31)
90 又は 100	182 (57)	171 (53)	353 (55)

2) 多発性骨髄腫の分類及び罹病期間

骨髄腫のタイプ及び罹病期間を表 2.7.6.2.6-5 に示す。骨髄腫のタイプでは IgG 型が最も多く、ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群のそれぞれ 60% (200/333 例) 及び 59% (199/336 例) を占めた。IgA 型は、それぞれ 23% (76/333 例) 及び 24% (79/336 例) であった。BJP 型は 13% (86/669 例)、IgD 型は 2% (11/669 例) であり、その他は 1%又はそれ以下であった。

罹病期間の平均は、ボルテゾミブ群が 4.2 年、デキサメタゾン群が 3.8 年であり、中央値はそれぞれ 3.5 年、3.1 年であった。

表 2.7.6.2.6-5 骨髄腫のタイプ及び罹病期間 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	計
	n (%) (n = 333)	n (%) (n = 336)	n (%) (n = 669)
骨髄腫のタイプ [N(%)] ^a			
N	333	336	669
IgG	200 (60)	199 (59)	399 (60)
κ	140 (42)	147 (44)	287 (43)
λ	56 (17)	49 (15)	105 (16)
κ + λ	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
不明	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
IgA	76 (23)	79 (24)	155 (23)
κ	46 (14)	48 (14)	94 (14)
λ	30 (9)	30 (9)	60 (9)
不明	0	1 (<1)	1 (<1)
IgG + IgA	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
IgD	6 (2)	5 (1)	11 (2)
κ	2 (<1)	0	2 (<1)
λ	4 (1)	5 (1)	9 (1)
IgM κ	2 (<1)	0	2 (<1)
BJP	41 (12)	45 (13)	86 (13)
不明	1 (<1)	0	1 (<1)
非分泌型	4 (1)	5 (1)	9 (1)
微量分泌型	9 (3)	7 (2)	16 (2)
罹病期間 (年)			
N	331	332	663
平均値 (SD)	4.2 (3.34)	3.8 (2.39)	4.0 (2.91)
中央値	3.5	3.1	3.3
最小値, 最大値	0.4, 24.9	0.3, 14.7	0.3, 24.9

a: ベースラインの免疫固定法の結果は、中央検査を使用

3) 多発性骨髄腫に対する前治療歴

① 前治療の概要

多発性骨髄腫に対する前治療の概要を表 2.7.6.2.6-6 に示す。治験実施計画書の選択基準により、大半の症例は1~3回治療後であった [ボルテゾミブ群; 96% (318/332例), デキサメタゾン群; 93% (313/336例)]。前治療回数の中央値は両群ともに2回であり、全体での範囲は1~8回であった。全体の38% (251/668例) は前治療が1回治療のみであり、ボルテゾミブ群では40% (132/332例) 及びデキサメタゾン群では35% (119/336例) であった。前治療歴が4回治療以上であった症例は6% (37/668例) で、ボルテゾミブ群の4% (14/332例) 及びデキサメタゾン群の7% (23/336例) であった。

前治療が不明の1例を除く98% (657/668例) でステロイドが投与されており、アルキル化剤, アントラサイクリン類はそれぞれ91% (612/668例) 及び77% (513/668例) であった。両群間では、ステロイド (ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群; 98%及び99%), アルキル化剤 (91%及び92%), アントラサイクリン類 (77%及び76%) の前治療を受けた症例の割合は同様であった。サリドマイドの投与は全体の49% (328/668例) で行われ、ボルテゾミブ群の48% (160/332例),

デキサメタゾン群の 50% (168/336 例) であった。

ボルテゾミブ群の 98% (326/332 例) では 4 種類の化学療法剤中の 2 種類以上が、82% (272/332 例) では 3 種類以上が、更に 34% (114/332 例) では 4 種類すべてが投与されていた。同様にデキサメタゾン群では 2 種類以上が 99% (331/336 例)、3 種類以上が 84% (281/336 例)、4 種類すべてが 35% (119/336 例) に前治療として投与されていた。

幹細胞移植又は大量化学療法は、全体の 67% (451/668 例) で実施されており、ボルテゾミブ群の 67% (222/332 例) 及びデキサメタゾン群の 68% (229/336 例) であった。放射線療法は、情報を入手した 662 例のうち 32% (214 例) にみられ、ボルテゾミブ群で 33% (110/329 例)、デキサメタゾン群で 31% (104/333 例) であった。放射線療法による前治療から治験薬投与までの平均期間は、ボルテゾミブ群が 30 ヶ月、デキサメタゾン群が 25 ヶ月であった。

高用量デキサメタゾンによる前治療は、ボルテゾミブ群の 37% (124/332 例)、デキサメタゾン群の 43% (145/336 例)、全体の 40% (269/668 例) に実施されていたが、有効性評価に大きく影響する組み入れ基準違反として、デキサメタゾン治療抵抗性の患者の登録が考えられた。

これらの患者は、デキサメタゾン投与で奏効しないか、あるいはボルテゾミブに奏効しても奏効持続期間が短いと考えられる。この組み入れ基準の確認のため、コンピュータアルゴリズムを用いて、ベースライン時のデータからデキサメタゾンに治療抵抗性を示しているかどうかを判定した。治療抵抗性は、PR 未満、最終投与後 6 ヶ月以内の PD、又は Grade3 以上の毒性による中止のいずれかに該当するものと定義した。前治療としての高用量デキサメタゾン療法は、500 mg 以上のデキサメタゾン又は等価のステロイド剤の 10 週間を超える投与と定義した。前治療のデータ、特に高用量ステロイドに関する情報は、デキサメタゾンに治療抵抗性か評価するため、ベースライン時に審査した。高用量デキサメタゾン投与を受けたが、効果に関するデータが入手できない患者は、CR 又は PR に達していないことと解釈した。同様に、高用量デキサメタゾン投与後に PD が認められたことは判明しているが、TTP に関するデータが入手できない症例も 6 ヶ月以内の PD とみなした。

その結果、9% (60/669 例) がデキサメタゾン治療抵抗性と判定された [ボルテゾミブ群 ; 10% (32/333 例)、デキサメタゾン群 ; 8% (28/336 例)] ため、TTP、生存期間、奏効率の解析ではこれらを除いた感度分析を実施することとした。

表 2.7.6.2.6-6 多発性骨髄腫に対する前治療の概要 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ n (%) (n = 333)	デキサメタゾン n (%) (n = 336)	計 n (%) (n = 669)
前治療の施行回数			
N	332	336	668
平均値 (SD)	1.9 (0.96)	2.0 (1.02)	2.0 (0.99)
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値, 最大値	1, 7	1, 8	1, 8
1 回治療	132 (40)	119 (35)	251 (38)
2~3 回治療	186 (56)	194 (58)	380 (57)
4 回治療以上	14 (4)	23 (7)	37 (6)
不明 ^a	1	0	1
ステロイド	325 (98)	332 (99)	657 (98)
高用量デキサメタゾン	124 (37)	145 (43)	269 (40)
デキサメタゾン治療抵抗性 ^b	32 (10)	28 (8)	60 (9)
アルキル化剤	302 (91)	310 (92)	612 (91)
アントラサイクリン類	256 (77)	257 (76)	513 (77)
サリドマイド	160 (48)	168 (50)	328 (49)
上記薬剤中, 2 種類以上投与 ^c	326 (98)	331 (99)	657 (98)
上記薬剤中, 3 種類以上投与 ^c	272 (82)	281 (84)	553 (83)
上記薬剤 4 種類すべて投与 ^c	114 (34)	119 (35)	233 (35)
ビンカ・アルカロイド	248 (74)	242 (72)	490 (73)
Revlamid/Actimid	0	2 (<1)	2 (<1)
幹細胞移植/他の大量化学療法	222 (67)	229 (68)	451 (67)
骨髄移植 (施行時 65 歳未満) [n/N(%)]	168/222 (76)	180/229 (79)	348/451 (77)
骨髄移植 (施行時 65 歳以上) [n/N(%)]	54/222 (24)	49/229 (21)	103/451 (23)
研究的治療又はその他の治療 ^d	11 (3)	8 (2)	19 (3)

a : 被験者番号 158-002 (ボルテゾミブ群に割付けられたが未投与。データ未入手)

b : コンピュータアルゴリズムにより決定

c : ステロイド, アルキル化剤, アントラサイクリン, サリドマイドのうち 2 種類, 3 種類又は 4 種類

d : Revlamid 又は Actimid を投与された被験者を除く

1 回治療のみの被験者と 2 回治療以上の被験者に分類したときの前治療の概要を表 2.7.6.2.6-7 に示す。前治療内容が不明であった 1 例を除き、登録した被験者の前治療回数において、1 回治療のみであったのは、ボルテゾミブ群 40% (132/332 例) デキサメタゾン群 35% (119/336 例) であった。前治療が 1 回治療のみの 251 例における治療内容は、ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群のそれぞれで、ステロイド剤が 95%及び 98%, アルキル化剤が 86%及び 83%, アントラサイクリン類が 73%及び 68%であった。アルキル化剤及びアントラサイクリン類の使用頻度は、1 回治療のみと 2 回治療以上で類似していた。サリドマイドの使用頻度は、2 回治療以上に比べ、1 回治療のみでは低かった。

表 2.7.6.2.6-7 前治療が1回治療のみ又は2回治療以上の症例における前治療歴
(ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ n (%) (n = 333)	デキサメタゾン n (%) (n = 336)	計 n (%) (n = 669)
1 回治療のみの被験者	132	119	251
ステロイド	125 (95)	117 (98)	242 (96)
高用量デキサメタゾン	48 (36)	54 (45)	102 (41)
アルキル化剤	114 (86)	99 (83)	213 (85)
アントラサイクリン類	96 (73)	81 (68)	177 (71)
サリドマイド	25 (19)	28 (24)	53 (21)
上記薬剤中, 2種類以上投与 ^a	126 (95)	115 (97)	241 (96)
上記薬剤中, 3種類以上投与 ^a	90 (68)	79 (66)	169 (67)
上記薬剤4種類すべて投与 ^a	13 (10)	12 (10)	25 (10)
ビンカ・アルカロイド	94 (71)	77 (65)	171 (68)
Revlamid/Actimid	0	0	0
幹細胞移植/他の大量化学療法 研究的治療又はその他の治療 ^b	84 (64)	72 (61)	156 (62)
研究的治療又はその他の治療 ^b	2 (2)	3 (3)	5 (2)
2 回治療以上の被験者	200	217	417
ステロイド	200 (100)	215 (99)	415 (>99)
高用量デキサメタゾン	76 (38)	91 (42)	167 (40)
アルキル化剤	188 (94)	211 (97)	399 (96)
アントラサイクリン類	160 (80)	176 (81)	336 (81)
サリドマイド	135 (68)	140 (65)	275 (66)
上記薬剤中, 2種類以上投与 ^a	200 (100)	216 (>99)	416 (>99)
上記薬剤中, 3種類以上投与 ^a	182 (91)	202 (93)	384 (92)
上記薬剤4種類すべて投与 ^a	101 (51)	107 (49)	208 (50)
ビンカ・アルカロイド	154 (77)	165 (76)	319 (76)
Revlamid/Actimid	0	2 (<1)	2 (<1)
幹細胞移植/他の大量化学療法 研究的治療又はその他の治療 ^b	138 (69)	157 (72)	295 (71)
研究的治療又はその他の治療 ^b	9 (5)	5 (2)	14 (3)

a : ステロイド, アルキル化剤, アントラサイクリン, サリドマイドのうち2種類, 3種類又は4種類

b : Revlamid 又は Actimid を投与された被験者を除く

② 登録前直近の前治療の概要

登録前直近の前治療の概要を表 2.7.6.2.6-8 に示す。両群における登録前直近の前治療の内容は同様であった。すなわち, 直近の前治療の施行期間 (中央値) は, ボルテゾミブ群が 7.0 ヶ月及びデキサメタゾン群が 7.1 ヶ月であり, 直近の前治療からの期間 (最終投与から治験薬投与まで) の中央値は, ボルテゾミブ群が 5.0 ヶ月及びデキサメタゾン群が 4.8 ヶ月であった。アルキル化剤による化学療法又はその他の併用化学療法は, ボルテゾミブ群の 71% (235/332 例) 及びデキサメタゾン群の 68% (230/336 例), サリドマイドの単剤又は併用療法は, 両群の約 40% で実施されていた。

表 2.7.6.2.6-8 登録前直近の前治療の概要 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	計
	n (%) (n = 333)	n (%) (n = 336)	n (%) (n = 669)
直近の前治療の期間 (月)			
N	332	336	668
平均値 (SD)	11.7 (14.64)	10.4 (10.69)	11.1 (12.82)
中央値	7.0	7.1	7.1
最小値, 最大値	0.0, 120.8	0.0, 61.4	0.0, 120.8
直近の前治療からの期間 (月)			
N	331	332	663
平均値 (SD)	11.2 (14.30)	10.5 (13.05)	10.9 (13.68)
中央値	5.0	4.8	4.9
最小値, 最大値	0.4, 83.1	0.1, 103.0	0.1, 103.0
直近の前治療から登録まで 6 ヶ月を超える例数 [n/N (%)]	147/331 (44%)	153/332 (46%)	300/663 (45%)
直近の前治療の種類			
N	332	336	668
併用又は単剤の化学療法	235 (71)	230 (68)	465 (70)
サリドマイド単剤又は併用療法	131 (39)	135 (40)	266 (40)
大量化学療法/移植	134 (40)	120 (36)	254 (38)
ステロイド単剤	8 (2)	11 (3)	19 (3)
研究的治療又はその他の療法	8 (2)	6 (2)	14 (2)
Revlamid 単剤又は併用療法	0	1 (<1)	1 (<1)

(4) 有効性

IDMC の決定に基づき 2003 年 12 月 14 日以降, デキサメタゾン群の症例は, 病勢の進行の有無にかかわらず, ボルテゾミブ投与を受けることが認められたため, TTP, 奏効率, 奏効到達期間及び奏効期間に関するデータは, 2003 年 12 月 14 日以前の直近データで打ち切りとした。生存期間, 骨関連事象及び感染症に関するデータは, 2004 年 1 月 13 日 (すなわち, ボルテゾミブへの切り替え後 30 日) までの利用可能な全データを含めた。

有効性に関する解析は, EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplant) 基準に準じた PD 及び治療効果の判定に必要な全データに対する一貫した評価を組み込んだ, コンピュータ用 SAS アルゴリズムにより実施した。

解析対象例の内訳を表 2.7.6.2.6-9 に示す。両群ともすべての解析対象例の割合は類似していた。

有効性の主要解析及び副次解析は, 無作為化割付けした 669 例 (ITT 解析対象例) で実施した。非盲検試験のため, 治療法による治療拒否率の違いを想定し, 未投与症例が主要解析へのバイアスとなるか確認することを目的に, 治験薬投与例 (All Treated Patients ; ATP) を 1 回以上の治験薬の投与を受けた症例と定義した。結果的に治験薬投与例は ITT 解析対象例の 99% を占めたため, この集団での有効性解析は行わなかった。抗腫瘍効果については, 測定可能病変 (IgG \geq 5 g/L, IgA \geq 2 g/L, 軽鎖 \geq 200mg/24hr 又は 1 つ以上の軟部組織腫瘍) を有する症例を抗腫瘍効果解析対象例とした。抗腫瘍効果解析対象例は 94% (627/669 例) で, ボルテゾミブ群の 95% (315/333 例), デキサメタゾン群の 93% (312/336 例) であった。

表 2.7.6.2.6-9 解析対象例の内訳

解析対象例の分類	ボルテゾミブ n (%)	デキサメタゾン n (%)	計 n (%)
無作為化例 (ITT 解析対象例)	333	336	669
治験薬投与例 (安全性解析対象例)	331 (99)	332 (99)	663 (99)
抗腫瘍効果解析対象例	315 (95)	312 (93)	627 (94)

1) 主要評価項目 (TTP) に関する解析

TTP は、無作為割付した日から最初に PD が認められた日、又は CR 後に再発が確認された日までの期間と定義した。PD が確認された日は EBMT 基準に基づいて作成されたコンピュータアルゴリズムにより判定した。血清又は尿中 M 蛋白、及び補正血清カルシウム値のなど有効性に関連する評価は 42 週 (又は PD 確定時) までは 3 週ごとに実施し、その後は治療スケジュールの変更に関わらず、両群とも 6 週ごとに実施した。

代替療法を開始した症例、追跡調査不能となった症例、PD 確認前に死亡した症例は、奏効率が安定又は奏効していたことが示唆又は報告された最終の受診日を打ち切り日とした。更に、ボルテゾミブ群では有効性に関する成績に影響を及ぼす可能性のあるステロイド治療 (例えば、プレドニン換算で 10 mg/day を超えるステロイド剤の 5 日間以上の投与、あるいは 20 mg/day 以上のデキサメタゾンの 2 日間以上の投与など) を受けた症例は、ステロイド療法を開始する前の奏効率が安定又は奏効していたことが確認される最後の観察日をもって打ち切り日とした。2003 年 12 月 15 日より全症例にボルテゾミブ投与を受ける機会を提供したため、最終のデータ打ち切り日は 2003 年 12 月 14 日とした。ベースライン以降、治療効果を評価するための十分なデータが無い症例は、無作為化した日をもってデータ打ち切り日とした。

ITT 解析対象例における TTP を表 2.7.6.2.6-10 に、TTP の Kaplan-Maier 曲線を図 2.7.6.2.6-2 に示す。TTP は、ボルテゾミブ群がデキサメタゾン群と比較して有意に長かった (ハザード比 = 0.55 ; $p < 0.0001$)。TTP の中央値は、ボルテゾミブ群 189 日 (6.2 カ月)、デキサメタゾン群 106 日 (3.5 カ月) であり、ボルテゾミブが TTP (中央値) を 78% 改善させた。2003 年 12 月 14 日までの最終追跡時までには 669 例中 343 例で PD 確認となり、内訳はボルテゾミブ群の 44% (147/333 例) 及びデキサメタゾン群の 58% (196/336 例) であった。326 例が打ち切り例となったが、主な理由は 2003 年 12 月 14 日の Data cut-off によるものであった。

表 2.7.6.2.6-10 TTP (日) の一覧 (ITT 解析対象例, N=669)

統計値	ボルテゾミブ (n = 333)	デキサメタゾン (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
イベント発生数 N (%)	147 (44)	196 (58)	0.55 (0.44, 0.69)
打ち切り例数 N (%)	186 (56)	140 (42)	$p < 0.0001$
25%点 (95%信頼区間)	84 (66, 92)	45 (43, 60)	
中央値 (95%信頼区間)	189 (148, 211)	106 (86, 128)	
75%点 (95%信頼区間)	314 (252, NE)	192 (172, 217)	
最小値, 最大値	0+, 452+	0+, 418	

