

2.7.6.2.7 国内第 I / II 相試験 (JNJ-26866138-JPN-MM-101 評価資料 5.3.5.2.1)

2.7.6.2.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.7-1 に示す。なお、国内第 I/II 相試験の第 I 相部分の中間報告書に基づく要約である。

表 2.7.6.2.7-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の標題	JNJ-26866138 (bortezomib) の再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床第 I/II 相試験
公表文献	—
試験の目的	<p><u>主目的 (第 I 相部分) :</u> 再発又は難治性多発性骨髄腫患者に JNJ-26866138 (以下、ボルテゾミブ) を単独で 1 日 1 回、週 2 回、2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 静脈内投与後 10 日間 (12~21 日目) 休薬した場合の安全性を評価する。本治験薬の 1 日用量を 1.3 mg/m² (用量レベル 3 : 海外推奨用量) まで増量した際の日本人患者における忍容性を確認し、国内推奨用量を決定する。</p> <p><u>副次目的 (第 I 相部分) :</u> 1) 血漿中未変化体濃度を測定し、薬物動態学的検討を行う。 2) 有効性 (抗腫瘍効果) を検討する。 3) 血液中 20S プロテアソーム活性阻害を評価し、薬力学的検討を行う。</p>
試験の種類	多施設共同、非盲検、用量漸増
対象疾患	再発又は難治性多発性骨髄腫
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> <p>1) 以下の基準により、多発性骨髄腫であることが確認された患者 [Major criteria] 1. 組織生検にて形質細胞腫を認める。 2. 骨髄中の形質細胞の割合 > 30% である。 3. 次のいずれかを満たす。 1) 血清の電気泳動で M 蛋白が IgG で > 3.5 g/dL, 又は IgA で > 2.0 g/dL を示す。 2) 尿の電気泳動で 24 時間尿に排出される M 蛋白が ≥ 1.0 g/day 認められる。</p> <p>[Minor criteria] a. 骨髄中の形質細胞が 10~30% である。 b. M 蛋白を認めるが、上記 Major criteria 3. の条件を満たさない。 c. 溶骨性病変が認められる (2 個以上)。 d. 正常免疫グロブリンが、IgG では < 600 mg/dL, IgA では < 100 mg/dL, IgM では < 50 mg/dL に減少している。</p> <p>[診断] Major criteria と Minor criteria の組み合わせで診断する。下記の①~④のいずれかの組み合わせを含む場合に多発性骨髄腫と診断する。</p> <p>① 1+b, 1+c, 1+d ② 3+a, 3+c ③ a+b+c, a+b+d ④ 1+3, 2+3</p> <p>2) 少なくとも多発性骨髄腫に対する標準的 1 次治療^{※1} に無効又は寛解導入後に再発した患者で、本治験登録時に明らかな病勢の進行 (PD^{※2}) が確認され、治験責任 (分担) 医師により治療が必要と判断される患者。なお、前治療 (サ</p>

項目	内容																																
	<p>ルベージ療法)の施行回数(レジメン数)は制限しない。</p> <p>※¹ MP 療法(メルファラン+プレドニゾロン)や VAD 療法(ビンクリスチン+アドリマイシン+デキサメタゾン)等の標準的な(多剤併用)化学療法,又は自家末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法。</p> <p>※² 病勢の進行(PD)は下記の基準を目安とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清又は尿中 M 蛋白の 25%を超える増加 ・溶骨病変又は軟部組織腫瘍の新たな出現,又は既存病変の悪化 ・補正血清カルシウム値 $> 11.5 \text{ mg/dL}$ 又は 2.8 mmol/L ・CR 後の再発 <p>3) 以下の測定可能病変を有する患者</p> <table border="1"> <tr> <td>分泌型 多発性骨髄腫</td><td> <ul style="list-style-type: none"> ・血清 M 蛋白が定量可能(一般に血清 M 蛋白値が IgG で $\geq 1.0 \text{ g/dL}$, IgA で $\geq 0.5 \text{ g/dL}$) ・尿中 M 蛋白が排泄される場合,尿蛋白電気泳動で定量可能(一般に尿中 M 蛋白排泄量が $\geq 0.2 \text{ g/day}$) </td></tr> <tr> <td>非分泌型 多発性骨髄腫</td><td> <ul style="list-style-type: none"> ・適切な画像診断(CT あるいは MRI)で長径 2 cm 以上の 2 方向計測可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)を有する患者 </td></tr> </table> <p>4) 本治験薬の投与開始から 3 ヶ月以上の生存が可能であると判断される患者</p> <p>5) Karnofsky Performance Status (PS, 一般状態): ≥ 60 の患者</p> <p>6) 本治験登録時,年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者</p> <p>7) 本治験薬の初回投与開始から少なくともサイクル 1 終了時(投与後 10 日間の観察期間を含む)までの期間,入院が可能な患者</p> <p>8) 初回投与開始予定日の 14 日前以内※に以下の臓器機能を有する患者 (N は施設基準値の上限値)</p> <ol style="list-style-type: none"> 骨髄機能 <table> <tr> <td>好中球数</td><td>$\geq 1,000 /\text{mm}^3$</td></tr> <tr> <td colspan="2">(検査前 7 日以内に G-CSF 製剤を使用していない検査値)</td> </tr> <tr> <td>血小板数</td><td>$\geq 75,000 /\text{mm}^3$</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン</td><td>$\geq 8.0 \text{ g/dL}$</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値)</td> </tr> </table> 肝機能 <table> <tr> <td>血清総ビリルビン</td><td>$\leq 1.5 \times N$</td> </tr> <tr> <td>ALT (SGPT)</td><td>$\leq 2.5 \times N$</td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT)</td><td>$\leq 2.5 \times N$</td> </tr> </table> 腎機能 <table> <tr> <td>クレアチニンクリアランス※</td><td>$\geq 30 \text{ mL/min}$</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(※Cockcroft & Gault の式を用いて算出する。)</td> </tr> </table> 電解質 <table> <tr> <td>補正血清カルシウム値</td><td>$\leq 12.5 \text{ mg/dL}$ (3.1 mmol/L)</td> </tr> <tr> <td>血清ナトリウム値</td><td>$> 130 \text{ mEq/L}$</td> </tr> </table> 心機能 <table> <tr> <td>心電図, 心エコーに治療を要する異常所見なし</td><td></td> </tr> </table> <p>※ 1~4 について,初回投与開始予定日の 14 日前~8 日前のデータに基づき登録が行われた場合には,初回投与開始予定日の 7 日前以内に条件を満たしていることを再度確認すること。</p> <p>9) 前治療の影響がないと認められ,本治験薬の登録日までに以下の基準を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学療法,ステロイド療法(外用剤を除く),サリドマイド,インターフェロン 	分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 M 蛋白が定量可能(一般に血清 M 蛋白値が IgG で $\geq 1.0 \text{ g/dL}$, IgA で $\geq 0.5 \text{ g/dL}$) ・尿中 M 蛋白が排泄される場合,尿蛋白電気泳動で定量可能(一般に尿中 M 蛋白排泄量が $\geq 0.2 \text{ g/day}$) 	非分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ・適切な画像診断(CT あるいは MRI)で長径 2 cm 以上の 2 方向計測可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)を有する患者 	好中球数	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$	(検査前 7 日以内に G-CSF 製剤を使用していない検査値)		血小板数	$\geq 75,000 /\text{mm}^3$	(検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値)		ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$	(検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値)		血清総ビリルビン	$\leq 1.5 \times N$	ALT (SGPT)	$\leq 2.5 \times N$	AST (SGOT)	$\leq 2.5 \times N$	クレアチニンクリアランス※	$\geq 30 \text{ mL/min}$	(※Cockcroft & Gault の式を用いて算出する。)		補正血清カルシウム値	$\leq 12.5 \text{ mg/dL}$ (3.1 mmol/L)	血清ナトリウム値	$> 130 \text{ mEq/L}$	心電図, 心エコーに治療を要する異常所見なし	
分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 M 蛋白が定量可能(一般に血清 M 蛋白値が IgG で $\geq 1.0 \text{ g/dL}$, IgA で $\geq 0.5 \text{ g/dL}$) ・尿中 M 蛋白が排泄される場合,尿蛋白電気泳動で定量可能(一般に尿中 M 蛋白排泄量が $\geq 0.2 \text{ g/day}$) 																																
非分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> ・適切な画像診断(CT あるいは MRI)で長径 2 cm 以上の 2 方向計測可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)を有する患者 																																
好中球数	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$																																
(検査前 7 日以内に G-CSF 製剤を使用していない検査値)																																	
血小板数	$\geq 75,000 /\text{mm}^3$																																
(検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値)																																	
ヘモグロビン	$\geq 8.0 \text{ g/dL}$																																
(検査前 7 日以内に輸血を受けていない検査値)																																	
血清総ビリルビン	$\leq 1.5 \times N$																																
ALT (SGPT)	$\leq 2.5 \times N$																																
AST (SGOT)	$\leq 2.5 \times N$																																
クレアチニンクリアランス※	$\geq 30 \text{ mL/min}$																																
(※Cockcroft & Gault の式を用いて算出する。)																																	
補正血清カルシウム値	$\leq 12.5 \text{ mg/dL}$ (3.1 mmol/L)																																
血清ナトリウム値	$> 130 \text{ mEq/L}$																																
心電図, 心エコーに治療を要する異常所見なし																																	