+ : 打ち切り, NE : 推定できず

a : p 値は層別因子により調整した Log-rank 検定により算出

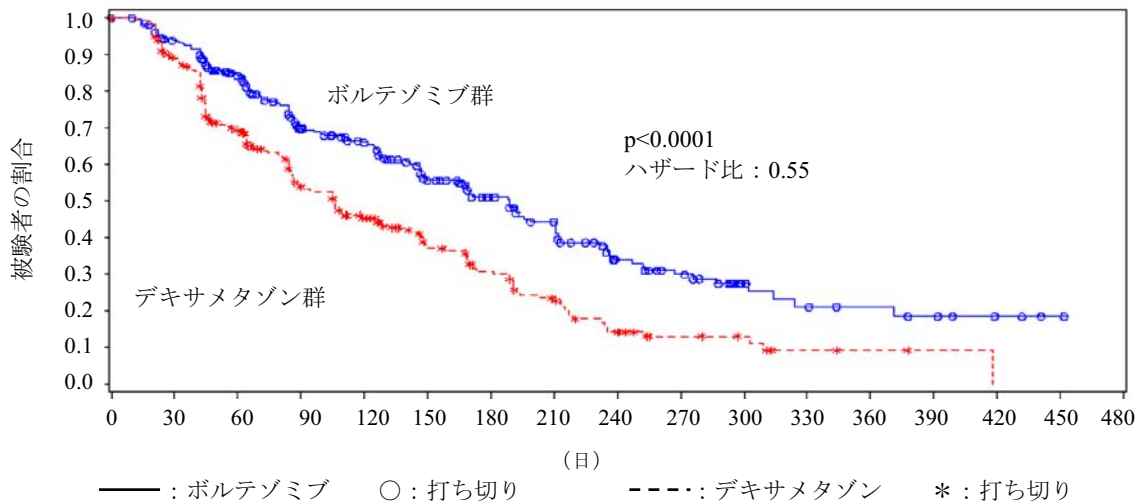


図 2.7.6.2.6-2 TTP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象例, N = 669)

2) 副次評価項目に関する解析

① 生存期間

生存期間は、無作為割付した日から死亡日までと定義した。Data cut-off (2004年1月13日)時点までの最終追跡調査にて、生存していた症例は打ち切りとした。無作為割付したが投与しなかった症例については、無作為割付した日で打ち切りとした。

ITT 解析対象例における生存期間と1年生存期間を表 2.7.6.2.6-11 に、生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2.6-3 に示す。解析時点で、生存していた症例の中央値は 8.3 ヶ月であった。この解析結果にはデキサメタゾン群で PD となり 040 試験に登録してボルテゾミブを投与した (すなわち、2004年12月15日より前に切り替えた) 症例 (147/336 例) のデータを含んでおり、ボルテゾミブの投与期間や他の代替治療期間も、デキサメタゾン群としての生存期間に反映された。

ボルテゾミブ群の生存期間は、デキサメタゾン群に対して有意な延長を示した (ハザード比 = 0.57, $p=0.0013$)。669 例中 135 例は 2004年1月13日の Data cut-off 時点で死亡しており、内訳はボルテゾミブ群が 15% (51/333 例) 及びデキサメタゾン群が 25% (84/336 例) であった。

ボルテゾミブ群の生存曲線は 500 日目付近でデキサメタゾン群と交差した。これは、ボルテゾミブ群の 504 日時点の追跡データで 3 例中 1 例が死亡したことに起因している。500 日目以前で打ち切りとなった症例 (282 例) の多くは 500 日以降も生存しているため、生存期間の追加情報が反映されれば、ボルテゾミブ群の生存期間も延長すると考えられる。一方、デキサメタゾン群については、2003年12月15日時点でボルテゾミブへの切り替えが可能となったため、それ以降の生存期間は更新されていない。

1年生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2.6-4 に示す。1年生存期間はデキサメタゾン群と比較して、ボルテゾミブ群が有意に長く、ハザード比 0.53 であった ($P=0.0005$)。死亡例は全体の 19% (128/669 例)、内訳はボルテゾミブ群 14% (46/333 例) 及びデキサメタゾン群 24% (82/336 例) であった。1年時点の生存率は、ボルテゾミブ群 80% 及びデキサメタゾン群 66% ($p=0.0025$) であった。これは、ボルテゾミブ投与により死亡リスクが 41% 低下したことを表している (つまり、1年目の死亡リスクがデキサメタゾン群で 34% に対し、ボルテゾミブ群で 20% であった)。

表 2.7.6.2.6- 11 生存期間 (ITT 解析対象例, N=669)

統計値	ボルテゾミブ (n = 333)	デキサメタゾン (n = 336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値
生存期間			0.57 (0.40, 0.81)
死亡数 N (%)	51 (15)	84 (25)	0.0013 ^a
打ち切り数 N (%)	282 (85)	252 (75)	
25%点 (95%信頼区間) (日)	422 (352, NE)	248 (203, 302)	
中央値 (95%信頼区間) (日)	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	
75%点 (95%信頼区間) (日)	NE (504, NE)	NE (NE, NE)	
最小値, 最大値	0+, 518+	0+, 533+	
1 年生存期間			
1 年時点の生存率 (%)	80	66	0.0025 ^b

+ : 打ち切り, NE : 推定できず

a : p 値は層別因子により調整した Log-rank 検定により算出

b : 正規近似に基づく 1 年時点の生存率の比較より p 値を算出

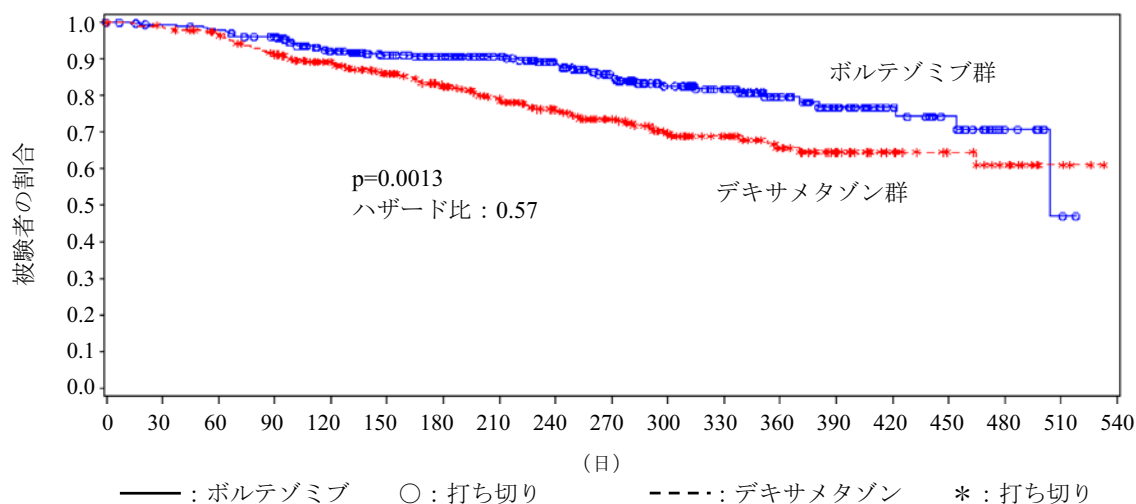


図 2.7.6.2.6-3 生存期間の Kaplan-Maier 曲線 (ITT 解析対象例, N = 669)

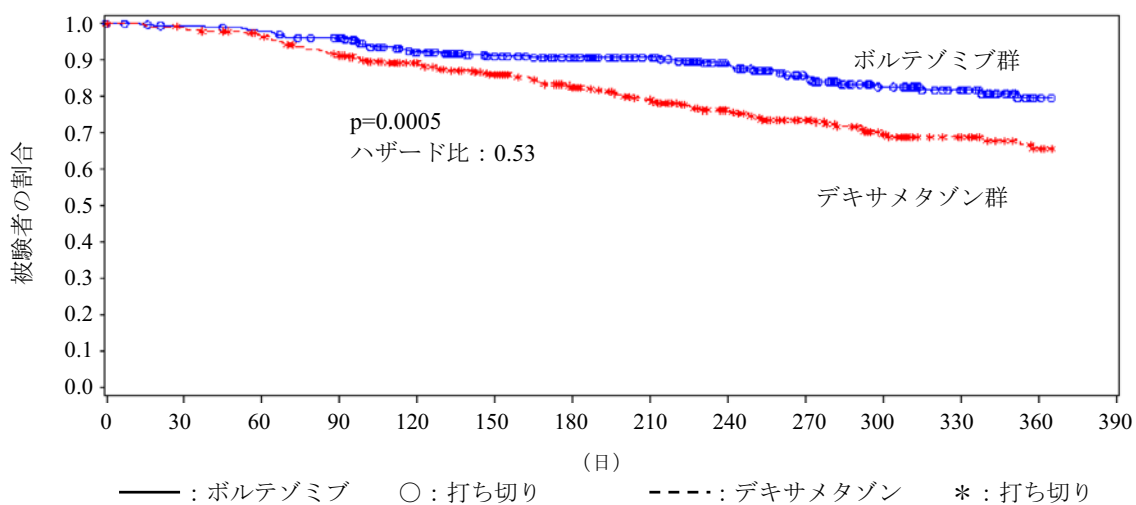


図 2.7.6.2.6-4 1 年生存期間の Kaplan-Maier 曲線 (ITT 解析対象例, N = 669)

② 奏効率

EBMT 基準に基づく抗腫瘍効果を表 2.7.6.2.6-12 に示す。奏効率 (CR+PR) は、デキサメタゾン群の 18% (56/312 例) と比較して、ボルテゾミブ群が 38% (121/315 例) と有意に優れていた ($p<0.0001$)。CR の割合は、デキサメタゾン群 (2 例, $<1\%$) と比較し、ボルテゾミブ群 (20 例, 6%) が有意に優れていた ($p=0.0001$)。また PR の割合もボルテゾミブ群が有意に優れていた ($p<0.0001$)。PR 例のうち、ボルテゾミブ群の 21 例 (7%) 及びデキサメタゾン群の 3 例 ($<1\%$) は near CR (すなわち、免疫固定法が陽性であることを除き CR 基準を満たす) であった。CR 又は near CR となった症例の割合は、ボルテゾミブ群が 13% (41/315 例)、デキサメタゾン群が 2% (5/312 例) であった。

ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群で PD と判定された症例は、それぞれ 7% (22/315 例) 及び 13% (41/312 例) であった。

表 2.7.6.2.6-12 抗腫瘍効果 (抗腫瘍効果解析対象例, N=627)

抗腫瘍効果	ボルテゾミブ	デキサメタゾン	差 (95%信頼区間) ^a	p 値 ^b
	n (%) (n = 315)	n (%) (n = 312)		
奏効率 (CR + PR)	121 (38)	56 (18)	0.20 (0.14, 0.27)	<0.0001
CR	20 (6)	2 (<1)	0.06 (0.03, 0.09)	0.0001
PR	101 (32)	54 (17)	0.15 (0.08, 0.21)	<0.0001
near CR : IF+	21 (7)	3 (<1)	0.06 (0.03, 0.09)	
CR ^{SWOG}	46 (15)	17 (5)	0.09 (0.05, 0.14)	
MR	25 (8)	52 (17)	-0.09 (-0.14, -0.04)	
CR + PR + MR	146 (46)	108 (35)	0.12 (0.04, 0.19)	
NC	137 (43)	149 (48)	-0.04 (-0.12, 0.04)	
PD	22 (7)	41 (13)	-0.06 (-0.11, -0.01)	
評価不能	10 (3)	14 (4)	-0.01 (-0.04, 0.02)	

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

a : 奏効率の差からの漸近的信頼区間

b : p 値は層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定により算出

③ 奏効到達期間

奏効到達期間は、治験薬の初回投与日から最初の治療効果が確認された日までの期間と定義した。CR 又は PR を達成した症例における奏効到達期間を表 2.7.6.2.6-13 に示す。ボルテゾミブ投与により奏効 (PR 以上) を示した 121 例、デキサメタゾン投与により奏効を示した 56 例における奏効到達期間の中央値はいずれも 43 日であった。両群において CR を達成した症例における奏効到達期間はさらに短期間で、ボルテゾミブ群が 22.5 日 (中央値)、デキサメタゾン群の 2 例では 22 日及び 25 日であった。

表 2.7.6.2.6-13 奏効到達期間 (日) (CR 又は PR 例, N=177)

奏効区分	ボルテゾミブ(n = 121)	デキサメタゾン(n = 56)
CR+PR		
N	121	56
平均値±SD (95%信頼区間)	45.7±28.8 (40.5, 50.9)	49.6±30.4 (41.5, 57.8)
中央値	43	43
最小値, 最大値	14, 169	22, 133
CR		
N	20	2
平均値±SD (95%信頼区間)	31.2±23.5 (20.2, 42.2)	23.5±2.1 (4.4, 42.6)
中央値	22.5	23.5
最小値, 最大値	15, 109	22, 25
PR		
N	101	54
平均値±SD (95%信頼区間)	48.6±29.0 (42.8, 54.3)	50.6±30.6 (42.2, 58.9)
中央値	43	43
最小値, 最大値	14, 169	22, 133

CR : 完全奏効, PR : 部分奏効

④ 奏効持続期間

奏効持続期間は、最初の治療効果が確認された日からコンピュータ・アルゴリズムにより判定されたPDの日までと定義した。データの打ち切りは、TTPと同様の方法で実施した。CR 又は PR を達成した症例における奏効持続期間を表 2.7.6.2.6-14 に示す。ボルテゾミブ投与により奏効 (PR 以上) を示した 121 例における奏効持続期間の中央値は 242 日 (8.0 ヶ月) であり、デキサメタゾン群の 56 例における 169 日 (5.6 ヶ月) より長かった。ボルテゾミブ群において CR を達成した 20 例における奏効持続期間の中央値は 302 日 (9.9 ヶ月)、PR を達成した 101 例における奏効持続期間の中央値は 238 日 (7.8 ヶ月) であった。

表 2.7.6.2.6-14 奏効持続期間 (日) (CR 又は PR 例, N=177)

奏効区分	ボルテゾミブ(n = 121)	デキサメタゾン(n = 56)
CR+PR, N	121	56
打ち切り例 N(%)	83 (69)	28 (50)
25%点 (95% 信頼区間)	169 (127, 191)	106 (88, 150)
中央値 (95% 信頼区間)	242 (209, 350)	169 (147, 280)
75%点 (95% 信頼区間)	NE (302, NE)	333 (189, NE)
最小値, 最大値	42+, 428+	60+, 357+
CR, N	20	2
打ち切り例 N(%)	13 (65)	1 (50)
25%点 (95% 信頼区間)	185 (94, 302)	189 (189, NE)
中央値 (95% 信頼区間)	302 (185, NE)	NE (189, NE)
75%点 (95% 信頼区間)	NE (246, NE)	NE (189, NE)
最小値, 最大値	42+, 428+	189, 315+
PR, N	101	54
打ち切り例 N(%)	70 (69)	27 (50)
25%点 (95% 信頼区間)	148 (127, 209)	106 (84, 147)
中央値 (95% 信頼区間)	238 (209, 350)	168 (130, 280)
75%点 (95% 信頼区間)	NE (273, NE)	280 (182, NE)
最小値, 最大値	42+, 408+	60+, 357+

+ : 打ち切り, CR : 完全奏効, PR : 部分奏効, NE : 推定できず
解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

3) 感度分析 (デキサメタゾン治療抵抗性例を除く解析)

無作為割り付けされた 669 例中、ボルテゾミブ群の 32 例 (10%, 32/333 例) 及びデキサメタゾン群の 28 例 (8%, 28/336 例) の計 60 例がデキサメタゾン治療抵抗性と判定されたことから、TTP、生存期間及び抗腫瘍効果への影響を検討するため、これらの患者を ITT 解析対象例から除外した感度分析を実施した。感度分析の結果を表 2.7.6.2.6-15 及び表 2.7.6.2.6-16 に示す。

デキサメタゾン治療抵抗性と判定された 60 例を除く 609 例における TTP は、ITT 解析対象例で得られた結果とほぼ同一であった。これら 609 例においてもデキサメタゾン群 (106 日 ; 3.5 ヶ月) と比較し、ボルテゾミブ群 (189 日 ; 6.2 ヶ月) では TTP が有意に延長し (ハザード比=0.57; p<0.0001)、生存期間も有意に延長した (ハザード比=0.55 ; p=0.0015)。また奏効率 (CR+PR) においても、デキサメタゾンに治療抵抗性ではないとみなされた抗腫瘍効果解析対象例 571 例では、デキサメタゾン群 (18%, 51/286 例) と比較しボルテゾミブ群 (39%, 112/285 例) が有意に優れていた (p<0.0001)。

表 2.7.6.2.6-15 感度分析 : デキサメタゾン非治療抵抗性例及び ITT 解析対象例における TTP 及び生存期間 (日)

項目	デキサメタゾン非治療抵抗性例 (n=609)			ITT 解析対象例 (n=669)		
	ボルテゾミブ (n=301)	デキサメタゾン (n=308)	ハザード比 (95%CI) p 値 ^a	ボルテゾミブ (n=333)	デキサメタゾン (n=336)	ハザード比 (95%CI) p 値 ^a
TTP						
中央値 (95%CI)	189 (148, 211)	106 (86, 128)	0.57 (0.45, 0.72) <0.0001	189 (148, 211)	106 (86, 128)	0.55 (0.44, 0.69) <0.0001
生存期間						
中央値 (95%CI)	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	0.55 (0.38, 0.80) 0.0015	504 (504, NE)	NE (NE, NE)	0.57 (0.40, 0.81) 0.0013

CI : 信頼区間, NE : 推定できず

a : p 値は層別因子により調整した Log-rank 検定により算出

表 2.7.6.2.6-16 感度分析 : デキサメタゾン非治療抵抗性例及び ITT 解析対象例における奏効率

抗腫瘍効果	デキサメタゾン非治療抵抗性例 (n=571)			抗腫瘍効果解析対象例 (n=627)		
	ボルテゾミブ (n=285)	デキサメタゾン (n=286)	差 (95%CI) ^a p 値 ^b	ボルテゾミブ (n=315)	デキサメタゾン (n=312)	差 (95%CI) ^a p 値 ^b
CR+PR, N (%)	112 (39)	51 (18)	0.21 (0.14, 0.29) <0.0001	121 (38)	56 (18)	0.20 (0.14, 0.27) <0.0001
CR, N(%)	19 (7)	2 (<1)	0.06 (0.03, 0.09) 0.0002	20 (6)	2 (<1)	0.06 (0.03, 0.09) 0.0001
PR, N (%)	93 (33)	49 (17)	0.15 (0.09, 0.22) <0.0001	101 (32)	54 (17)	0.15 (0.08, 0.21) <0.0001

a : 奏効率の差からの漸近的信頼区間

b : p 値は層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定により算出

4) 新規骨関連事象の発現までの期間

2004年1月13日時点までの調査において、両群間において新規骨関連事象の発現までの期間に有意な差は認められず（ハザード比=0.76； $p=0.3153$ ），両群ともに中央値を求められなかった。ITT解析対象例（669例）では、ボルテゾミブ群7%（24/333例）及びデキサメタゾン群9%（30/336例）の計8%（54/669例）に骨関連事象が発現した。骨関連事象が発現した症例数が少ないため十分な評価ができなかった。今回の試験で骨関連事象の発現割合が低値であったのは、追跡期間が短期間であったこと及びビスホスフォネート製剤の使用を義務付けしていたためと思われる。

5) Grade3以上の感染症の発症までの期間

Data cut-offを行った2004年1月13日以前で、無作為割付から治療終了時の来院時（治験薬の最終投与後30日以内）までの間に、Grade3以上の感染症（NCI-CTC基準で判定）が発現した症例の割合を、有効性に関する副次評価項目として評価した。

Grade3以上の感染症が1件以上発現した症例の割合は、ボルテゾミブ群13%（42/333例）、デキサメタゾン群16%（55/336例）であり、両群間に有意差は認めなかった（ $p=0.188$ ）。Grade3以上で重篤な感染症が発現するまでの期間でも両群間に差は認めなかった（ハザード比=0.71； $p=0.0955$ ）。