項目	内容
	<p>先行治療後 4 週間以上の無治療期間を有すること。</p> <p>ただし、ニトロソウレア剤は 6 週間以上の無治療期間とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・免疫療法（インターフェロンを除く） 先行治療後 8 週間以上の無治療期間を有すること。 ・自家末梢血幹細胞移植 移植日から 8 週間以上の無治療期間を有すること。 ・抗体療法 先行治療後 12 週間以上の無治療期間を有すること。 ・放射線療法 先行治療後 4 週間以上の無治療期間を有すること。 ・血漿交換，広範な手術※ 先行治療後 4 週間以上の無治療期間を有すること。 <p>※ kyphoplasty（圧迫骨折セメント固定術）は広範な手術には含めない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他の治験薬の投与 投与目的を問わず，国内未発売薬の治験薬投与を受けた患者は， 投与終了から 12 週間以上の期間を有すること。 <p>10) 女性患者は，閉経後（最終月経から 1 年以上経過している患者），外科的避妊，又は適切な方法（避妊薬，避妊具等）で治験中避妊する意思のある患者。男性患者は治験中，適切な方法による避妊に合意した患者</p> <p>11) 告知を受けている患者で，治験責任医師又は治験分担医師（及び治験協力者）から本治験の内容について所定の同意書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を受け，自由意思により本治験参加に文書で同意が得られた患者</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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 形質細胞性白血病の患者 〔形質細胞性白血病の定義〕：末梢血に 20%以上の形質細胞が認められ，かつその絶対数が $2 \times 10^9 / L$ を超える患者。 2) Crow-Fukase 症候群（多発性神経炎，色素沈着，内分泌障害，臓器腫大，及び硬化性骨病変等）の患者 3) Grade 2 以上の末梢性感覚ニューロパシー（NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版の神経障害 - 知覚性）又は Grade 2 以上の神経障害性疼痛（NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版の神経性の疼痛）を有する患者 4) 同種造血幹細胞移植を受けた患者 5) 連続して 2 回以上の自家末梢血幹細胞移植（タンデム移植等）を受けた患者 6) 心アミロイドーシスが疑われる患者（心エコーによる左室駆出率（LVEF 値）が 55%未満の患者） 7) 活動性の感染症（38℃以上の発熱）を有する患者 8) New York Heart Association（NYHA）による心機能分類で Class III 又は IV の心疾患を有する患者。又はスクリーニング時の 6 カ月以内に心筋梗塞の既往がある患者，コントロール不良の狭心症，重篤な心室性不整脈，急性虚血，活動性の伝導障害等を有する患者 9) 腎機能障害を来す腎疾患（慢性糸球体腎炎，糖尿病性腎症，高血圧性腎症，痛風腎等）を有する患者 10) コントロール不良の高血圧を合併している患者 11) 薬物治療中（経口血糖降下剤又はインスリン製剤）の糖尿病を合併している患者

項目	内容
	<p>12) 精神病と確定診断され、メジャーランキライザー・抗うつ薬・抗躁薬を服用中の患者。もしくは治験責任医師又は治験分担医師により、治験の実施が困難と判断される精神症状を有する患者</p> <p>13) 大量（ドレナージ等の処置を要する）の体腔液の貯留を認める患者</p> <p>14) 投与開始予定日前の 7 日間以内に G-CSF 製剤の投与又は輸血を受けた患者</p> <p>15) HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性又は HIV 抗体陽性の患者</p> <p>16) Grade 3 以上の薬物アレルギー（NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版）の既往を有する患者</p> <p>17) 本治験薬の投与歴を有する患者</p> <p>18) 活動性の重複癌[*]を合併している患者、又は多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍[*]の既往のある患者</p> <p>[*] 皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌ならびに局所治療により治癒と判断される上皮内癌 <i>Carcinoma in situ</i> もしくは粘膜内癌相当の病変を除く</p> <p>19) 妊婦又は授乳婦の患者。女性患者の場合、スクリーニング時に妊娠していないことを尿 β-hCG 妊娠テストで確認する。ただし、妊娠検査は閉経後（最終月経から 1 年以上経過している患者）、又は外科的避妊を受けた患者は不要とする。</p> <p>20) 他の治験に参加中の患者、又は他の国内未発売薬（治験薬又は個人輸入薬剤）の投与を受けている患者</p> <p>21) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者</p>
症例数	<p>目標症例数：</p> <p>最小 15 例（用量レベル 1：3 例，用量レベル 2：6 例，用量レベル 3：6 例）</p> <p>登録例数：</p> <p>16 例（用量レベル 1：3 例，用量レベル 2：6 例，用量レベル 3：7 例）</p>
DLT の定義	本治験薬との関連性が疑われる（治験薬との関連性が「関連なし」又は「多分なし」以外）Grade 3 以上の非血液毒性及び Grade 4 の血液毒性と定義した。なお、毒性所見の重症度の評価は、NCI-CTC ver.2 日本語訳 JCOG 版（第 2 版）に準じて行った。
推奨用量の定義	DLT の出現率が 30%以下で、これに最も近い用量レベルを国内推奨用量とする。
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 及び投与方法	<p>1 回投与量：0.7, 1.0, 1.3 mg/m²</p> <p>1 日 1 回，週 2 回（1, 4, 8, 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬する 3 週サイクルで投与した。最大 6 サイクルまで投与可能とする。</p>
試験方法	本治験は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象に、ボルテゾミブを単独で 1 日 1 回，週 2 回，2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬を 1 サイクルとする非ランダム化非盲検試験であった。初回投与量を 0.7 mg/m ² （用量レベル 1）とし、1.0 mg/m ² （用量レベル 2）及び 1.3 mg/m ² （用量レベル 3）への 2 段階増量を計画し、その 3 用量に対する日本人患者の忍容性から国内推奨用量を決定した。また、薬物動態学的検討（血漿中未変化体濃度の測定）及び薬力学的検討（血液中 20S プロテアソーム活性阻害の評価）も行った。
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	血漿中未変化体濃度