6) 部分集団解析

① 前治療回数に基づいた部分集団解析

前治療回数別に分類した部分集団について、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行った。すなわち、前治療として1回治療のみ受けていた症例（38%、251/668例）と、2回治療以上の治療を受けていた症例（62%、417/668例）に関して、これらの解析を行った（前治療数に関するデータが欠落した症例1例を除く）。

前治療が1回治療のみであった症例と2回治療以上を受けていた症例におけるTTP及び生存期間を表2.7.6.2.6-17に示す。また前治療回数に基づいた各部分集団に関するTTPのKaplan-Maier曲線を図2.7.6.2.6-5及び図2.7.6.2.6-6に、生存期間のKaplan-Maier曲線を図2.7.6.2.6-7及び図2.7.6.2.6-8に示す。

TTPは、前治療回数にかかわらず、デキサメタゾン群と比較し、ボルテゾミブ群において有意に長かった。部分集団ごとのTTP（中央値）は、前治療が1回治療のみの症例では、ボルテゾミブ群212日（7.0ヵ月）及びデキサメタゾン群169日（5.6ヵ月）であり（ハザード比=0.56； $p=0.0021$ ），2回治療以上の前治療を受けていた症例では、同じく148日（4.9ヵ月）及び87日（2.9ヵ月）であった（ハザード比=0.55； $p<0.0001$ ）。

生存期間も、前治療にかかわらず、デキサメタゾン群と比較してボルテゾミブ群が有意に長かった。ハザード比は、前治療が1回治療のみの症例では0.42（ $p=0.0130$ ），2回治療以上の前治療を受けていた症例では0.63（ $p=0.0231$ ）であった。

表 2.7.6.2.6-17 部分集団解析：前治療が1回治療のみ又は2回治療以上の症例における TTP 及び生存期間 (ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ (n=333)	デキサメタゾン (n=336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP^b			
1回治療のみ			
N	132	119	0.56 (0.38, 0.81)
TTPの中央値 (95%信頼区間) (日)	212 (188, 267)	169 (105, 191)	0.0021
2回治療以上			
N	200	217	0.55 (0.41, 0.72)
TTPの中央値 (95%信頼区間) (日)	148 (129, 192)	87 (84, 107)	<0.0001
生存期間^c			
1回治療のみ			
N	132	119	0.42 (0.21, 0.85)
生存期間の中央値 (95%信頼区間) (日)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	0.0130
2回治療以上			
N	200	217	0.63 (0.42, 0.94)
生存期間の中央値 (95%信頼区間) (日)	504 (454, NE)	NE (465, NE)	0.0231

NE：推定できず

a：層別因子（但し、前治療回数を除く）により調整した Log-rank 検定により算出

b：解析は打ち切り又は2003年12月14日以前のデータに基づく

c：解析は打ち切り又は2004年1月13日以前のデータに基づく

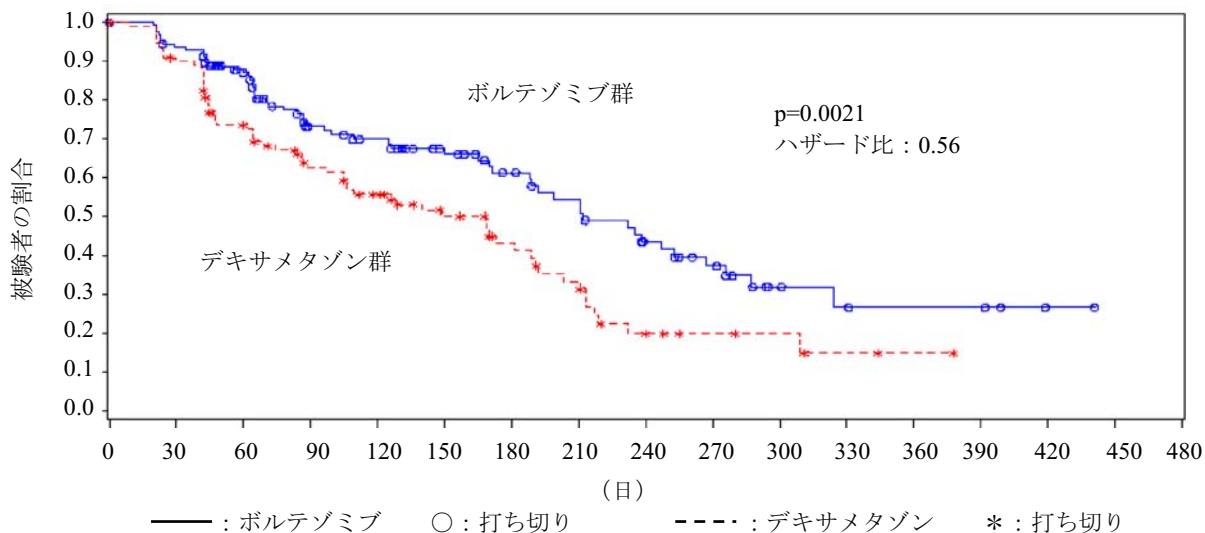


図 2.7.6.2.6-5 前治療が1回治療のみの症例における TTP の Kaplan-Maier 曲線

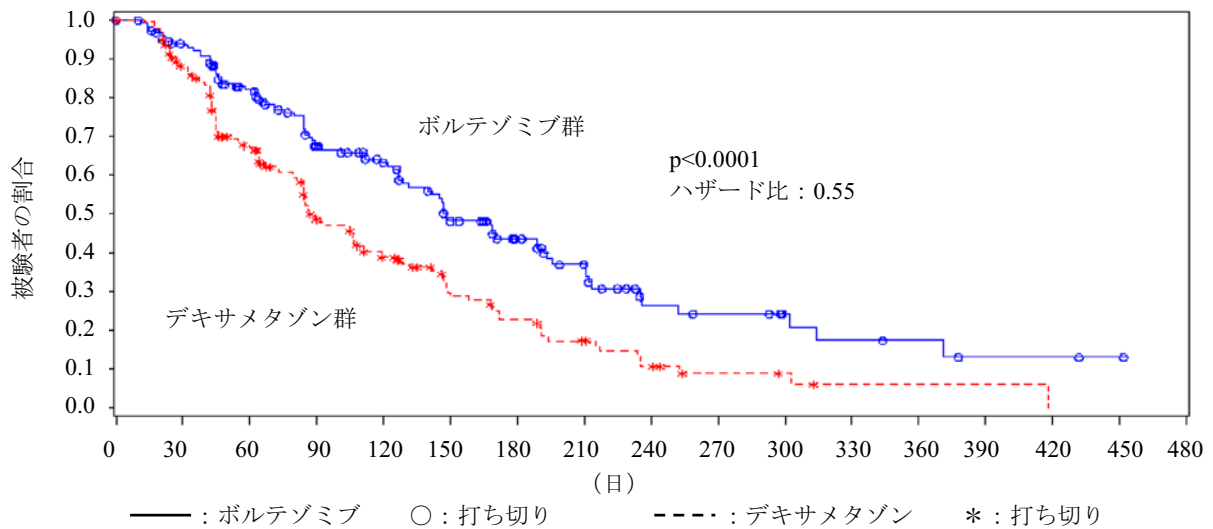


図 2.7.6.2.6-6 前治療が2回治療以上の症例におけるTTPのKaplan-Meier曲線

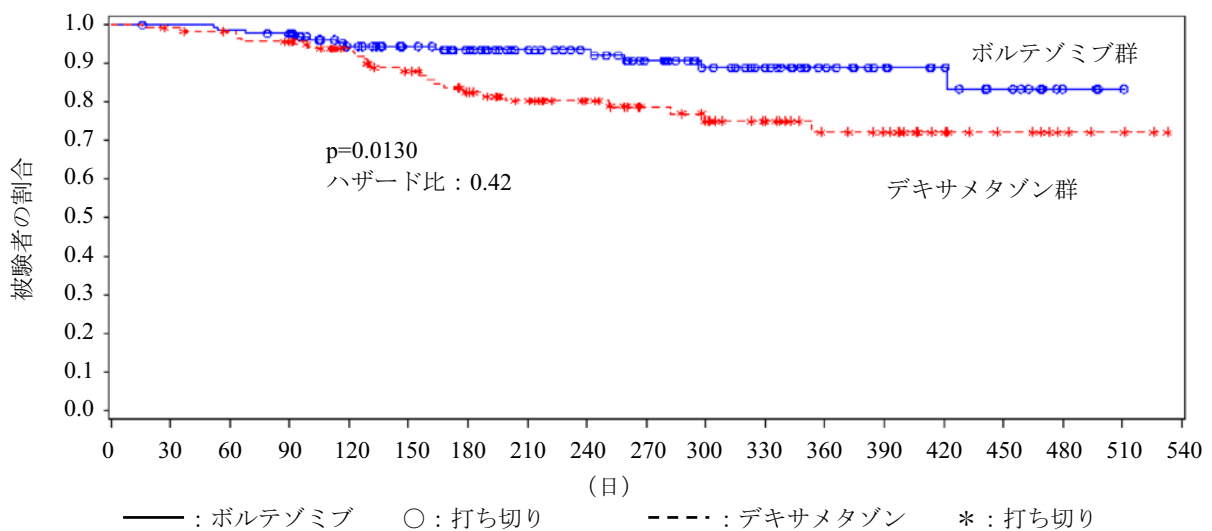


図 2.7.6.2.6-7 前治療が1回治療のみの症例における生存期間のKaplan-Meier曲線

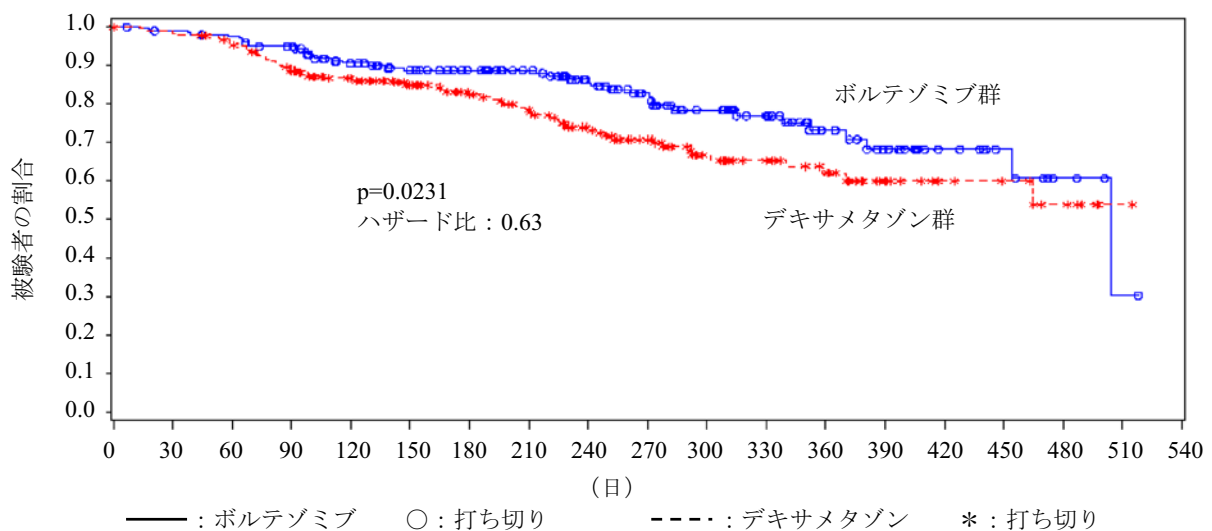


図 2.7.6.2.6-8 前治療が2回治療以上の症例における生存期間のKaplan-Meier曲線

奏効率 (CR+PR), CR 率及び PR 率に関する部分集団解析結果を表 2.7.6.2.6-18 に示す。奏効率 (CR+PR) は, 前治療回数にかかわらず, デキサメタゾン群と比較してボルテゾミブ群で有意に高かった。部分集団ごとの奏効率 (CR+PR) は, 前治療が 1 回治療のみの症例では, ボルテゾミブ群 45% (57/128 例) 及びデキサメタゾン群 26% (29/110 例) であった ($p=0.0035$)。2 回治療以上の前治療を受けていた症例では, 同じく 34% (64/187 例) 及び 13% (27/202 例) であった ($p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.6-18 部分集団解析：前治療が 1 回治療のみ又は 2 回治療以上の症例における抗腫瘍効果 (抗腫瘍効果解析対象例, N=627)

項目	ボルテゾミブ n (%) (n=315)	デキサメタゾン n (%) (n=312)	差 (95% 信頼区間) ^a	p 値 ^b
1 回治療のみ				
N	128	110		
CR+PR, N (%)	57 (45)	29 (26)	0.18 (0.06, 0.30)	0.0035
CR, N (%)	8 (6)	2 (2)		
PR, N (%)	49 (38)	27 (25)		
near CR, N (%)	8 (6)	2 (2)		
2 回治療以上				
N	187	202		
CR+PR, N (%)	64 (34)	27 (13)	0.21 (0.13, 0.29)	<0.0001
CR, N (%)	12 (6)	0		
PR, N (%)	52 (28)	27 (13)		
near CR, N (%)	13 (7)	1 (<1)		

CR：完全奏効, PR：部分奏効

a：奏効率の差からの漸近的信頼区間

b：p 値は層別因子（但し, 前治療回数を除く）により調整した Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定により算出

奏効到達期間は, 前治療が 1 回治療までの症例ではボルテゾミブ群 44 日及びデキサメタゾン群 46 日であり, 2 回治療以上の症例では同じく 41 日及び 27 日であった。

奏効持続期間に関する部分集団解析の結果を表 2.7.6.2.6-19 に示す。前治療回数にかかわらず, 奏効持続期間はデキサメタゾン群と比較してボルテゾミブ群が長かった。奏効持続期間の中央値は, 前治療が 1 回治療のみの症例では, ボルテゾミブ群 246 日 (8.1 ヶ月) 及びデキサメタゾン群 189 日 (6.2 ヶ月) であり, 2 回治療以上の症例では, 同じく 238 日 (7.8 ヶ月) 及び 126 日 (4.1 ヶ月) であった。

表 2.7.6.2.6-19 部分集団解析：前治療が1回治療のみ又は2回治療以上の症例における奏効持続期間（日）（CR又はPRの症例，N=177）

項目	ボルテゾミブ (n=121)	デキサメタゾン (n=56)
1回治療のみ，CR+PR：N	57	29
打ち切り例 N(%)	40 (70)	19 (66)
25%点 (95%信頼区間)	175 (148, 242)	150 (130, 189)
中央値 (95%信頼区間)	246 (231, NE)	189 (155, NE)
75%点 (95%信頼区間)	NE (302, NE)	NE (189, NE)
最小値，最大値	42+, 420+	61+, 357+
2回治療以上，CR+PR：N	64	27
打ち切り例 N(%)	43 (67)	9 (33)
25%点 (95%信頼区間)	127 (126, 191)	98 (64, 125)
中央値 (95%信頼区間)	238 (170, NE)	126 (105, 189)
75%点 (95%信頼区間)	NE (273, NE)	189 (127, 333)
最小値，最大値	42+, 428+	60+, 333

CR：完全奏効，PR：部分奏効

＋：打ち切り，NE：推定できず

解析は打ち切り又は2003年12月14日以前のデータに基づく

② 直近の前治療に対して治療抵抗性であった症例における部分集団解析

直近の前治療に対する治療抵抗性別（直近の前治療中又は治療後6ヵ月以内のPD（治療抵抗性）か、直近の前治療後6ヵ月を越えてからのPDか（非治療抵抗性））での部分集団におけるTTP及び生存期間を表2.7.6.2.6-20に示す。直近の前治療に対して治療抵抗性の症例では、TTP及び生存期間ともに、デキサメタゾン群と比較してボルテゾミブ群が有意に長かった（ $p<0.0001$ 及び $p=0.0125$ ）。登録前直近の治療に対して治療抵抗性でないとされた症例の生存期間も同様であった。直近の前治療に対して治療抵抗性でない症例のTTPも、統計的に有意ではないが、デキサメタゾン群よりもボルテゾミブ群が長く、ハザード比は0.71であった（ $p=0.0742$ ）。

表 2.7.6.2.6-20 部分集団解析：直近の前治療に治療抵抗性の症例における
TTP 及び生存期間（日）(ITT 解析対象例, N=669)

項目	ボルテゾミブ (n=333)	デキサメタゾン (n=336)	ハザード比 (95%信頼区間) p 値 ^a
TTP^b			
直近の前治療に対し治療抵抗性			
N	212	219	0.49 (0.37, 0.64)
TTP の中央値 (95%信頼区間)	168 (140, 211)	85 (73, 106)	p<0.0001
直近の前治療に対し非治療抵抗性			
N	121	117	0.71 (0.49, 1.04)
TTP の中央値 (95%信頼区間)	196 (169, 238)	149 (119, 192)	p=0.0742
生存期間^c			
直近の前治療に対し治療抵抗性			
N	212	219	0.60 (0.40, 0.90)
生存期間の中央値 (95%信頼区間)	504 (504, NE)	NE (465, NE)	p=0.0125
直近の前治療に対し非治療抵抗性			
N	121	117	0.46 (0.22, 0.96)
生存期間の中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	p=0.0351

NE：推定できず

a：層別因子（但し、直前の治療による治療効果を除く）により調整した Log-rank 検定により算出

b：解析は打ち切り又は 2003 年 12 月 14 日以前のデータに基づく

c：解析は打ち切り又は 2004 年 1 月 13 日以前のデータに基づく

(5) 安全性

1) 曝露の状況

安全性解析対象例 663 例の各投与サイクルにおける投与状況の要約を表 2.7.6.2.6-21 に、曝露の状況を表 2.7.6.2.6-22 示す。

ボルテゾミブ群では 51% (168/331 例) がサイクル 6 まで投与され、サイクル 7, 8, 9, 10 及び 11 まで投与した症例の割合は、それぞれ 41% (137/331 例), 34% (112/331 例), 26% (85/331 例), 19% (64/331 例) 及び 13% (42/331 例) であった。デキサメタゾン群では 61% (204/332 例) がサイクル 3 まで投与され、サイクル 4, 5, 6, 7, 8 及び 9 まで投与した症例の割合は、それぞれ 40% (132/332 例), 28% (93/332 例), 22% (74/332 例), 17% (56/332 例), 11% (37/332 例) 及び 6% (19/332 例) であった。

ボルテゾミブ群 331 例における総投与量の平均値は 48.5 mg であり、その範囲は 2.4~114.4 mg であった。投与回数の平均値及び中央値は、22.4 回及び 20 回であった。サイクルごとの投与回数は、11 サイクルすべてにおいて中央値が 4.0 回で、平均値は 3.6~3.9 回の範囲であった。

表 2.7.6.2.6-21 各サイクルにおける投与状況の要約 (安全性解析対象例, N=663)