項目	内容
有効性評価	抗腫瘍効果（奏効率）： 血清又は尿中 M 蛋白測定，骨髓穿刺又は生検，腫瘍縮小効果，溶骨性病変の観察， 補正血清カルシウム値
安全性評価	有害事象： 自覚症状，他覚所見，理学的検査（バイタルサイン，体重），臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，心電図，心エコー，胸部 X 線），神経学的検査，一般状態（Karnofsky）スコア
統計手法	<p><u>安全性</u>： 安全性解析対象例を対象に，全用量レベル及び用量レベルごとに以下の統計解析を行った。</p> <p>1) 各有害事象の発現例数及び発現頻度を重症度並びに本治験薬との因果関係別に集計した。また，DLT 解析対象例を用いて初回投与サイクル及び全投与サイクルで確認された DLT の発現頻度も同様に解析した。</p> <p>2) 各有害事象（臨床検査値の異常変動も含む）の内容，用量レベル，投与サイクル，重症度，重篤度，発現日，転帰，因果関係等を記載した一覧表を作成した。</p> <p><u>有効性</u>： 最大解析対象例（FAS）及び治験実施計画書適合例（PPS）を用いて，用量ごとに奏効率を算出した。</p> <p><u>薬物動態</u>： 薬物動態解析対象例を対象に，サイクル 1 における 1 日目（Day 1）及び 11 日目（Day 11）の個別の血漿中未変化体濃度測定値を用いて，薬物動態パラメータを算出した。また，Day 1 と Day 11 における薬物動態パラメータの比較により，蓄積性の有無を確認するとともに，海外臨床試験（M34103-058 試験）で得られた薬物動態パラメータとの比較，用量相関性の検討や患者背景を勘案する等の探索的解析を必要に応じて追加した。</p> <p><u>薬力学</u>： 薬力学解析対象例を対象に，サイクル 1 における Day 1 及び Day 11 の個別の血液中 20S プロテアソーム活性に基づき，投与前の活性値との比較により，各測定時点における血液中 20S プロテアソーム活性阻害率を算出し，血液中未変化体濃度との関係性を評価した。また，海外臨床試験（M34103-058 試験）で得られた血液中 20S プロテアソーム活性阻害率との比較，用量相関性の検討や患者背景を勘案する等の探索的解析を必要に応じて追加した。</p>
責任医師及び施設数	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <p>4 施設</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>
Data cut-off date	20■■年■■月■■日

2.7.6.2.7.2 成績

(1) 症例の内訳及び解析対象例

登録は中央登録方式により二段階で実施した。仮登録にてスクリーニング検査開始の可否を確認後、スクリーニング検査が実施され、その結果に基づき本登録にて被験者の適格性が確認された。仮登録された全例でスクリーニング検査が実施され、その結果全例を適格と判定した。

各用量レベルの登録例数は、用量レベル 1 (以下, 0.7 mg/m² 投与群) 3 例, 用量レベル 2 (以下, 1.0 mg/m² 投与群) 6 例, 用量レベル 3 (以下, 1.3 mg/m² 投与群) 7 例の計 16 例であり, 未投与例はなかった。

解析対象例の内訳を図 2.7.6.2.7-1 に示す。ボルテゾミブを投与した 16 例を安全性解析対象例とした。16 例のうち 1 例は投与後に重複癌 (前立腺癌) が判明し, サイクル 1 で治験中止となったため, DLT 解析対象例から除外した。

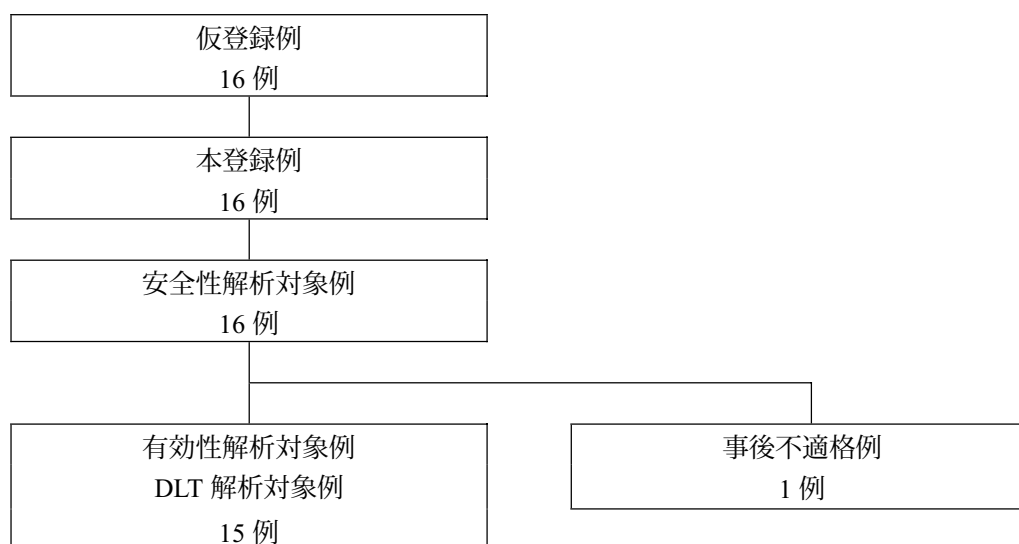


図 2.7.6.2.7-1 解析対象例の内訳

20■年■月■日に 1 例を 0.7 mg/m² 投与群に登録しボルテゾミブを投与した。本症例の 14 日間の観察終了後, 更に 2 例を 0.7 mg/m² 投与群に登録し, ボルテゾミブを投与した。これら 3 例のサイクル 1 観察終了時まで DLT は認められなかったため, 1.0 mg/m² 投与群へ 1 例に登録しボルテゾミブを投与した。1.0 mg/m² 投与群 1 例目の 14 日間の観察が終了後, 更に 2 例を同用量に登録しボルテゾミブを投与した。これら 3 例のサイクル 1 観察終了時まで DLT は認められなかったため, 1.0 mg/m² 投与群へ更に 3 例に登録しボルテゾミブを投与した。1.0 mg/m² 投与群の後半コホートでもサイクル 1 観察終了時まで DLT は認められず, 1.3 mg/m² 投与群へ 1 例に登録しボルテゾミブを投与した。1.3 mg/m² 投与群 1 例目の 14 日間の観察が終了後, 更に 2 例を同用量に登録しボルテゾミブを投与した。これら 3 例中 1 例 (登録番号 12) にサイクル 1 で DLT が発現した。更に 3 例を 1.3 mg/m² 投与群に登録しボルテゾミブを投与したところ, 1 例 (登録番号 15) に重篤な有害事象が報告された (「③重篤な有害事象」参照)。重篤な有害事象とボルテゾミブとの因果

関係は否定されたが、重複癌（前立腺癌）が原因と判明したためサイクル 1 で中止となり、事後不適格例として DLT 解析対象例から除外となった。そのため 1.3 mg/m² 投与群へ更に 1 例を追加登録し、ボルテゾミブを投与した。その結果、登録番号 15 を除く 1.3 mg/m² 投与群の後半コホート 3 例にサイクル 1 観察終了時点までに DLT は認められなかった。

以上より、サイクル 1 観察終了時点までの DLT 発現は海外推奨用量の 1.3 mg/m² 投与群で 16.7% (1/6 例) となり、ボルテゾミブを週 2 回、2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬する際の国内推奨用量は、1.3 mg/m² が選択された。現在、第 II 相部分として国内推奨用量による投与での症例を集積中である。