項目	サイクル										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ボルテゾミブ群, n=331											
サイクル投与例 ^a	331 (100)	318 (96)	287 (87)	252 (76)	208 (63)	168 (51)	137 (41)	112 (34)	85 (26)	64 (19)	42 (13)
サイクル完了例 ^b	320 (97)	295 (93)	261 (91)	226 (90)	182 (88)	157 (93)	125 (91)	107 (96)	80 (94)	58 (91)	41 (98)
1回以上未投与例	37 (11)	84 (26)	75 (26)	68 (27)	52 (25)	36 (21)	27 (20)	15 (13)	18 (21)	17 (27)	5 (12)
1回以上減量例	6 (2)	38 (12)	65 (23)	78 (31)	92 (44)	90 (54)	80 (58)	67 (60)	48 (56)	36 (56)	22 (52)
サイクル未投与例	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (1)	0	0	1 (1)	0	0
デキサメタゾン群, n=332											
サイクル投与例 ^a	330 (99) ^c	282 (85)	204 (61)	132 (40)	93 (28)	74 (22)	56 (17)	37 (11)	19 (6)	NA	NA
サイクル完了例 ^b	315 (95)	259 (92)	187 (92)	120 (91)	92 (99)	72 (97)	55 (98)	37 (100)	18 (95)		
1回以上未投与例	4 (1)	5 (2)	5 (2)	2 (2)	1 (1)	4 (5)	1 (2)	0	1 (5)		
1回以上減量例	6 (2)	35 (12)	27 (13)	21 (16)	13 (14)	12 (16)	9 (16)	6 (16)	1 (5)		
サイクル未投与例	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (2)	1 (3)	0		

NA: 該当せず

a: 1回以上の治療薬の投与が行われた症例数

b: ボルテゾミブ群 (4回の投与中3回以上投与が行われた場合, サイクル完了とした)

c: デキサメタゾン群 (5週サイクルでは12回の投与中8回以上, 4週サイクルでは4回の投与中3回以上投与が行われた場合, サイクル完了とした)

注: 被験者番号 023-003 及び 146-015 はサイクル1においてデキサメタゾンが投与されたが, 投与量が未報告であった

表 2.7.6.2.6-22 各サイクルにおける曝露状況 (安全性解析対象例, N=663)

項目	サイクル											計 ^a	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
ボルテゾミブ群													
投与回数													
N	331	319	287	252	210	170	137	112	86	64	42	331	
平均値	3.9	3.6	3.6	3.6	3.6	3.7	3.7	3.8	3.7	3.6	3.9	22.4	
SD	0.45	0.68	0.73	0.76	0.93	0.78	0.74	0.60	0.76	0.76	0.40	12.06	
中央値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	20.0	
最小値, 最大値	1, 4	0, 4	1, 4	1, 4	0, 4	0, 4	1, 4	1, 4	0, 4	1, 5	2, 4	1, 44	
期待投与量に対する比率 (%)													
N	330	318	286	251	209	169	137	112	86	64	42	330	
平均値	94.7	87.0	84.0	80.9	76.0	74.8	72.6	74.9	74.3	73.1	77.1	82.1	
SD	12.27	18.76	20.59	21.96	25.25	23.11	22.63	21.61	23.77	22.74	18.02	14.27	
中央値	98.2	96.2	95.5	94.4	76.9	75.0	73.3	74.1	75.8	73.5	74.4	82.3	
最小値, 最大値	24,148	0,108	18,108	24,108	0,107	0,104	13,104	14,104	0,104	13,104	43,101	24,148	
総投与量 (mg)													
N	331	319	287	252	210	170	137	112	86	64	42	331	
平均値	9.3	8.5	8.2	7.8	7.4	7.3	7.0	7.2	7.2	7.1	7.4	48.5	
SD	1.72	2.05	2.18	2.30	2.54	2.31	2.14	2.03	2.27	2.16	1.76	26.07	
中央値	9.5	8.8	8.4	8.0	8.0	7.6	7.4	7.6	7.6	7.6	8.0	44.1	
最小値, 最大値	2,4,14.6	0,0,13.6	1.8,13.6	2.0,12.6	0.0,12.8	0.0,11.6	1.4,10.4	1.3,10.4	0.0,10.8	1.5,10.4	3.6,10.4	2.4,114.4	

a : 各投与群における合計は, 全サイクルにおける値

項目	サイクル											計 ^a	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
デキサメタゾン群													
投与回数													
N ^b	330	282	205	132	93	74	57	38	19	NA	NA	330	
平均値	11.4	11.1	11.0	11.0	4.1	3.9	3.9	3.9	3.8			35.5	
SD	1.87	2.39	2.38	2.48	0.86	0.50	0.59	0.65	0.69			18.38	
中央値	12.0	12.0	12.0	12.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0			36.0	
最小値, 最大値	1, 15	1, 13	0, 12	1, 12	2, 12	1, 4	0, 4	0, 4	1, 4			1, 68	
期待投与量に対する比率 (%)													
N	318	273	199	129	91	72	55	36	18			318	
平均値	95.4	88.9	87.5	86.0	95.4	90.9	93.2	93.6	94.4			88.5	
SD	14.77	22.43	22.59	24.54	19.86	20.63	16.08	16.41	18.30			16.82	
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0			100.0	
最小値, 最大値	8,101	8,108	0,100	8,108	25,210	25,100	25,100	25,100	25,100			8,100	
総投与量 (mg)													
N	330	282	205	132	93	74	57	38	19			330	
平均値	454.9	425.5	421.0	414.5	152.9	145.8	146.7	146.1	151.6			1372.5	
SD	75.97	108.90	107.68	116.88	31.44	32.64	32.12	35.32	28.53			723.06	
中央値	480	480	480	480	160	160	160	160	160			1340	
最小値, 最大値	40,484	40,520	0,480	40,520	40,336	40,160	0,160	0,160	40,160			40,2720	

a : 各投与群における合計は、全サイクルにおける値

b : 各サイクルにおけるすべての症例 (治療投与の有無は問わない)

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 30 日以内に認められた有害事象、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ており治験薬投与後に悪化した事象と定義した。なお、発現した有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.6.2.6-23 に示す 5 段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」及び「ほぼ確実」と判断された事象を副作用とした。

表 2.7.6.2.6-23 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
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	
ほぼ確実	

担当医より報告された有害事象用語は、MedDRA 用語集日本語版（8.0 版）の基本語と器官別大分類（SOC）に変換し、有害事象の程度は担当医が NCI-CTC ver.2 を使用し評価した。

① 有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.6-24 に示す。治験期間中に 1 件以上有害事象を発現した症例は、ボルテゾミブ群の全例及びデキサメタゾン群の 98%（327/332 例）であった。ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群の各群における Grade4 の有害事象の発現率はそれぞれ 14%（45/331 例）及び 16%（52/332 例）、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 44%（144/331 例）及び 43%（144/332 例）、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 37%（121/331 例）及び 29%（96/332 例）であり、いずれも両群間で同程度であった。

Grade3 以上の有害事象の発現率は、ボルテゾミブ群が 75%（248/331 例）と、デキサメタゾン群の 60%（198/332 例）に比して高かった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象（副作用）の割合も、それぞれ 98%（324/331 例）及び 89%（297/332 例）とボルテゾミブ群がやや高かった。

表 2.7.6.2.6-24 有害事象の発現状況（安全性解析対象例，N=663）

項目	投与群	
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)
有害事象が 1 件以上発現	331 (100)	327 (98)
治験薬と因果関係が否定されない有害事象が 1 件以上発現	324 (98)	297 (89)
Grade3 以上の有害事象が 1 件以上発現	248 (75)	198 (60)
Grade4 の有害事象が 1 件以上発現	45 (14)	52 (16)
重篤な有害事象が 1 件以上発現	144 (44)	144 (43)
有害事象により投与中止	121 (37)	96 (29)
死亡 ^a	14 (4)	25 (8)

a：最終投与後 30 日以内の死亡（治験薬との因果関係の有無にかかわらず）、又は治験薬と因果関係が否定されない最終投与後 30 日を超えた死亡

② 死亡例

治験薬初回投与日から 30 日以内又は 60 日以内の死亡例, 治験薬最終投与後 30 日以内の死亡例, 並びに治験期間に関係なく報告された死亡例を表 2.7.6.2.6-25 に示す。治験薬の最終投与 30 日以内に 5% (35/663 例) が死亡し, それぞれボルテゾミブ群が 4% (12/331 例) 及びデキサメタゾン群が 7% (23/332 例) であった。

最終投与後 30 日以内の死亡で最も多く報告された死因は疾患進行で, 全体の 2% (12/663 例), ボルテゾミブ群の 2% (5/331 例) 及びデキサメタゾン群の 2% (7/332 例) に認められた。

表 2.7.6.2.6-25 死亡例 (安全性解析対象例, N=663)

	投与群	
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)
死亡例の内訳		
治験薬初回投与日から 30 日以内の死亡	2 (<1)	6 (2)
治験薬初回投与日から 60 日以内の死亡	6 (2)	12 (4)
治験薬最終投与後 30 日以内の死亡	12 (4)	23 (7)
調査期間中の死亡	50 (15)	84 (25)

治験薬と因果関係が否定されない死亡例の一覧を表 2.7.6.2.6-26 に示す。治験薬と因果関係が否定されない死亡例は, ボルテゾミブ群の 1% (4/332 例), デキサメタゾン群の 2% (5/332 例) に認められた。なお, 治験薬の最終投与 31 日以降で因果関係が否定されない死亡を, ボルテゾミブ群及びデキサメタゾン群にそれぞれ各 2 例認めた。

表 2.7.6.2.6-26 治験薬と因果関係が否定されない死亡例一覧

被験者番号	年齢 (歳)	性別	死因 ^a	投与後日数	治験薬投与回数
ボルテゾミブ群					
034-011	59	女性	心原性ショック	2	10
061-027	62	男性	呼吸不全	38	9
115-002	65	男性	うっ血性心不全	62	26
180-012	72	男性	心停止	16	12
デキサメタゾン群					
011-004	77	男性	敗血症, 両側性肺炎	3	20
061-011	69	男性	細菌性髄膜炎	39	8
061-012	60	男性	突然死 (原因不明)	6	31
061-019	59	男性	肺炎球菌性敗血症	1	7
146-023	61	男性	心肺停止 / 腹腔内出血	34	12

a : 担当医より Millennium Product Safety へ報告された死因

ボルテゾミブと因果関係が否定されなかった死亡例について以下に示す。

被験者番号 034-011 ;

59 歳, 白人女性。本症例はサイクル 3 の投与 8 日目の 2 日後に心原性ショックで死亡した。合計 10 回のボルテゾミブ投与を受けた。サイクル 2 の 3 日目に, Grade 3 の敗血症が認められ, 約 1 週後に, 敗血症性ショックが発現したため, 集中治療室 (以下, ICU) に移送された。その時点

で低血圧及び頻脈が認められ、機械的人工換気及びドーパミン注入を必要とした。ICU でステノトロフォモナス・マルトフィリア及び緑膿菌による気管支重複感染、偽膜性大腸炎及び心原性ショックが発現し、骨髄腫による骨髄抑制も認められた。入院中の心エコー検査にて Grade 2 の僧帽弁不全が認められ、一過性の心房粗動/細動を発現した。サイクル 3 の 9 日目に、血行動態が再度不安定となり、治療にもかかわらず、Grade 4 の心原性ショックが発現した。その時点で Grade 3 の敗血症及び硬膜外腔炎症、Grade 2 の気道感染（緑膿菌の培養陽性）、アスペルギルス症及び偽膜性大腸炎は進行中であった。翌日、心原性ショックのため本症例は死亡した。本事象とボルテゾミブは関連ありと判断された。

被験者番号 061-027 ;

62 歳，白人男性。ボルテゾミブ最終投与後 38 日目に呼吸不全により死亡した。ボルテゾミブ投与は、サイクル 3 の 8 日目に血小板減少症のため、既に中止していた。本症例は計 9 回のボルテゾミブの投与を受けた。投与中止から約 1 ヶ月後、Grade 2 の呼吸困難が認められ、5 日後に Grade 4 に増悪した。その時点で Grade 3 の肺水腫、Grade 2 の心不全及び腎機能不全を発現していた。翌日に本症例は死亡し、ボルテゾミブと関連ありと判断された呼吸不全が、主な死因とされた。

被験者番号 115-002 ;

65 歳，白人男性。主な心疾患の病歴として慢性原発性心ブロック，高血圧，大動脈瘤，僧帽弁逆流，心嚢液貯留，心房細動及び心膜炎があった。サイクル 7 の投与 11 日目から 62 日後に、うっ血性心不全のため死亡した。本症例のボルテゾミブの投与回数は 26 回であった。サイクル 7 の休薬期間中に、PD が確認され治験中止となった。サイクル 7 の 12 日目（ボルテゾミブ最終投与 1 日後）に、呼吸困難を発現し、衰弱、嗜眠及び息切れを認めた。同日に Grade 4 のうっ血性心不全のため入院した。1 週間後（ボルテゾミブ最終投与 1 週間後）に退院したが、その時点で回復していなかった。約 2 ヶ月後（ボルテゾミブ最終投与 62 日後）に、本症例はうっ血性心不全のため死亡した。担当医はボルテゾミブが本症例の死亡に関与しているとは報告しなかったが、うっ血性心不全は発現した時点でボルテゾミブに関連ありと判断されていることから、この死亡をボルテゾミブに関連があるものとした。

被験者番号 180-012 ;

72 歳，アジア系男性。サイクル 4 の投与 1 日目（ボルテゾミブ最終投与日）から 16 日後、心停止のため死亡した。本症例のボルテゾミブの投与回数は 12 回であった。Grade 3 のメレナのため投与を中止した。約 2 週間後、自宅にて心停止を起した。その時点で Grade 3 のメレナ、Grade 4 の血小板減少症、Grade 1 の胃腸出血、呼吸困難及び部分トロンボプラスチン時間延長が認められていた。本人の要望で入院せず、同日に心停止により死亡した。心停止は、ボルテゾミブと関連ありと判断された

③ 重篤な有害事象

本治験で認められたすべての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.6-27 に示す。重篤な有害事象の発現率は両群で同程度であり、ボルテゾミブ群の 44% (144/331 例) 及びデキサメタゾン群の 43% (144/332 例) にみられた。重篤な有害事象が多く認められた SOC は、両群とも感染症および寄生虫症 SOC で、ボルテゾミブ群 13% (44/331 例) 及びデキサメタゾン群 18% (59/332 例) であった。また事象としては肺炎と敗血症が多く認められた。全身障害および投与局所様態 SOC の重篤な有害事象は、ボルテゾミブ群の 13% (43/331 例)、デキサメタゾン群 11% (37/332 例) に認められた。ボルテゾミブ群で高頻度に認められた事象は、発熱が 6% (19/331 例)、下痢が 5% (15/331 例)、呼吸困難及び肺炎が各 4% (12/331 例) であった。