(2) 完了・中止状況

完了・中止状況を表 2.7.6.2.7-2 に示す。Data cut-off 時点で、0.7 mg/m² 投与群及び 1.0 mg/m² 投与群の全例ではボルテゾミブの投与を終了又は中止したが、1.3 mg/m² 投与群では 71.4% (5/7 例) が投与継続中であった。

事後不適格の 1 例（登録番号 15）を除く 15 例がサイクル 2 で 1 回以上のボルテゾミブが投与された。1.0 mg/m² 投与群の 33.3% (2/6 例) は、継続投与試験 (JPN201 試験) に登録され、サイクル 7 以降を投与中であった。

表 2.7.6.2.7-2 完了・中止状況 (N=16)

項目	投与群 (mg/m ²)			計
	0.7	1.0	1.3	
被験者数	3	6	7	16
ボルテゾミブ投与例	3	6	7	16
サイクル 1 完了例 ^a	3	6	5	14
サイクル 2 完了例	2	6	4	12
サイクル 3 完了例	1	5	2	8
サイクル 4 完了例	1	5	2	8
サイクル 5 完了例	1	3	- ^b	4
サイクル 6 完了例	0	2	- ^b	2
継続試験へ移行 (≥サイクル 7)	0	2	- ^b	2
中止例数：n (%)	3 (100.0)	4 (66.7)	2 (28.6)	9 (56.3)
中止理由				
①被験者が中止を希望	0	1	1	2
②同意の撤回	0	0	0	0
③DLT の発現	0	0	0	0
④重篤な有害事象の発現	0	1	0	1
⑤併発疾患の悪化	0	0	0	0
⑥重大なプロトコルからの逸脱・違反	0	0	0	0
⑦原疾患の明らかな増悪 (PD)	3	2	0	5
⑧その他	0	0	1 ^c	1

a：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：Data cut-off (20 年 月 日) 時点、投与継続中

c：重複癌（前立腺癌）が判明し、事後不適格のため中止

Data cut-off 時点で 56.3% (9/16 例) が治験を中止した。中止理由で最も多かったものは「原疾患の明らかな増悪 (PD)」であり、中止した 55.6% (5/9 例) であった。PD による中止時期は 5 例中 3 例がサイクル 2, 2 例がサイクル 5 であった。被験者希望による投与中止は 1.0 mg/m² 投与群及び 1.3 mg/m² 投与群の各 1 例に認め、中止時期はそれぞれサイクル 4 及びサイクル 3 であった。重篤な有害事象による中止例は 1.0 mg/m² 投与群の 1 例に認めた。1.3 mg/m² 投与群の「その他」の 1 例は投与後に重複癌 (前立腺癌) が判明し、事後不適格のため中止した症例であった。

(3) 被験者背景

1) 人口統計学的特性

ボルテゾミブを投与した 16 例の主な人口統計学的特性を表 2.7.6.2.7-3 に示す。各群の男女比はほぼ同数であり、全体では男性が 56.3% (9/16 例)、女性が 43.8% (7/16 例) であった。全体での年齢の中央値 (範囲) は 57.5 歳 (34~72 歳) であり、1.0 mg/m² 投与群で低かった。一般状態 (Karnofsky) スコアは 1.3 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 12) を除く、93.8% (15/16 例) が 80 以上であった。

表 2.7.6.2.7-3 人口統計学的特性 (N=16)

項目	投与群 (mg/m ²)			計
	0.7	1.0	1.3	
被験者数	3	6	7	16
性別：n (%)				
男性	2 (66.7)	3 (50.0)	4 (57.1)	9 (56.3)
女性	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	7 (43.8)
年齢				
平均値 (SD)	65.0 (2.0)	46.2 (9.3)	61.4 (10.8)	56.4 (12.0)
中央値	65	44.5	68	57.5
最小値, 最大値	63, 67	34, 59	44, 72	34, 72
一般状態 (Karnofsky) スコア：n (%)				
60	0	0	1 (14.3)	1 (6.3)
70	0	0	0	0
80	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (18.8)
90	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (42.9)	8 (50.0)
100	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (25.0)