表 2.7.6.2.6-27 重篤な有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
重篤な有害事象を 1 件以上発現	144 (44)	144 (43)	288 (43)
感染症および寄生虫症	44 (13)	59 (18)	103 (16)
肺炎	12 (4)	22 (7)	34 (5)
敗血症	5 (2)	6 (2)	11 (2)
带状疱疹	6 (2)	3 (1)	9 (1)
カテーテル関連感染	3 (1)	2 (1)	5 (1)
尿路感染	3 (1)	2 (1)	5 (1)
敗血症性ショック	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
感染	2 (1)	2 (1)	4 (1)
気管支肺炎	2 (1)	2 (1)	4 (1)
レンサ球菌性肺炎	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
気管支炎	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
気道感染	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
ブドウ球菌感染		2 (1)	2 (<1)
リステリア菌性髄膜炎		2 (1)	2 (<1)
下気道感染		2 (1)	2 (<1)
菌血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
上気道感染	2 (1)		2 (<1)
水痘	2 (1)		2 (<1)
大腸菌性敗血症		2 (1)	2 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ウイルス感染	1 (<1)		1 (<1)
ウイルス性胃腸炎		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
クロストリジウム性大腸炎	1 (<1)		1 (<1)
シュードモナス菌性肺感染		1 (<1)	1 (<1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		1 (<1)	1 (<1)
リステリア症		1 (<1)	1 (<1)
胃腸炎	1 (<1)		1 (<1)
憩室炎		1 (<1)	1 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)		1 (<1)
細菌感染	1 (<1)		1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
真菌感染		1 (<1)	1 (<1)
蓄膿		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
直腸膿瘍		1 (<1)	1 (<1)
肺感染		1 (<1)	1 (<1)
皮膚感染		1 (<1)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	43 (13)	37 (11)	80 (12)
発熱	19 (6)	14 (4)	33 (5)
無力症	6 (2)	6 (2)	12 (2)
疾患進行	7 (2)	4 (1)	11 (2)
胸痛	5 (2)	5 (2)	10 (2)
疼痛	3 (1)	2 (1)	5 (1)
疲労	2 (1)	2 (1)	4 (1)
全身健康状態低下	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
活動状態低下	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
死亡		2 (1)	2 (<1)
粘膜の炎症	2 (1)		2 (<1)
カテーテル留置部位出血		1 (<1)	1 (<1)
ヘルニア		1 (<1)	1 (<1)
圧痕浮腫	1 (<1)		1 (<1)
顔面浮腫	1 (<1)		1 (<1)
高熱	1 (<1)		1 (<1)
多臓器不全		1 (<1)	1 (<1)
浮腫	1 (<1)		1 (<1)
胃腸障害	30 (9)	16 (5)	46 (7)
下痢	15 (5)	4 (1)	19 (3)
嘔吐	9 (3)	4 (1)	13 (2)
悪心	6 (2)	2 (1)	8 (1)
胃腸出血	3 (1)	4 (1)	7 (1)
便秘	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
メレナ	2 (1)		2 (<1)
直腸出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胃炎		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)		1 (<1)
急性膵炎		1 (<1)	1 (<1)
上部消化管出血	1 (<1)		1 (<1)
上腹部痛	1 (<1)		1 (<1)
食道潰瘍出血	1 (<1)		1 (<1)
大腸炎		1 (<1)	1 (<1)
腹痛	1 (<1)		1 (<1)
腹膜炎	1 (<1)		1 (<1)
囊腫	1 (<1)		1 (<1)
鼠径ヘルニア		1 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (7)	16 (5)	38 (6)
呼吸困難	12 (4)	5 (2)	17 (3)
肺塞栓症		4 (1)	4 (1)
呼吸不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
鼻出血	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
咳嗽	2 (1)		2 (<1)
胸水	2 (1)		2 (<1)
胸膜痛		2 (1)	2 (<1)
肺水腫	2 (1)		2 (<1)
過換気	1 (<1)		1 (<1)
気胸		1 (<1)	1 (<1)
急性呼吸窮迫症候群		1 (<1)	1 (<1)
急性肺水腫	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
呼吸窮迫		1 (<1)	1 (<1)
呼吸性アルカローシス	1 (<1)		1 (<1)
上咽頭障害		1 (<1)	1 (<1)
低酸素症	1 (<1)		1 (<1)
肺うっ血	1 (<1)		1 (<1)
肺出血		1 (<1)	1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)
喀血	1 (<1)		1 (<1)
嚥下性肺炎	1 (<1)		1 (<1)
神経系障害	27 (8)	11 (3)	38 (6)
脊髄圧迫	6 (2)	2 (1)	8 (1)
痙攣	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
末梢性ニューロパシー	3 (1)		3 (<1)
失神	2 (1)		2 (<1)
頭痛		2 (1)	2 (<1)
嗜眠	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ジスキネジー	1 (<1)		1 (<1)
ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
意識レベルの低下	1 (<1)		1 (<1)
意識消失	1 (<1)		1 (<1)
硬膜外腔炎症	1 (<1)		1 (<1)
昏睡		1 (<1)	1 (<1)
坐骨神経痛		1 (<1)	1 (<1)
錯感覚	1 (<1)		1 (<1)
神経痛	1 (<1)		1 (<1)
多発ニューロパシー		1 (<1)	1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	1 (<1)		1 (<1)
認知障害	1 (<1)		1 (<1)
脳血管発作		1 (<1)	1 (<1)
脳梗塞		1 (<1)	1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
脳症	1 (<1)		1 (<1)
脳神経麻痺	1 (<1)		1 (<1)
脳浮腫		1 (<1)	1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)		1 (<1)
代謝および栄養障害	18 (5)	20 (6)	38 (6)
高血糖		11 (3)	11 (2)
高カルシウム血症	8 (2)	2 (1)	10 (2)
脱水	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
低血糖症	2 (1)	2 (1)	4 (1)
食欲不振	2 (1)		2 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
高カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
低カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
低カルシウム血症	1 (<1)		1 (<1)
糖尿病		1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	18 (5)	12 (4)	30 (5)
うっ血性心不全	4 (1)	4 (1)	8 (1)
心房細動	3 (1)	4 (1)	7 (1)
狭心症	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
心不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心房粗動		2 (1)	2 (<1)
トルサード ド ポアン	1 (<1)		1 (<1)
冠動脈疾患		1 (<1)	1 (<1)
冠動脈不全	1 (<1)		1 (<1)
徐脈	1 (<1)		1 (<1)
上室性頻脈	1 (<1)		1 (<1)
心筋虚血		1 (<1)	1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心停止	1 (<1)		1 (<1)
洞性頻脈	1 (<1)		1 (<1)
洞停止	1 (<1)		1 (<1)
頻脈	1 (<1)		1 (<1)
腎および尿路障害	12 (4)	14 (4)	26 (4)
腎不全	4 (1)	9 (3)	13 (2)
急性腎不全	3 (1)	5 (2)	8 (1)
尿閉	2 (1)		2 (<1)
血尿	1 (<1)		1 (<1)
腎機能障害	1 (<1)		1 (<1)
中毒性ネフロパシー	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4)	12 (4)	24 (4)
骨痛	5 (2)	5 (2)	10 (2)
背部痛	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
胸壁痛		2 (1)	2 (<1)
四肢痛		2 (1)	2 (<1)
ステロイド性ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
関節痛		1 (<1)	1 (<1)
筋骨格痛	1 (<1)		1 (<1)
筋力低下	1 (<1)		1 (<1)
頸部痛		1 (<1)	1 (<1)
骨壊死		1 (<1)	1 (<1)
血管障害	11 (3)	10 (3)	21 (3)
深部静脈血栓症	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
低血圧	3 (1)	3 (1)	6 (1)
起立性低血圧	3 (1)		3 (<1)
血栓症		2 (1)	2 (<1)
悪性高血圧	1 (<1)		1 (<1)
高血圧	1 (<1)		1 (<1)
出血	1 (<1)		1 (<1)
静脈血栓症	1 (<1)		1 (<1)
血液およびリンパ系障害	10 (3)	10 (3)	20 (3)
血小板減少症	5 (2)	5 (2)	10 (2)
貧血	1 (<1)	6 (2)	7 (1)
好中球減少症	4 (1)		4 (1)
過粘稠度症候群	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
播種性血管内凝固		1 (<1)	1 (<1)
発熱性好中球減少症	1 (<1)		1 (<1)
汎血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
精神障害	4 (1)	15 (5)	19 (3)
精神病性障害		6 (2)	6 (1)
うつ病		4 (1)	4 (1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
錯乱状態	2 (1)	2 (1)	4 (1)
不安	2 (1)		2 (<1)
気分変動	1 (<1)		1 (<1)
幻覚	1 (<1)		1 (<1)
精神障害		1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
双極1型障害		1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	10 (3)	2 (1)	12 (2)
血中クレアチニン増加	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
体重減少	2 (1)		2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
医学的観察	1 (<1)		1 (<1)
血中カルシウム増加		1 (<1)	1 (<1)
心雑音	1 (<1)		1 (<1)
傷害, 中毒および処置合併症	6 (2)	4 (1)	10 (2)
大腿骨骨折	2 (1)	2 (1)	4 (1)
関節捻挫	1 (<1)		1 (<1)
胸骨骨折	1 (<1)		1 (<1)
偶発的過量投与	1 (<1)		1 (<1)
交通事故	1 (<1)		1 (<1)
硬膜下血腫		1 (<1)	1 (<1)
骨盤骨折	1 (<1)		1 (<1)
脊椎圧迫骨折	1 (<1)		1 (<1)
大腿骨頸部骨折		1 (<1)	1 (<1)
熱傷	1 (<1)		1 (<1)
肋骨骨折	1 (<1)		1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	7 (2)		7 (1)
発疹	4 (1)		4 (1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
丘疹	1 (<1)		1 (<1)
皮膚病変	1 (<1)		1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)		1 (<1)
外科および内科処置	3 (1)		3 (<1)
冠動脈形成	2 (1)		2 (<1)
股関節形成	1 (<1)		1 (<1)
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 (<1)	2 (1)	3 (<1)
菌状息肉症	1 (<1)		1 (<1)
形質細胞性白血病		1 (<1)	1 (<1)
腫瘍崩壊症候群		1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胆汁うっ滞	1 (<1)		1 (<1)
胆嚢炎		1 (<1)	1 (<1)
眼障害	1 (<1)		1 (<1)
結膜炎	1 (<1)		1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)		1 (<1)
聴覚障害	1 (<1)		1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)		1 (<1)
精巣上体炎	1 (<1)		1 (<1)
先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (<1)		1 (<1)
魚鱗癬	1 (<1)		1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)		1 (<1)
過敏症	1 (<1)		1 (<1)

治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象（副作用）の一覧を表 2.7.6.2.6-28 に示す。治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は、ボルテゾミブ群の 24% (80/331 例)、デキサメタゾン群の 25% (83/332 例) に認められた。ボルテゾミブ群では胃腸障害 SOC が最も多く (6%, 20/331 例)、主な有害事象は、下痢が 3% (11/331 例)、発熱が 2% (7/331 例)、脱水、呼吸困難、悪心及び嘔吐が各 2% (6/331 例)、帯状疱疹及び血小板減少症が各 2% (5/331 例)、好中球減少症及び無力症が各 1% (4/331 例) であった。デキサメタゾン群では感染症および寄生虫症 SOC が最も多く (10%, 34/332 例)、主な有害事象は、肺炎が 4% (13/332 例)、高血糖が 3% (11/332 例)、発熱及び精神病性障害が各 2% (6/332 例) であった。

表 2.7.6.2.6-28 治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象（副作用）の一覧
(安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
1 件以上発現例	80 (24)	83 (25)	163 (25)
感染症および寄生虫症	16 (5)	34 (10)	50 (8)
肺炎	3 (1)	13 (4)	16 (2)
帯状疱疹	5 (2)	3 (1)	8 (1)
敗血症	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
気管支炎	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
敗血症性ショック		3 (1)	3 (<1)
リステリア菌性髄膜炎		2 (1)	2 (<1)
レンサ球菌性肺炎		2 (1)	2 (<1)
下気道感染		2 (1)	2 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
クロストリジウム性大腸炎	1 (<1)		1 (<1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎		1 (<1)	1 (<1)
感染	1 (<1)		1 (<1)
気管支肺炎	1 (<1)		1 (<1)
憩室炎		1 (<1)	1 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)		1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
上気道感染	1 (<1)		1 (<1)
真菌感染		1 (<1)	1 (<1)
水痘	1 (<1)		1 (<1)
大腸菌性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	18 (5)	14 (4)	32 (5)
発熱	7 (2)	6 (2)	13 (2)
胸痛	2 (1)	3 (1)	5 (1)
無力症	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
活動状態低下	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
疼痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
圧痕浮腫	1 (<1)		1 (<1)
顔面浮腫	1 (<1)		1 (<1)
高熱	1 (<1)		1 (<1)
死亡		1 (<1)	1 (<1)
全身健康状態低下	1 (<1)		1 (<1)
粘膜の炎症	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
疲労		1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	9 (3)	16 (5)	25 (4)
高血糖		11 (3)	11 (2)
脱水	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
低血糖症	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
食欲不振	2 (1)		2 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	20 (6)	4 (1)	24 (4)
下痢	11 (3)	1 (<1)	12 (2)
嘔吐	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
悪心	6 (2)		6 (1)
便秘	2 (1)		2 (<1)
胃腸出血		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)		1 (<1)
急性膵炎		1 (<1)	1 (<1)
上腹部痛	1 (<1)		1 (<1)
腹痛	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	10 (3)	8 (2)	18 (3)
呼吸困難	6 (2)	3 (1)	9 (1)
肺塞栓症		2 (1)	2 (<1)
肺水腫	2 (1)		2 (<1)
過換気	1 (<1)		1 (<1)
急性肺水腫	1 (<1)		1 (<1)
胸膜痛		1 (<1)	1 (<1)
呼吸窮迫		1 (<1)	1 (<1)
呼吸不全		1 (<1)	1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)		1 (<1)
神経系障害	11 (3)	6 (2)	17 (3)
末梢性ニューロパシー	3 (1)		3 (<1)
痙攣	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
ジスキネジー	1 (<1)		1 (<1)
ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
昏睡		1 (<1)	1 (<1)
錯感覚	1 (<1)		1 (<1)
多発ニューロパシー		1 (<1)	1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
頭痛		1 (<1)	1 (<1)
認知障害	1 (<1)		1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)		1 (<1)
嗜眠		1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	13 (4)	3 (1)	16 (2)
うっ血性心不全	2 (1)	2 (1)	4 (1)
心房細動	3 (1)		3 (<1)
心不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
トルサード ド ポアン	1 (<1)		1 (<1)
狭心症	1 (<1)		1 (<1)
上室性頻脈	1 (<1)		1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
心停止	1 (<1)		1 (<1)
心房粗動		1 (<1)	1 (<1)
洞停止	1 (<1)		1 (<1)
頻脈	1 (<1)		1 (<1)
精神障害	2 (1)	13 (4)	15 (2)
精神病性障害		6 (2)	6 (1)
うつ病		3 (1)	3 (<1)
錯乱状態	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
精神障害		1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
双極1型障害		1 (<1)	1 (<1)
不安	1 (<1)		1 (<1)
血管障害	6 (2)	6 (2)	12 (2)
低血圧	3 (1)	2 (1)	5 (1)
起立性低血圧	3 (1)		3 (<1)
血栓症		2 (1)	2 (<1)
深部静脈血栓症		2 (1)	2 (<1)
血液およびリンパ系障害	8 (2)	1 (<1)	9 (1)
血小板減少症	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
好中球減少症	4 (1)		4 (1)
貧血	1 (<1)		1 (<1)
腎および尿路障害	4 (1)	3 (1)	7 (1)
急性腎不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
腎不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腎機能障害	1 (<1)		1 (<1)
尿閉	1 (<1)		1 (<1)
臨床検査	6 (2)		6 (1)
血中クレアチニン増加	2 (1)		2 (<1)
体重減少	2 (1)		2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
医学的観察	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
ステロイド性ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
胸壁痛		1 (<1)	1 (<1)
骨壊死		1 (<1)	1 (<1)
骨痛		1 (<1)	1 (<1)
背部痛	1 (<1)		1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	5 (2)		5 (1)
発疹	3 (1)		3 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
丘疹	1 (<1)		1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)		1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)		1 (<1)
聴覚障害	1 (<1)		1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)		1 (<1)
魚鱗癬	1 (<1)		1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)		1 (<1)
過敏症	1 (<1)		1 (<1)

④ Grade3 又は Grade4 の有害事象

各群に認められた Grade3 以上の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.6-29 に示す。Grade3 以上の有害事象は、ボルテゾミブ群の 75% (248/331 例) 及びデキサメタゾン群の 60% (198/332 例) に認められた。発現率が 10%を超える事象は、ボルテゾミブ群では、血小板減少症 (29%, 97 例) 及び好中球減少症 (15%, 48 例)、デキサメタゾン群では、貧血 (11%, 35 例) のみであった。

表 2.7.6.2.6-29 Grade3 以上の有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
1 件以上発現例	248 (75)	198 (60)	446 (67)
血液およびリンパ系障害	143 (43)	57 (17)	200 (30)
血小板減少症	97 (29)	22 (7)	119 (18)
貧血	33 (10)	35 (11)	68 (10)
好中球減少症	48 (15)	4 (1)	52 (8)
リンパ球減少症	14 (4)	6 (2)	20 (3)
白血球減少症	12 (4)	4 (1)	16 (2)
過粘稠度症候群	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
播種性血管内凝固		2 (1)	2 (<1)
汎血球減少症	2 (1)		2 (<1)
ヘモグロビン血症	1 (<1)		1 (<1)
凝血異常		1 (<1)	1 (<1)
血液毒性	1 (<1)		1 (<1)
好中球増加症	1 (<1)		1 (<1)
脾臓障害	1 (<1)		1 (<1)
顆粒球減少症	1 (<1)		1 (<1)
感染症および寄生虫症	43 (13)	57 (17)	100 (15)
肺炎	11 (3)	21 (6)	32 (5)
带状疱疹	6 (2)	5 (2)	11 (2)
敗血症	5 (2)	5 (2)	10 (2)
カテーテル関連感染	3 (1)	2 (1)	5 (1)
気道感染	3 (1)	2 (1)	5 (1)
敗血症性ショック	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
尿路感染	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
ブドウ球菌感染	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
気管支肺炎	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
菌血症	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
上気道感染		3 (1)	3 (<1)
蜂巣炎		3 (1)	3 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
リステリア菌性髄膜炎		2 (1)	2 (<1)
下気道感染		2 (1)	2 (<1)
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
大腸菌性敗血症		2 (1)	2 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
膀胱炎	2 (1)		2 (<1)
ウイルス感染	1 (<1)		1 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
クロストリジウム性大腸炎	1 (<1)		1 (<1)
シュードモナス菌性肺感染		1 (<1)	1 (<1)
ヘモフィルス感染	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
リステリア症		1 (<1)	1 (<1)
レンサ球菌性菌血症	1 (<1)		1 (<1)
レンサ球菌性肺炎	1 (<1)		1 (<1)
レンサ桿菌感染	1 (<1)		1 (<1)
咽頭炎	1 (<1)		1 (<1)
感染		1 (<1)	1 (<1)
憩室炎		1 (<1)	1 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)		1 (<1)
細菌感染	1 (<1)		1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
真菌感染		1 (<1)	1 (<1)
水痘	1 (<1)		1 (<1)
蓄膿		1 (<1)	1 (<1)
腸球菌性尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
肺炎球菌性腹膜炎		1 (<1)	1 (<1)
皮下組織膿瘍		1 (<1)	1 (<1)
皮膚カンジダ		1 (<1)	1 (<1)
皮膚感染		1 (<1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	1 (<1)		1 (<1)
副鼻腔炎		1 (<1)	1 (<1)
膣カンジダ症		1 (<1)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	61 (18)	39 (12)	100 (15)
無力症	23 (7)	9 (3)	32 (5)
疲労	19 (6)	12 (4)	31 (5)
発熱	6 (2)	5 (2)	11 (2)
疼痛	7 (2)	3 (1)	10 (2)
疾患進行	6 (2)	3 (1)	9 (1)
胸痛	3 (1)	3 (1)	6 (1)
全身健康状態低下	2 (1)	2 (1)	4 (1)
粘膜の炎症	3 (1)		3 (<1)
カテーテル留置部位出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
活動状態低下	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
死亡		2 (1)	2 (<1)
ヘルニア		1 (<1)	1 (<1)
圧痕浮腫	1 (<1)		1 (<1)
倦怠感	1 (<1)		1 (<1)
多臓器不全		1 (<1)	1 (<1)
末梢性浮腫		1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	67 (20)	20 (6)	87 (13)
末梢性ニューロパシー	20 (6)	2 (1)	22 (3)
神経痛	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
末梢性感覚ニューロパシー	6 (2)		6 (1)
錯感覚	5 (2)		5 (1)
失神	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
頭痛	3 (1)	2 (1)	5 (1)
坐骨神経痛	2 (1)	2 (1)	4 (1)
脊髄圧迫	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
痙攣	4 (1)		4 (1)
傾眠	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
多発ニューロパシー	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
浮動性めまい	3 (1)		3 (<1)
嗜眠	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
ジスキネジー	2 (1)		2 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
健忘		2 (1)	2 (<1)
脳血管発作		2 (1)	2 (<1)
異常感覚		1 (<1)	1 (<1)
感覚減退	1 (<1)		1 (<1)
筋緊張亢進		1 (<1)	1 (<1)
硬膜外腔炎症	1 (<1)		1 (<1)
昏睡		1 (<1)	1 (<1)
昏迷	1 (<1)		1 (<1)
振戦		1 (<1)	1 (<1)
神経毒性	1 (<1)		1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	1 (<1)		1 (<1)
認知障害	1 (<1)		1 (<1)
脳梗塞		1 (<1)	1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
脳症	1 (<1)		1 (<1)
脳神経麻痺	1 (<1)		1 (<1)
脳浮腫		1 (<1)	1 (<1)
片頭痛	1 (<1)		1 (<1)
麻痺		1 (<1)	1 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
代謝および栄養障害	34 (10)	50 (15)	84 (13)
高血糖		28 (8)	28 (4)
低ナトリウム血症	5 (2)	6 (2)	11 (2)
食欲不振	9 (3)	1 (<1)	10 (2)
低カルシウム血症	4 (1)	5 (2)	9 (1)
高カルシウム血症	6 (2)	2 (1)	8 (1)
低カリウム血症	6 (2)	2 (1)	8 (1)
脱水	4 (1)	2 (1)	6 (1)
低血糖症	2 (1)	2 (1)	4 (1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
高カリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
高尿酸血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低リン酸血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
糖尿病		2 (1)	2 (<1)
胃腸障害	61 (18)	19 (6)	80 (12)
下痢	24 (7)	6 (2)	30 (5)
嘔吐	11 (3)	4 (1)	15 (2)
便秘	7 (2)	4 (1)	11 (2)
悪心	8 (2)		8 (1)
腹痛	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
胃腸出血	2 (1)	4 (1)	6 (1)
口腔粘膜点状出血	2 (1)		2 (<1)
消化不良	2 (1)		2 (<1)
アフタ性口内炎	1 (<1)		1 (<1)
イレウス	1 (<1)		1 (<1)
メレナ	1 (<1)		1 (<1)
胃炎		1 (<1)	1 (<1)
胃十二指腸潰瘍	1 (<1)		1 (<1)
下腹部痛		1 (<1)	1 (<1)
急性膵炎		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
血便排泄	1 (<1)		1 (<1)
口腔内潰瘍形成	1 (<1)		1 (<1)
歯肉出血	1 (<1)		1 (<1)
痔核	1 (<1)		1 (<1)
上部消化管出血	1 (<1)		1 (<1)
上腹部痛	1 (<1)		1 (<1)
食道穿孔	1 (<1)		1 (<1)
舌潰瘍	1 (<1)		1 (<1)
直腸出血		1 (<1)	1 (<1)
腹部膨満		1 (<1)	1 (<1)
腹膜炎	1 (<1)		1 (<1)
糞腫	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	35 (11)	43 (13)	78 (12)
骨痛	12 (4)	11 (3)	23 (3)
背部痛	10 (3)	5 (2)	15 (2)
関節痛	2 (1)	5 (2)	7 (1)
胸壁痛	2 (1)	5 (2)	7 (1)
四肢痛	5 (2)	2 (1)	7 (1)
筋骨格痛	3 (1)	3 (1)	6 (1)
筋力低下	2 (1)	4 (1)	6 (1)
筋痙縮	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
ステロイド性ミオパシー		3 (1)	3 (<1)
筋萎縮		3 (1)	3 (<1)
ミオパシー		2 (1)	2 (<1)
筋痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
骨壊死		2 (1)	2 (<1)
開口障害		1 (<1)	1 (<1)
頸部痛		1 (<1)	1 (<1)
肩部痛	1 (<1)		1 (<1)
殿部痛		1 (<1)	1 (<1)
腓脛部痛	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	33 (10)	28 (8)	61 (9)
呼吸困難	17 (5)	11 (3)	28 (4)
低酸素症	3 (1)	3 (1)	6 (1)
肺塞栓症	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
鼻出血	2 (1)	3 (1)	5 (1)
胸水	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
呼吸不全	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
咳嗽	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
肺水腫	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
胸膜痛		2 (1)	2 (<1)
嚥下性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
横隔膜痛	1 (<1)		1 (<1)
過換気	1 (<1)		1 (<1)
気胸		1 (<1)	1 (<1)
急性呼吸窮迫症候群		1 (<1)	1 (<1)
急性肺水腫	1 (<1)		1 (<1)
呼吸窮迫		1 (<1)	1 (<1)
呼吸性アルカローシス	1 (<1)		1 (<1)
湿性咳嗽	1 (<1)		1 (<1)
上咽頭障害		1 (<1)	1 (<1)
肺出血		1 (<1)	1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
肺浸潤	1 (<1)		1 (<1)
頻呼吸		1 (<1)	1 (<1)
無呼吸	1 (<1)		1 (<1)
労作性呼吸困難	1 (<1)		1 (<1)
喀血	1 (<1)		1 (<1)
精神障害	11 (3)	29 (9)	40 (6)
精神病性障害		8 (2)	8 (1)
うつ病		6 (2)	6 (1)
錯乱状態	2 (1)	4 (1)	6 (1)
不眠症	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
幻覚	5 (2)		5 (1)
不安	4 (1)		4 (1)
気分変動	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
睡眠障害		2 (1)	2 (<1)
易興奮性		1 (<1)	1 (<1)
易刺激性		1 (<1)	1 (<1)
感情不安定		1 (<1)	1 (<1)
気分動揺		1 (<1)	1 (<1)
泣き		1 (<1)	1 (<1)
自殺念慮		1 (<1)	1 (<1)
失見当識		1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
双極1型障害		1 (<1)	1 (<1)
怒り		1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	15 (5)	17 (5)	32 (5)
うっ血性心不全	4 (1)	4 (1)	8 (1)
狭心症	2 (1)	2 (1)	4 (1)
心不全	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
心房細動	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
冠動脈疾患		2 (1)	2 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心房粗動		2 (1)	2 (<1)
頻脈	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
トルサード ド ポアン	1 (<1)		1 (<1)
徐脈	1 (<1)		1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心停止	1 (<1)		1 (<1)
洞性頻脈	1 (<1)		1 (<1)
洞停止	1 (<1)		1 (<1)
頻脈性不整脈		1 (<1)	1 (<1)
不整脈		1 (<1)	1 (<1)
腎および尿路障害	15 (5)	15 (5)	30 (5)
腎不全	5 (2)	8 (2)	13 (2)
急性腎不全	4 (1)	5 (2)	9 (1)
尿閉	4 (1)		4 (1)
腎機能障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血尿		1 (<1)	1 (<1)
高窒素血症	1 (<1)		1 (<1)
中毒性ネフロパシー	1 (<1)		1 (<1)
糖尿		1 (<1)	1 (<1)
血管障害	10 (3)	15 (5)	25 (4)
高血圧	5 (2)	5 (2)	10 (2)
深部静脈血栓症		6 (2)	6 (1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
低血圧	2 (1)	3 (1)	5 (1)
起立性低血圧	2 (1)		2 (<1)
血栓症		2 (1)	2 (<1)
悪性高血圧	1 (<1)		1 (<1)
静脈血栓症	1 (<1)		1 (<1)
臨床検査	15 (5)	9 (3)	24 (4)
血中クレアチニン増加	5 (2)		5 (1)
体重減少	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
C-反応性蛋白増加		1 (<1)	1 (<1)
トロポニンI増加	1 (<1)		1 (<1)
プロトロンビン時間延長		1 (<1)	1 (<1)
肝機能検査値異常	1 (<1)		1 (<1)
血液粘度増加		1 (<1)	1 (<1)
血中アミラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
血中カリウム増加		1 (<1)	1 (<1)
血中カルシウム増加		1 (<1)	1 (<1)
血中ビリルビン増加		1 (<1)	1 (<1)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (<1)	1 (<1)
血中尿素増加		1 (<1)	1 (<1)
血漿粘度		1 (<1)	1 (<1)
体重増加		1 (<1)	1 (<1)
白血球数減少	1 (<1)		1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	13 (4)	2 (1)	15 (2)
発疹	6 (2)		6 (1)
眼窩周囲浮腫	2 (1)		2 (<1)
顔面腫脹	2 (1)		2 (<1)
丘疹	1 (<1)		1 (<1)
紫斑	1 (<1)		1 (<1)
寝汗		1 (<1)	1 (<1)
全身性皮疹	1 (<1)		1 (<1)
皮膚潰瘍		1 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)		1 (<1)
傷害, 中毒および処置合併症	7 (2)	2 (1)	9 (1)
硬膜下血腫		2 (1)	2 (<1)
肋骨骨折	2 (1)		2 (<1)
関節捻挫	1 (<1)		1 (<1)
胸骨骨折	1 (<1)		1 (<1)
偶発的過量投与	1 (<1)		1 (<1)
交通事故	1 (<1)		1 (<1)
脊椎圧迫骨折	1 (<1)		1 (<1)
大腿骨骨折	1 (<1)		1 (<1)
熱傷	1 (<1)		1 (<1)
眼障害	3 (1)	4 (1)	7 (1)
霧視		2 (1)	2 (<1)
眼瞼炎	1 (<1)		1 (<1)
眼瞼浮腫		1 (<1)	1 (<1)
結膜炎	1 (<1)		1 (<1)
結膜出血	1 (<1)		1 (<1)
視覚障害		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
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)	2 (1)	3 (1)	5 (1)
形質細胞性白血病	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
菌状息肉症	1 (<1)		1 (<1)
形質細胞腫		1 (<1)	1 (<1)
腫瘍崩壊症候群		1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
脂肪肝	1 (<1)		1 (<1)
胆汁うっ滞	1 (<1)		1 (<1)
胆嚢炎		1 (<1)	1 (<1)
内分泌障害		3 (1)	3 (<1)
ステロイド離脱症候群		3 (1)	3 (<1)
耳および迷路障害		2 (1)	2 (<1)
回転性眩暈		1 (<1)	1 (<1)
聴覚障害		1 (<1)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	2 (1)		2 (<1)
性器浮腫	1 (<1)		1 (<1)
精巣上体炎	1 (<1)		1 (<1)
外科および内科処置	1 (<1)		1 (<1)
股関節形成	1 (<1)		1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)		1 (<1)
過敏症	1 (<1)		1 (<1)

各群に発現した治験薬との因果関係が否定されない Grade3 以上の有害事象（副作用）の一覧を表 2.7.6.2.6-30 に示す。

表 2.7.6.2.6-30 治験薬との因果関係が否定されない Grade3 以上の有害事象（副作用）の一覧
(安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (N=663) n (%)
1 件以上発現例	221 (67)	139 (42)	360 (54)
血液およびリンパ系障害	133 (40)	16 (5)	149 (22)
血小板減少症	92 (28)	6 (2)	98 (15)
好中球減少症	45 (14)	1 (<1)	46 (7)
貧血	21 (6)	8 (2)	29 (4)
リンパ球減少症	12 (4)	5 (2)	17 (3)
白血球減少症	11 (3)	1 (<1)	12 (2)
汎血球減少症	2 (1)		2 (<1)
凝血異常		1 (<1)	1 (<1)
血液毒性	1 (<1)		1 (<1)
播種性血管内凝固		1 (<1)	1 (<1)
顆粒球減少症	1 (<1)		1 (<1)
全身障害および投与局所様態	45 (14)	21 (6)	66 (10)
無力症	20 (6)	8 (2)	28 (4)
疲労	16 (5)	8 (2)	24 (4)
発熱	2 (1)	4 (1)	6 (1)
疼痛	4 (1)	2 (1)	6 (1)
活動状態低下	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		計 (N=663) n (%)
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	
全身健康状態低下	2 (1)		2 (<1)
カテーテル留置部位出血	1 (<1)		1 (<1)
圧痕浮腫	1 (<1)		1 (<1)
胸痛	1 (<1)		1 (<1)
倦怠感	1 (<1)		1 (<1)
死亡		1 (<1)	1 (<1)
粘膜の炎症	1 (<1)		1 (<1)
末梢性浮腫		1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	49 (15)	12 (4)	61 (9)
末梢性ニューロパシー	19 (6)	1 (<1)	20 (3)
末梢性感覚ニューロパシー	6 (2)		6 (1)
錯感覚	5 (2)		5 (1)
神経痛	5 (2)		5 (1)
頭痛	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
多発ニューロパシー	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
浮動性めまい	3 (1)		3 (<1)
ジスキネジー	2 (1)		2 (<1)
ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
健忘		2 (1)	2 (<1)
失神	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
嗜眠		2 (1)	2 (<1)
痙攣	2 (1)		2 (<1)
異常感覚		1 (<1)	1 (<1)
感覚減退	1 (<1)		1 (<1)
筋緊張亢進		1 (<1)	1 (<1)
傾眠		1 (<1)	1 (<1)
昏睡		1 (<1)	1 (<1)
坐骨神経痛	1 (<1)		1 (<1)
振戦		1 (<1)	1 (<1)
神経毒性	1 (<1)		1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
片頭痛	1 (<1)		1 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
代謝および栄養障害	19 (6)	38 (11)	57 (9)
高血糖		28 (8)	28 (4)
食欲不振	8 (2)	1 (<1)	9 (1)
低ナトリウム血症	3 (1)	3 (1)	6 (1)
脱水	4 (1)		4 (1)
低カルシウム血症	2 (1)	2 (1)	4 (1)
低血糖症	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
低カリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低リン酸血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
糖尿病		2 (1)	2 (<1)
代謝性アシドーシス		1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	17 (5)	36 (11)	53 (8)
肺炎	3 (1)	14 (4)	17 (3)
带状疱疹	5 (2)	5 (2)	10 (2)
敗血症性ショック		3 (1)	3 (<1)
蜂巣炎		3 (1)	3 (<1)
リステリア菌性髄膜炎		2 (1)	2 (<1)
下気道感染		2 (1)	2 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (N=663) n (%)
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
気道感染	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
敗血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
カテーテル関連感染	1 (<1)		1 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
クロストリジウム性大腸炎	1 (<1)		1 (<1)
ヘモフィルス感染	1 (<1)		1 (<1)
気管支肺炎	1 (<1)		1 (<1)
菌血症	1 (<1)		1 (<1)
憩室炎		1 (<1)	1 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)		1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
上気道感染		1 (<1)	1 (<1)
真菌感染		1 (<1)	1 (<1)
大腸菌性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
肺炎球菌性腹膜炎		1 (<1)	1 (<1)
皮下組織膿瘍		1 (<1)	1 (<1)
皮膚カンジダ		1 (<1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	1 (<1)		1 (<1)
膀胱炎	1 (<1)		1 (<1)
膣カンジダ症		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	46 (14)	6 (2)	52 (8)
下痢	22 (7)	2 (1)	24 (4)
嘔吐	8 (2)	1 (<1)	9 (1)
悪心	8 (2)		8 (1)
便秘	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
腹痛	5 (2)		5 (1)
口腔粘膜点状出血	2 (1)		2 (<1)
消化不良	2 (1)		2 (<1)
アフタ性口内炎	1 (<1)		1 (<1)
イレウス	1 (<1)		1 (<1)
胃腸出血		1 (<1)	1 (<1)
急性睪炎		1 (<1)	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	1 (<1)		1 (<1)
歯肉出血	1 (<1)		1 (<1)
舌潰瘍	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4)	24 (7)	36 (5)
筋力低下	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
骨痛	2 (1)	3 (1)	5 (1)
筋痙縮		4 (1)	4 (1)
ステロイド性ミオパシー		3 (1)	3 (<1)
筋萎縮		3 (1)	3 (<1)
筋骨格痛	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
四肢痛	3 (1)		3 (<1)
ミオパシー		2 (1)	2 (<1)
関節痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
筋痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
骨壊死		2 (1)	2 (<1)
背部痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
開口障害		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (N=663) n (%)
胸壁痛		1 (<1)	1 (<1)
鼠径部痛	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	15 (5)	16 (5)	31 (5)
呼吸困難	12 (4)	8 (2)	20 (3)
低酸素症		3 (1)	3 (<1)
胸水	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
肺塞栓症		2 (1)	2 (<1)
鼻出血	2 (1)		2 (<1)
過換気	1 (<1)		1 (<1)
咳嗽		1 (<1)	1 (<1)
急性肺水腫	1 (<1)		1 (<1)
胸膜痛		1 (<1)	1 (<1)
呼吸窮迫		1 (<1)	1 (<1)
呼吸不全		1 (<1)	1 (<1)
湿性咳嗽	1 (<1)		1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)
肺水腫	1 (<1)		1 (<1)
頻呼吸		1 (<1)	1 (<1)
精神障害	3 (1)	26 (8)	29 (4)
精神病性障害		8 (2)	8 (1)
うつ病		6 (2)	6 (1)
不眠症	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
錯乱状態		3 (1)	3 (<1)
睡眠障害		2 (1)	2 (<1)
易興奮性		1 (<1)	1 (<1)
易刺激性		1 (<1)	1 (<1)
感情不安定		1 (<1)	1 (<1)
気分動揺		1 (<1)	1 (<1)
気分変動		1 (<1)	1 (<1)
泣き		1 (<1)	1 (<1)
幻覚	1 (<1)		1 (<1)
自殺念慮		1 (<1)	1 (<1)
失見当識		1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
双極1型障害		1 (<1)	1 (<1)
不安	1 (<1)		1 (<1)
心臓障害	9 (3)	7 (2)	16 (2)
うっ血性心不全	2 (1)	2 (1)	4 (1)
心不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頻脈	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
トルサード ド ポアン	1 (<1)		1 (<1)
狭心症		1 (<1)	1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心停止	1 (<1)		1 (<1)
心房粗動		1 (<1)	1 (<1)
洞停止	1 (<1)		1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	10 (3)	2 (1)	12 (2)
発疹	4 (1)		4 (1)
眼窩周囲浮腫	2 (1)		2 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
丘疹	1 (<1)		1 (<1)
紫斑	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (N=663) n (%)
寝汗		1 (<1)	1 (<1)
全身性皮疹	1 (<1)		1 (<1)
皮膚潰瘍		1 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)		1 (<1)
臨床検査	9 (3)	3 (1)	12 (2)
体重減少	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
血中クレアチニン増加	2 (1)		2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
血中アミラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
血中カリウム増加		1 (<1)	1 (<1)
体重増加		1 (<1)	1 (<1)
白血球数減少	1 (<1)		1 (<1)
血管障害	5 (2)	6 (2)	11 (2)
低血圧	2 (1)	2 (1)	4 (1)
高血圧	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
起立性低血圧	2 (1)		2 (<1)
血栓症		2 (1)	2 (<1)
深部静脈血栓症		2 (1)	2 (<1)
腎および尿路障害	5 (2)	5 (2)	10 (2)
急性腎不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
腎機能障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腎不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尿閉	2 (1)		2 (<1)
糖尿		1 (<1)	1 (<1)
眼障害		3 (1)	3 (<1)
霧視		2 (1)	2 (<1)
視覚障害		1 (<1)	1 (<1)
内分泌障害		3 (1)	3 (<1)
ステロイド離脱症候群		3 (1)	3 (<1)
耳および迷路障害		2 (1)	2 (<1)
回転性眩暈		1 (<1)	1 (<1)
聴覚障害		1 (<1)	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)		1 (<1)
過敏症	1 (<1)		1 (<1)

各群に発現した Grade4 の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.6-31 に示す。Grade4 の有害事象は、ボルテゾミブ群の 14% (45/331 例)、デキサメタゾン群の 16% (52/332 例) に認められた。ボルテゾミブ群で 1%以上 (4 例以上) に認められた事象は、血小板減少症 (4%, 12/331 例)、好中球減少症 (2%, 8/331 例)、高カルシウム血症 (2%, 5/331 例) 及び疾患進行 (1%, 4/331 例) であった。デキサメタゾン群で 1%以上 (4 例以上) に認められた事象は、高血糖 (2%, 7/332 例) 及び血小板減少症 (1%, 4/332 例) であった。

表 2.7.6.2.6-31 Grade4 の有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
1 件以上発現例	45 (14)	52 (16)	97 (15)
血液およびリンパ系障害	22 (7)	8 (2)	30 (5)
血小板減少症	12 (4)	4 (1)	16 (2)
好中球減少症	8 (2)		8 (1)
貧血	2 (1)	3 (1)	5 (1)
播種性血管内凝固		1 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
汎白血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
脾臓障害	1 (<1)		1 (<1)
代謝および栄養障害	11 (3)	11 (3)	22 (3)
高血糖		7 (2)	7 (1)
高カルシウム血症	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
低カリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低カルシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低ナトリウム血症	2 (1)		2 (<1)
高尿酸血症	1 (<1)		1 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)		1 (<1)
低血糖症		1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	5 (2)	11 (3)	16 (2)
敗血症	2 (1)	3 (1)	5 (1)
敗血症性ショック	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
気管支肺炎	1 (<1)		1 (<1)
気道感染		1 (<1)	1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
帯状疱疹		1 (<1)	1 (<1)
大腸菌性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
腸球菌性尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
肺炎球菌性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	7 (2)	8 (2)	15 (2)
脳血管発作		2 (1)	2 (<1)
末梢性ニューロパシー	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
昏睡		1 (<1)	1 (<1)
昏迷	1 (<1)		1 (<1)
脊髄圧迫		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	1 (<1)		1 (<1)
認知障害	1 (<1)		1 (<1)
脳梗塞		1 (<1)	1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
脳浮腫		1 (<1)	1 (<1)
嗜眠	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5 (2)	9 (3)	14 (2)
呼吸困難	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
呼吸不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
肺塞栓症		2 (1)	2 (<1)
急性呼吸窮迫症候群		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
呼吸性アルカローシス	1 (<1)		1 (<1)
上咽頭障害		1 (<1)	1 (<1)
肺出血		1 (<1)	1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)
肺浸潤	1 (<1)		1 (<1)
鼻出血		1 (<1)	1 (<1)
頻呼吸		1 (<1)	1 (<1)
嚥下性肺炎	1 (<1)		1 (<1)
全身障害および投与局所様態	5 (2)	6 (2)	11 (2)
疾患進行	4 (1)		4 (1)
死亡		2 (1)	2 (<1)
カテーテル留置部位出血		1 (<1)	1 (<1)
多臓器不全		1 (<1)	1 (<1)
発熱		1 (<1)	1 (<1)
疲労	1 (<1)		1 (<1)
疼痛		1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	5 (2)	4 (1)	9 (1)
うっ血性心不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
トルサード ド ポアン	1 (<1)		1 (<1)
冠動脈疾患		1 (<1)	1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心停止	1 (<1)		1 (<1)
頻脈		1 (<1)	1 (<1)
腎および尿路障害	4 (1)	4 (1)	8 (1)
腎不全	2 (1)	3 (1)	5 (1)
急性腎不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
中毒性ネフロパシー	1 (<1)		1 (<1)
精神障害	2 (1)	3 (1)	5 (1)
精神病性障害		2 (1)	2 (<1)
気分変動	1 (<1)		1 (<1)
錯乱状態	1 (<1)		1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
胃腸出血	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
臨床検査	3 (1)		3 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
トロポニン I 増加	1 (<1)		1 (<1)
血中クレアチニン増加	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
筋力低下	1 (<1)		1 (<1)
血管障害		2 (1)	2 (<1)
深部静脈血栓症		1 (<1)	1 (<1)
低血圧		1 (<1)	1 (<1)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
交通事故	1 (<1)		1 (<1)
硬膜下血腫		1 (<1)	1 (<1)
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 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
形質細胞性白血病	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)		1 (<1)
脂肪肝	1 (<1)		1 (<1)

各群に発現した治験薬との因果関係を否定されない Grade4 の有害事象(副作用)の一覧を表 2.7.6.2.6-32 に示す。

表 2.7.6.2.6-32 治験薬との因果関係を否定されない Grade4 の有害事象 (副作用) の一覧
(安全性解析例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
1 件以上発現例	28 (8)	29 (9)	57 (9)
胃腸障害		1 (<1)	1 (<1)
胃腸出血		1 (<1)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態		2 (1)	2 (<1)
発熱		1 (<1)	1 (<1)
死亡		1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	3 (1)	3 (1)	6 (1)
末梢性ニューロパシー	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
昏睡		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害		1 (<1)	1 (<1)
ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	9 (3)	10 (2)
高血糖		7 (2)	7 (2)
低カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)		1 (<1)
低血糖症		1 (<1)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	19 (6)	1 (<1)	20 (3)
血小板減少症	12 (4)	1 (<1)	13 (2)
貧血	1 (<1)		1 (<1)
好中球減少症	8 (2)		8 (1)
白血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
精神障害		3 (1)	3 (1)
精神病性障害		2 (1)	2 (1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	8 (2)	9 (1)
帯状疱疹		1 (<1)	1 (<1)
尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
敗血症		1 (<1)	1 (<1)
敗血症性ショック		2 (1)	2 (<1)
肺炎球菌性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
気管支肺炎	1 (<1)		1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
大腸菌性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
肺塞栓症		1 (<1)	1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)
呼吸不全		1 (<1)	1 (<1)
頻呼吸		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
血管障害		1 (<1)	1 (<1)
低血圧		1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	2 (1)		2 (<1)
血中クレアチニン増加	1 (<1)		1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
心臓障害	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
うっ血性心不全	1 (<1)		1 (<1)
頻脈		1 (<1)	1 (<1)
トルサード ド ポアン	1 (<1)		1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心停止	1 (<1)		1 (<1)
腎および尿路障害		1 (<1)	1 (<1)
急性腎不全		1 (<1)	1 (<1)

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 2.7.6.2.6-33 に示す。ボルテゾミブ群の 36% (120/331 例) 及びデキサメタゾン群の 29% (96/332 例) が有害事象により投与を中止した。投与中止を要した主な有害事象は、ボルテゾミブ群では、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各 2% (8/331 例)、脊椎圧迫、高カルシウム血症及び嘔吐が各 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)、神経痛及び呼吸困難が各 1% (4/331 例) であった。デキサメタゾン群では、高血糖及び精神病性障害が各 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各 2% (5/332 例)、頭痛、貧血及びうっ血性心不全が各 1% (4/332 例) であった。

投与中止を要する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 2.7.6.2.6-34 に示す。ボルテゾミブ群の 25% (84/331 例) 及びデキサメタゾン群の 18% (61/332 例) が、治験薬と因果関係が否定されない有害事象により投与を中止した。ボルテゾミブ群では、神経障害 SOC が最も多く (13%, 42/331 例)、主な事象は、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各 2% (7/331 例)、疲労が 2% (6/331 例)、末梢性感覚ニューロパシー及び嘔吐が各 2% (5/331 例)、神経痛が 1% (4/331 例) であった。デキサメタゾン群における主な事象は、精神病性障害及び高血糖が各 2% (7/332 例)、うつ病が 1% (4/332 例) であった。

表 2.7.6.2.6-33 投与中止を要する有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
中止例数	120 (36)	96 (29)	216 (33)
神経系障害	53 (16)	16 (5)	69 (10)
末梢性ニューロパシー	21 (6)		21 (3)
脊髄圧迫	7 (2)	3 (1)	10 (2)
頭痛	2 (1)	4 (1)	6 (1)
末梢性感覚ニューロパシー	5 (2)		5 (1)
神経痛	4 (1)		4 (1)
錯感覚	3 (1)		3 (<1)
ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
感覚減退	2 (1)		2 (<1)
精神運動亢進		2 (1)	2 (<1)
多発ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
脳血管発作		2 (1)	2 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
ジスキネジー		1 (<1)	1 (<1)
異常感覚		1 (<1)	1 (<1)
会話障害	1 (<1)		1 (<1)
傾眠	1 (<1)		1 (<1)
振戦		1 (<1)	1 (<1)
神経毒性	1 (<1)		1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	1 (<1)		1 (<1)
認知障害	1 (<1)		1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
脳神経麻痺	1 (<1)		1 (<1)
浮動性めまい		1 (<1)	1 (<1)
味覚異常		1 (<1)	1 (<1)
嗜眠		1 (<1)	1 (<1)
痙攣		1 (<1)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	19 (6)	22 (7)	41 (6)
疲労	6 (2)	2 (1)	8 (1)
疾患進行	2 (1)	5 (2)	7 (1)
発熱	3 (1)	3 (1)	6 (1)
無力症	3 (1)	3 (1)	6 (1)
胸痛	2 (1)	2 (1)	4 (1)
インフルエンザ様疾患		2 (1)	2 (<1)
死亡		2 (1)	2 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
悪寒	1 (<1)		1 (<1)
顔面浮腫	1 (<1)		1 (<1)
倦怠感	1 (<1)		1 (<1)
腫脹		1 (<1)	1 (<1)
全身健康状態低下		1 (<1)	1 (<1)
多臓器不全		1 (<1)	1 (<1)
浮腫	1 (<1)		1 (<1)
疼痛	1 (<1)		1 (<1)
代謝および栄養障害	18 (5)	16 (5)	34 (5)
高血糖	1 (<1)	7 (2)	8 (1)
高カルシウム血症	7 (2)		7 (1)
低血糖症	1 (<1)	3 (1)	4 (1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
食欲減退	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
食欲不振	2 (1)		2 (<1)
脱水		2 (1)	2 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
アシドーシス	1 (<1)		1 (<1)
悪液質	1 (<1)		1 (<1)
高カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
食欲亢進		1 (<1)	1 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)		1 (<1)
低カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
低カルシウム血症	1 (<1)		1 (<1)
糖尿病		1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4)	20 (6)	32 (5)
骨痛	3 (1)	3 (1)	6 (1)
背部痛	3 (1)	2 (1)	5 (1)
関節痛		3 (1)	3 (<1)
筋骨格痛	3 (1)		3 (<1)
四肢痛	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
ミオパシー		2 (1)	2 (<1)
胸壁痛		2 (1)	2 (<1)
筋萎縮		2 (1)	2 (<1)
肩部痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ステロイド性ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
筋力低下		1 (<1)	1 (<1)
筋痙縮		1 (<1)	1 (<1)
頸部痛		1 (<1)	1 (<1)
骨壊死		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	20 (6)	8 (2)	28 (4)
悪心	8 (2)	2 (1)	10 (2)
下痢	8 (2)	2 (1)	10 (2)
嘔吐	7 (2)		7 (1)
便秘	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
胃腸出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腹部膨満	2 (1)		2 (<1)
メレナ	1 (<1)		1 (<1)
逆流性食道炎	1 (<1)		1 (<1)
急性膵炎		1 (<1)	1 (<1)
口内乾燥		1 (<1)	1 (<1)
上腹部痛	1 (<1)		1 (<1)
腹水		1 (<1)	1 (<1)
腹痛	1 (<1)		1 (<1)
腹膜炎	1 (<1)		1 (<1)
裂肛	1 (<1)		1 (<1)
嚥下障害	1 (<1)		1 (<1)
精神障害	7 (2)	20 (6)	27 (4)
精神病性障害		7 (2)	7 (1)
うつ病	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
錯乱状態	2 (1)	3 (1)	5 (1)
不眠症	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
解離		1 (<1)	1 (<1)
気分動揺		1 (<1)	1 (<1)
激越	1 (<1)		1 (<1)
幻覚	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
攻撃性		1 (<1)	1 (<1)
自殺念慮		1 (<1)	1 (<1)
失見当識		1 (<1)	1 (<1)
情動障害		1 (<1)	1 (<1)
睡眠障害		1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
双極1型障害		1 (<1)	1 (<1)
不安	1 (<1)		1 (<1)
抑うつ気分		1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	4 (1)	20 (6)	24 (4)
帯状疱疹	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
敗血症	2 (1)	2 (1)	4 (1)
リステリア菌性髄膜炎		2 (1)	2 (<1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
ブドウ球菌感染		1 (<1)	1 (<1)
レンサ球菌性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
咽頭炎		1 (<1)	1 (<1)
下気道感染	1 (<1)		1 (<1)
感染		1 (<1)	1 (<1)
気管支肺炎		1 (<1)	1 (<1)
気道感染		1 (<1)	1 (<1)
菌血症	1 (<1)		1 (<1)
憩室炎		1 (<1)	1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
歯感染		1 (<1)	1 (<1)
歯膿瘍		1 (<1)	1 (<1)
上気道感染		1 (<1)	1 (<1)
大腸菌性尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
腸球菌性尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
敗血症性ショック		1 (<1)	1 (<1)
肺炎球菌性腹膜炎		1 (<1)	1 (<1)
肺感染		1 (<1)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	12 (4)	9 (3)	21 (3)
血小板減少症	8 (2)	6 (2)	14 (2)
貧血	3 (1)	4 (1)	7 (1)
過粘稠度症候群		1 (<1)	1 (<1)
凝血異常		1 (<1)	1 (<1)
血小板血症	1 (<1)		1 (<1)
白血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
心臓障害	9 (3)	11 (3)	20 (3)
うっ血性心不全	1 (<1)	4 (1)	5 (1)
頻脈	2 (1)	2 (1)	4 (1)
心不全	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
心房細動	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
冠動脈疾患		1 (<1)	1 (<1)
狭心症	1 (<1)		1 (<1)
心筋虚血		1 (<1)	1 (<1)
心筋梗塞	1 (<1)		1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心房粗動		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	11 (3)	7 (2)	18 (3)
呼吸困難	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
鼻出血	2 (1)	2 (1)	4 (1)
湿性咳嗽	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
胸水	2 (1)		2 (<1)
呼吸不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
労作性呼吸困難		2 (1)	2 (<1)
咽喉頭疼痛	1 (<1)		1 (<1)
咳嗽		1 (<1)	1 (<1)
胸膜痛		1 (<1)	1 (<1)
呼吸窮迫		1 (<1)	1 (<1)
呼吸性アルカローシス	1 (<1)		1 (<1)
肺高血圧症		1 (<1)	1 (<1)
肺塞栓症		1 (<1)	1 (<1)
鼻漏		1 (<1)	1 (<1)
喀血	1 (<1)		1 (<1)
腎および尿路障害	8 (2)	6 (2)	14 (2)
腎不全	3 (1)	3 (1)	6 (1)
急性腎不全	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
尿閉	2 (1)		2 (<1)
血尿	1 (<1)		1 (<1)
中毒性ネフロパシー	1 (<1)		1 (<1)
傷害, 中毒および処置合併症	6 (2)	3 (1)	9 (1)
脊椎圧迫骨折	3 (1)		3 (<1)
鎖骨骨折	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胸骨骨折	1 (<1)		1 (<1)
交通事故	1 (<1)		1 (<1)
処置後痛	1 (<1)		1 (<1)
恥骨枝骨折		1 (<1)	1 (<1)
腸骨骨折		1 (<1)	1 (<1)
肋骨骨折	1 (<1)		1 (<1)
臨床検査	5 (2)	4 (1)	9 (1)
血中クレアチニン増加	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
体重減少	2 (1)		2 (<1)
プロトロンビン時間延長	1 (<1)		1 (<1)
血中カリウム減少		1 (<1)	1 (<1)
血中カルシウム増加		1 (<1)	1 (<1)
体重増加		1 (<1)	1 (<1)
血管障害	4 (1)	3 (1)	7 (1)
起立性低血圧	2 (1)		2 (<1)
高血圧		2 (1)	2 (<1)
悪性高血圧	1 (<1)		1 (<1)
蒼白		1 (<1)	1 (<1)
低血圧	1 (<1)		1 (<1)
内分泌障害	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
ステロイド離脱症候群		3 (1)	3 (<1)
甲状腺機能亢進症	1 (<1)		1 (<1)
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 (<1)	3 (1)	4 (1)
菌状息肉症	1 (<1)		1 (<1)
形質細胞腫		1 (<1)	1 (<1)
形質細胞性白血病		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
腫瘍崩壊症候群		1 (<1)	1 (<1)
眼障害		3 (1)	3 (<1)
眼瞼浮腫		1 (<1)	1 (<1)
光視症		1 (<1)	1 (<1)
霧視		1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
丘疹	1 (<1)		1 (<1)
色素沈着障害	1 (<1)		1 (<1)
多汗症		1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)		1 (<1)
胆汁うっ滞	1 (<1)		1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)		1 (<1)
聴覚障害	1 (<1)		1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)		1 (<1)
魚鱗癬	1 (<1)		1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)		1 (<1)
過敏症	1 (<1)		1 (<1)

表 2.7.6.2.6-34 投与中止を要する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=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
中止例数	84 (25)	61 (18)	145 (22)
神経系障害	42 (13)	7 (2)	49 (7)
末梢性ニューロパシー	21 (6)		21 (3)
末梢性感覚ニューロパシー	5 (2)		5 (1)
神経痛	4 (1)		4 (1)
錯感覚	3 (1)		3 (<1)
ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
感覚減退	2 (1)		2 (<1)
精神運動亢進		2 (1)	2 (<1)
多発ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
頭痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
ジスキネジー		1 (<1)	1 (<1)
異常感覚		1 (<1)	1 (<1)
会話障害	1 (<1)		1 (<1)
傾眠	1 (<1)		1 (<1)
神経毒性	1 (<1)		1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (<1)	1 (<1)
脳出血	1 (<1)		1 (<1)
浮動性めまい		1 (<1)	1 (<1)
味覚異常		1 (<1)	1 (<1)
嗜眠		1 (<1)	1 (<1)
痙攣		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
全身障害および投与局所様態	12 (4)	10 (3)	22 (3)
疲労	6 (2)	2 (1)	8 (1)
発熱	2 (1)	3 (1)	5 (1)
無力症	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
胸痛		2 (1)	2 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ様疾患		1 (<1)	1 (<1)
顔面浮腫	1 (<1)		1 (<1)
倦怠感	1 (<1)		1 (<1)
死亡		1 (<1)	1 (<1)
精神障害	2 (1)	18 (5)	20 (3)
精神病性障害		7 (2)	7 (1)
うつ病		4 (1)	4 (1)
錯乱状態	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
不眠症		3 (1)	3 (<1)
解離		1 (<1)	1 (<1)
気分動揺		1 (<1)	1 (<1)
幻覚	1 (<1)		1 (<1)
攻撃性		1 (<1)	1 (<1)
自殺念慮		1 (<1)	1 (<1)
失見当識		1 (<1)	1 (<1)
情動障害		1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化		1 (<1)	1 (<1)
双極1型障害		1 (<1)	1 (<1)
抑うつ気分		1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	6 (2)	13 (4)	19 (3)
高血糖		7 (2)	7 (1)
低血糖症	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
食欲減退	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
食欲不振	2 (1)		2 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
食欲亢進		1 (<1)	1 (<1)
脱水		1 (<1)	1 (<1)
低カリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (1)	14 (4)	16 (2)
帯状疱疹	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
リステリア菌性髄膜炎		2 (1)	2 (<1)
敗血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
カンジダ性敗血症		1 (<1)	1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
レンサ球菌性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
感染		1 (<1)	1 (<1)
気道感染		1 (<1)	1 (<1)
憩室炎		1 (<1)	1 (<1)
細菌性髄膜炎		1 (<1)	1 (<1)
歯感染		1 (<1)	1 (<1)
歯膿瘍		1 (<1)	1 (<1)
大腸菌性尿路感染		1 (<1)	1 (<1)
肺炎球菌性腹膜炎		1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	13 (4)	2 (1)	15 (2)
悪心	7 (2)	1 (<1)	8 (1)
下痢	7 (2)		7 (1)
嘔吐	5 (2)		5 (1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
便秘	2 (1)		2 (<1)
急性膵炎		1 (<1)	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2)	10 (3)	15 (2)
ミオパシー		2 (1)	2 (<1)
筋萎縮		2 (1)	2 (<1)
筋骨格痛	2 (1)		2 (<1)
骨痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
四肢痛	2 (1)		2 (<1)
ステロイド性ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
関節痛		1 (<1)	1 (<1)
筋力低下		1 (<1)	1 (<1)
肩部痛		1 (<1)	1 (<1)
骨壊死		1 (<1)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	9 (3)	3 (1)	12 (2)
血小板減少症	7 (2)	2 (1)	9 (1)
貧血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
凝血異常		1 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	6 (2)	4 (1)	10 (2)
呼吸困難	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
湿性咳嗽	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
咽喉頭疼痛	1 (<1)		1 (<1)
胸水	1 (<1)		1 (<1)
胸膜痛		1 (<1)	1 (<1)
呼吸窮迫		1 (<1)	1 (<1)
呼吸不全		1 (<1)	1 (<1)
肺塞栓症		1 (<1)	1 (<1)
肺水腫	1 (<1)		1 (<1)
鼻出血	1 (<1)		1 (<1)
心臓障害	7 (2)	3 (1)	10 (2)
頻脈	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
うっ血性心不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
狭心症	1 (<1)		1 (<1)
心原性ショック	1 (<1)		1 (<1)
心不全	1 (<1)		1 (<1)
血管障害	2 (1)	2 (1)	4 (1)
起立性低血圧	2 (1)		2 (<1)
高血圧		1 (<1)	1 (<1)
蒼白		1 (<1)	1 (<1)
内分泌障害	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
ステロイド離脱症候群		3 (1)	3 (<1)
甲状腺機能亢進症	1 (<1)		1 (<1)
臨床検査	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
体重減少	2 (1)		2 (<1)
血中クレアチニン増加	1 (<1)		1 (<1)
体重増加		1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
丘疹	1 (<1)		1 (<1)
多汗症		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
眼障害		1 (<1)	1 (<1)
光視症		1 (<1)	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)		1 (<1)
聴覚障害	1 (<1)		1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)		1 (<1)
魚鱗癬	1 (<1)		1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)		1 (<1)
過敏症	1 (<1)		1 (<1)

⑥ 用量調整を要する有害事象

投与休止を要する有害事象及び減量を要する有害事象の一覧を表 2.7.6.2.6-35 及び表 2.7.6.2.6-36 に示す。ボルテゾミブ群では、デキサメタゾン群と比較して有害事象により投与休止又は減量を要した症例の割合が高かった。ボルテゾミブ群の 59% (196/331 例) が投与を休止し、43% (141/331 例) が減量を行った。デキサメタゾン群では、25% (83/332 例) が投与休止、14% (45/332 例) が減量を行った。

ボルテゾミブ群で投与休止を要した主な有害事象は、血小板減少症、好中球減少症及び下痢であった。また、減量を要した事象で最も多く認められた SOC は神経系障害 SOC で、21% (68/331 例) に認められた。血小板減少症のため 16% (53/331 例) が投与を休止し、10% (33/331 例) が減量した。好中球減少症による投与休止及び減量は、8% (27/331 例) 及び 3% (9/331 例)、同じく下痢では、7% (22/331 例) 及び 3% (10/331 例) に認められた。投与休止を要したその他の有害事象でボルテゾミブ群の 5%以上に報告されたのは、発熱 (5%, 17/331 例) 及び悪心 (5%, 16/331 例) であった。

デキサメタゾン群において投与休止を要した主な有害事象は、発熱 (3%, 11/332 例) 及び高血糖 (3%, 9/332 例) であった。また、減量を要した主な有害事象は、精神障害 (4%, 13/332 例) であった。その他の投与休止を要した有害事象及び減量を要した有害事象の発現頻度は 3%未満であった。

表 2.7.6.2.6-35 投与休止を要する有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
投与休止を要する有害事象発現例	196 (59)	83 (25)	279 (42)
感染症および寄生虫症	57 (17)	37 (11)	94 (14)
帯状疱疹	10 (3)	7 (2)	17 (3)
肺炎	9 (3)	8 (2)	17 (3)
気管支炎	5 (2)	5 (2)	10 (2)
インフルエンザ	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
カテーテル関連感染	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
上気道感染	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
鼻咽頭炎	3 (1)	2 (1)	5 (1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
尿路感染	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
敗血症	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
感染	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
菌血症	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
単純ヘルペス	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
敗血症性ショック	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
レンサ球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胃腸炎	2 (1)		2 (<1)
気道感染	2 (1)		2 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
水痘	2 (1)		2 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
副鼻腔炎	2 (1)		2 (<1)
膀胱炎	2 (1)		2 (<1)
ウイルス性気管支炎	1 (<1)		1 (<1)
カンジダ性肺炎		1 (<1)	1 (<1)
ブドウ球菌感染		1 (<1)	1 (<1)
ヘモフィルス感染	1 (<1)		1 (<1)
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)		1 (<1)
レンサ球菌性菌血症	1 (<1)		1 (<1)
咽頭炎	1 (<1)		1 (<1)
下気道感染		1 (<1)	1 (<1)
眼帯状疱疹		1 (<1)	1 (<1)
眼瞼感染	1 (<1)		1 (<1)
気管支肺炎	1 (<1)		1 (<1)
細菌感染	1 (<1)		1 (<1)
丹毒		1 (<1)	1 (<1)
蓄膿		1 (<1)	1 (<1)
熱性感染症	1 (<1)		1 (<1)
皮膚カンジダ		1 (<1)	1 (<1)
蜂巣炎		1 (<1)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	77 (23)	7 (2)	84 (13)
血小板減少症	53 (16)	2 (1)	55 (8)
好中球減少症	27 (8)	1 (<1)	28 (4)
貧血	7 (2)	6 (2)	13 (2)
白血球減少症	4 (1)		4 (1)
播種性血管内凝固		2 (1)	2 (<1)
リンパ球減少症	1 (<1)		1 (<1)
汎血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
顆粒球減少症	1 (<1)		1 (<1)
全身障害および投与局所様態	46 (14)	23 (7)	69 (10)
発熱	17 (5)	11 (3)	28 (4)
無力症	11 (3)	5 (2)	16 (2)
疲労	10 (3)	3 (1)	13 (2)
疼痛	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
悪寒	3 (1)		3 (<1)
活動状態低下	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
胸痛	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
倦怠感	2 (1)		2 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ様疾患	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
ヘルニア	1 (<1)		1 (<1)
顔面痛		1 (<1)	1 (<1)
全身健康状態低下	1 (<1)		1 (<1)
粘膜の炎症	1 (<1)		1 (<1)
胃腸障害	48 (15)	6 (2)	54 (8)
下痢	22 (7)	2 (1)	24 (4)
悪心	16 (5)	1 (<1)	17 (3)
嘔吐	10 (3)	1 (<1)	11 (2)
腹痛	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
上腹部痛	4 (1)		4 (1)
直腸出血	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
胃腸出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
歯肉出血	2 (1)		2 (<1)
便秘	2 (1)		2 (<1)
アフタ性口内炎	1 (<1)		1 (<1)
メレナ	1 (<1)		1 (<1)
血便排泄	1 (<1)		1 (<1)
口内乾燥	1 (<1)		1 (<1)
歯痛	1 (<1)		1 (<1)
食道穿孔	1 (<1)		1 (<1)
食道潰瘍出血	1 (<1)		1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)		1 (<1)
糞腫	1 (<1)		1 (<1)
嚥下障害	1 (<1)		1 (<1)
神経系障害	43 (13)	7 (2)	50 (8)
末梢性ニューロパシー	14 (4)	2 (1)	16 (2)
末梢性感覚ニューロパシー	7 (2)		7 (1)
錯感覚	6 (2)		6 (1)
浮動性めまい	5 (2)		5 (1)
神経痛	4 (1)		4 (1)
失神	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
感覚減退	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頭痛	2 (1)		2 (<1)
ジスキネジー	1 (<1)		1 (<1)
ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
意識レベルの低下	1 (<1)		1 (<1)
顔面神経麻痺	1 (<1)		1 (<1)
傾眠		1 (<1)	1 (<1)
健忘		1 (<1)	1 (<1)
硬膜外腔炎症	1 (<1)		1 (<1)
坐骨神経痛	1 (<1)		1 (<1)
振戦	1 (<1)		1 (<1)
多発ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
体位性めまい	1 (<1)		1 (<1)
知覚過敏	1 (<1)		1 (<1)
注意力障害		1 (<1)	1 (<1)
認知障害	1 (<1)		1 (<1)
脳梗塞		1 (<1)	1 (<1)
不全失語症	1 (<1)		1 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
嗜眠	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	22 (7)	9 (3)	31 (5)
呼吸困難	10 (3)		10 (2)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
咳嗽	4 (1)	2 (1)	6 (1)
咽喉頭疼痛	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
湿性咳嗽	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
過換気	2 (1)		2 (<1)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
労作性呼吸困難	2 (1)		2 (<1)
気管支閉塞	1 (<1)		1 (<1)
起坐呼吸	1 (<1)		1 (<1)
急性呼吸窮迫症候群		1 (<1)	1 (<1)
胸水	1 (<1)		1 (<1)
胸膜痛		1 (<1)	1 (<1)
呼吸不全		1 (<1)	1 (<1)
上咽頭障害		1 (<1)	1 (<1)
低酸素症	1 (<1)		1 (<1)
肺うっ血	1 (<1)		1 (<1)
肺障害		1 (<1)	1 (<1)
肺浸潤		1 (<1)	1 (<1)
肺水腫	1 (<1)		1 (<1)
発作性夜間呼吸困難	1 (<1)		1 (<1)
代謝および栄養障害	18 (5)	13 (4)	31 (5)
高血糖		9 (3)	9 (1)
食欲減退	5 (2)	1 (<1)	6 (1)
食欲不振	6 (2)		6 (1)
脱水	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
低カルシウム血症	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
アシドーシス		1 (<1)	1 (<1)
インスリン依存性糖尿病		1 (<1)	1 (<1)
高カリウム血症	1 (<1)		1 (<1)
高カルシウム血症	1 (<1)		1 (<1)
高ナトリウム血症		1 (<1)	1 (<1)
低血糖症	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3)	6 (2)	17 (3)
骨痛	3 (1)	2 (1)	5 (1)
関節痛	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
筋骨格痛	2 (1)		2 (<1)
筋力低下	2 (1)		2 (<1)
筋萎縮		1 (<1)	1 (<1)
筋痛		1 (<1)	1 (<1)
筋痙縮		1 (<1)	1 (<1)
骨減少症	1 (<1)		1 (<1)
四肢痛	1 (<1)		1 (<1)
腓径部痛		1 (<1)	1 (<1)
血管障害	12 (4)	3 (1)	15 (2)
起立性低血圧	6 (2)		6 (1)
低血圧	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
血管炎	1 (<1)		1 (<1)
血腫	1 (<1)		1 (<1)
血栓症		1 (<1)	1 (<1)
高血圧	1 (<1)		1 (<1)
四肢静脈血栓症	1 (<1)		1 (<1)
深部静脈血栓症		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
精神障害	3 (1)	11 (3)	14 (2)
錯乱状態	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
うつ病		3 (1)	3 (<1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
易興奮性		1 (<1)	1 (<1)
易刺激性		1 (<1)	1 (<1)
気分動揺		1 (<1)	1 (<1)
気分変動	1 (<1)		1 (<1)
幻覚	1 (<1)		1 (<1)
失見当識		1 (<1)	1 (<1)
精神障害		1 (<1)	1 (<1)
精神病性障害		1 (<1)	1 (<1)
怒り		1 (<1)	1 (<1)
不安	1 (<1)		1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	11 (3)	3 (1)	14 (2)
発疹	5 (2)		5 (1)
そう痒症	1 (<1)		1 (<1)
眼窩周囲浮腫	1 (<1)		1 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
血管神経性浮腫		1 (<1)	1 (<1)
水疱		1 (<1)	1 (<1)
全身性皮疹	1 (<1)		1 (<1)
点状出血	1 (<1)		1 (<1)
斑状皮疹	1 (<1)		1 (<1)
皮膚病変	1 (<1)		1 (<1)
冷汗		1 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)		1 (<1)
心臓障害	6 (2)	6 (2)	12 (2)
心不全	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
心房細動	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
狭心症	2 (1)		2 (<1)
うっ血性心不全		1 (<1)	1 (<1)
上室性頻脈	1 (<1)		1 (<1)
洞性頻脈		1 (<1)	1 (<1)
洞停止	1 (<1)		1 (<1)
頻脈性不整脈	1 (<1)		1 (<1)
腎および尿路障害	8 (2)	4 (1)	12 (2)
急性腎不全	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
血尿	3 (1)		3 (<1)
腎不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腎機能障害	1 (<1)		1 (<1)
腎結石症		1 (<1)	1 (<1)
頻尿		1 (<1)	1 (<1)
乏尿	1 (<1)		1 (<1)
臨床検査	7 (2)	2 (1)	9 (1)
血中クレアチニン増加	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
血中アミラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
血中カリウム減少		1 (<1)	1 (<1)
血中カルシウム増加	1 (<1)		1 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)		1 (<1)
血中リン減少		1 (<1)	1 (<1)
体重減少	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
眼障害	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
眼部腫脹	1 (<1)		1 (<1)
結膜炎	1 (<1)		1 (<1)
結膜出血	1 (<1)		1 (<1)
霧視		1 (<1)	1 (<1)
傷害, 中毒および処置合併症	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
大腿骨骨折	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
偶発的過量投与	1 (<1)		1 (<1)
骨盤骨折	1 (<1)		1 (<1)
処置後痛	1 (<1)		1 (<1)
生殖系および乳房障害	4 (1)		4 (1)
陰嚢痛	1 (<1)		1 (<1)
性器浮腫	1 (<1)		1 (<1)
精巣痛	1 (<1)		1 (<1)
乳房痛	1 (<1)		1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
回転性眩暈		1 (<1)	1 (<1)
耳痛	1 (<1)		1 (<1)
聴覚障害		1 (<1)	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
過敏症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
内分泌障害	1 (<1)		1 (<1)
甲状腺機能亢進症	1 (<1)		1 (<1)

表 2.7.6.2.6-36 減量を要する有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
減量を要する有害事象発現例	141 (43)	45 (14)	186 (28)
神経系障害	68 (21)	7 (2)	75 (11)
末梢性ニューロパシー	29 (9)	1 (<1)	30 (5)
末梢性感覚ニューロパシー	17 (5)		17 (3)
錯感覚	7 (2)	1 (<1)	8 (1)
神経痛	7 (2)		7 (1)
多発ニューロパシー	6 (2)		6 (1)
感覚減退	5 (2)		5 (1)
失神	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
ニューロパシー	2 (1)		2 (<1)
傾眠		2 (1)	2 (<1)
健忘		2 (1)	2 (<1)
浮動性めまい	2 (1)		2 (<1)
痙攣	2 (1)		2 (<1)
ジスキネジー	1 (<1)		1 (<1)
坐骨神経痛	1 (<1)		1 (<1)
振戦		1 (<1)	1 (<1)
体位性めまい	1 (<1)		1 (<1)
片頭痛		1 (<1)	1 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	1 (<1)		1 (<1)
血液およびリンパ系障害	40 (12)	2 (1)	42 (6)
血小板減少症	33 (10)		33 (5)
好中球減少症	9 (3)		9 (1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
貧血	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
リンパ球減少症	1 (<1)		1 (<1)
血液毒性	1 (<1)		1 (<1)
白血球減少症	1 (<1)		1 (<1)
胃腸障害	21 (6)	6 (2)	27 (4)
下痢	10 (3)	2 (1)	12 (2)
悪心	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
便秘	4 (1)		4 (1)
口内乾燥	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
消化不良	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
嘔吐		2 (1)	2 (<1)
口腔粘膜点状出血	1 (<1)		1 (<1)
上部消化管出血		1 (<1)	1 (<1)
腹部不快感		1 (<1)	1 (1)
全身障害および投与局所様態	17 (5)	10 (3)	27 (4)
無力症	10 (3)	3 (1)	13 (2)
疲労	6 (2)	6 (2)	12 (2)
末梢性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
圧痕浮腫	1 (<1)		1 (<1)
顔面痛		1 (<1)	1 (<1)
倦怠感	1 (<1)		1 (<1)
発熱	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2)	13 (4)	20 (3)
筋力低下	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
筋萎縮		3 (1)	3 (<1)
筋痛	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
四肢痛	3 (1)		3 (<1)
筋痙縮		2 (1)	2 (<1)
骨痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ステロイド性ミオパシー		1 (<1)	1 (<1)
開口障害		1 (<1)	1 (<1)
関節痛	1 (<1)		1 (<1)
筋骨格痛	1 (<1)		1 (<1)
精神障害	2 (1)	13 (4)	15 (2)
うつ病	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
気分動揺		3 (1)	3 (<1)
錯乱状態		3 (1)	3 (<1)
不眠症		3 (1)	3 (<1)
精神病性障害		2 (1)	2 (<1)
易刺激性		1 (<1)	1 (<1)
気分変動		1 (<1)	1 (<1)
激越		1 (<1)	1 (<1)
情動障害		1 (<1)	1 (<1)
精神障害		1 (<1)	1 (<1)
怒り		1 (<1)	1 (<1)
認知衰退		1 (<1)	1 (<1)
不安		1 (<1)	1 (<1)
抑うつ気分		1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	5 (2)	9 (3)	14 (2)
食欲不振	4 (1)	1 (<1)	5 (1)
高血糖		4 (1)	4 (1)
食欲減退		1 (<1)	1 (<1)
体液貯留		1 (<1)	1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
低カルシウム血症		1 (<1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	1 (<1)		1 (<1)
糖尿病		1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	6 (2)	7 (2)	13 (2)
肺炎	1 (<1)	5 (2)	6 (1)
带状疱疹	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)		1 (<1)
気道感染	1 (<1)		1 (<1)
上気道感染	1 (<1)		1 (<1)
鼻咽頭炎		1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	12 (4)		12 (2)
発疹	6 (2)		6 (1)
そう痒症	2 (1)		2 (<1)
眼窩周囲浮腫	2 (1)		2 (<1)
顔面腫脹	1 (<1)		1 (<1)
紫斑	1 (<1)		1 (<1)
皮膚乾燥	1 (<1)		1 (<1)
皮膚病変	1 (<1)		1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)		1 (<1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5 (2)	4 (1)	9 (1)
呼吸困難	3 (1)	2 (1)	5 (1)
咳嗽	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
咽喉頭疼痛		1 (<1)	1 (<1)
過換気	1 (<1)		1 (<1)
気道うっ血	1 (<1)		1 (<1)
鼻閉	1 (<1)		1 (<1)
喘鳴音		1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	5 (2)		5 (1)
体重減少	2 (1)		2 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)		1 (<1)
医学的観察	1 (<1)		1 (<1)
血管障害	4 (1)		4 (1)
起立性低血圧	2 (1)		2 (<1)
低血圧	2 (1)		2 (<1)
心臓障害	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
心不全	1 (<1)		1 (<1)
心房細動	1 (<1)		1 (<1)
心房粗動		1 (<1)	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
硝子体浮遊物	1 (<1)		1 (<1)
霧視		1 (<1)	1 (<1)
網膜出血	1 (<1)		1 (<1)
耳および迷路障害		2 (1)	2 (<1)
回転性眩暈		2 (1)	2 (<1)
耳鳴		1 (<1)	1 (<1)
腎および尿路障害	2 (1)		2 (<1)
腎機能障害	1 (<1)		1 (<1)
尿閉	1 (<1)		1 (<1)
内分泌障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ステロイド離脱症候群		1 (<1)	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	1 (<1)		1 (<1)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	投与群		
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)	計 (n=663) n (%)
生殖系および乳房障害	1 (<1)		1 (<1)
精巣痛	1 (<1)		1 (<1)

⑦ 個々の有害事象発現状況

各群のいずれかで10%以上に認められた有害事象の一覧を表 2.7.6.2.6-37 に示す。また、すべての有害事象の一覧を 2.7.6.2.6.4 に示す。

表 2.7.6.2.6-37 各群のいずれかに 10%以上発現した有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=663)

MedDRA/J v8.0 基本語 (PT)	投与群	
	ボルテゾミブ (n=331) n (%)	デキサメタゾン (n=332) n (%)
1 件以上の有害事象発現例	331 (100)	327 (98)
下痢	192 (58)	70 (21)
疲労	141 (43)	107 (32)
悪心	190 (57)	46 (14)
便秘	140 (42)	49 (15)
発熱	116 (35)	54 (16)
貧血	87 (26)	74 (22)
血小板減少症	115 (35)	36 (11)
不眠症	60 (18)	90 (27)
無力症	76 (23)	63 (19)
嘔吐	117 (35)	20 (6)
頭痛	85 (26)	43 (13)
呼吸困難	65 (20)	58 (17)
骨痛	54 (16)	53 (16)
末梢性ニューロパシー	87 (26)	20 (6)
咳嗽	70 (21)	35 (11)
末梢性浮腫	47 (14)	55 (17)
筋痙縮	46 (14)	51 (15)
錯感覚	68 (21)	27 (8)
発疹	72 (22)	22 (7)
食欲不振	75 (23)	14 (4)
背部痛	46 (14)	34 (10)
浮動性めまい	45 (14)	34 (10)
四肢痛	50 (15)	24 (7)
鼻咽頭炎	45 (14)	23 (7)
好中球減少症	62 (19)	5 (2)
腹痛	53 (16)	11 (3)
関節痛	36 (11)	26 (8)
食欲減退	42 (13)	17 (5)
筋痛	39 (12)	18 (5)
带状疱疹	42 (13)	15 (5)
高血糖	5 (2)	49 (15)
肺炎	21 (6)	32 (10)
末梢性感覚ニューロパシー	40 (12)	7 (2)
疼痛	33 (10)	13 (4)
悪寒	37 (11)	8 (2)
筋骨格痛	33 (10)	11 (3)