2) 多発性骨髄腫の分類及び罹病期間

ボルテゾミブを投与した 16 例の骨髄腫のタイプ、臨床病期 (Durie & Salmon), Disease status 及び罹病期間を表 2.7.6.2.7-4 に示す。骨髄腫のタイプは、IgG 型 50.0% (8/16 例), IgA 型 37.5% (6/16 例), BJP 型 12.5% (2/16 例) であり、IgD 型, IgE 型及び IgM 型並びに血中又は尿中に M 蛋白が検出されない非分泌型は認めなかった。臨床病期 (Durie & Salmon) で病期 I に分類された症例はなく、病期 II 及び病期 III の症例をそれぞれ 50.0% (8/16 例) に認めた。また、亜分類は 1.0 mg/m² 投与群に登録した 1 例 (登録番号 05) を除く 93.8% (15/16 例) が A に分類され、腎機能は比較的正常であった。前治療に対する多発性骨髄腫の状態 (Disease status) は、難反応例 (初回又は再発後) 62.5% (10/16 例), 再発例 37.5% (6/16 例) であった。全体での罹病期間の中央値 (範囲) は 3.5 年 (1.0~13.7 年) であった。

表 2.7.6.2.7-4 骨髄腫のタイプ、臨床病期 (Durie & Salmon), Disease status 及び罹病期間 (N=16)

項目	投与群 (mg/m ²)			計
	0.7	1.0	1.3	
被験者数	3	6	7	16
骨髄腫のタイプ : n (%)				
IgG	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (57.1)	8 (50.0)
κ	1	1	3	5
λ	1	1	1	3
IgA	1 (33.3)	2 (33.3)	3 ^a (42.9)	6 (37.5)
κ	1	2	0	3
λ	0	0	3	3
BJP	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)
κ	0	2	0	2
λ	0	0	0	0
臨床病期				
(Durie & Salmon) : n (%)				
IA	0	0	0	0
IB	0	0	0	0
IIA	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	8 (50.0)
IIB	0	0	0	0
IIIA	2 (66.7)	2 (33.3)	3 (42.9)	7 (43.8)
IIIB	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
Disease status : n (%)				
初回難反応例	0	3 (50.0)	1 (14.3)	4 (25.0)
再発例	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (28.6)	6 (37.5)
再発後難反応例	2 (66.7)	0	4 (57.1)	6 (37.5)
罹病期間 ^b (年)				
平均値 (SD)	4.6 (3.4)	4.1 (3.0)	4.3 (4.3)	4.3 (3.4)
中央値	4.2	3.5	3.3	3.5
最小値, 最大値	1.3, 8.2	1.7, 10.0	1.0, 13.7	1.0, 13.7

a : IgA(λ)及び BJP(λ)を認めた 2 例は、IgA(λ)として集計

b : 初発時期からボルテゾミブ初回投与開始日までの期間

3) 多発性骨髄腫に対する前治療歴

ボルテゾミブを投与した16例の前治療内容及び施行回数の概要を表 2.7.6.2.7-5 に示す。化学療法の治療回数が3次治療以上であった症例は50.0% (8/16 例), 1次治療のみであった症例は31.3% (5/16 例) であり, 全体の治療回数の中央値 (範囲) は, 2.5 回 (1~8 回) であった。化学療法の内容は, 全例がステロイド (デキサメタゾン単独, VAD 療法等) の前治療歴を有していた。また, アルキル化剤, ビンカ・アルカロイド及びアントラサイクリン類の前治療歴は, それぞれ93.8% (15/16 例), 81.3% (13/16 例) 及び68.8% (11/16 例) であった。本邦では未承認であるが, サリドマイドによる前治療歴を31.3% (5/16 例) が有していた。手術が施行されていた症例は, 0.7 mg/m² 投与群の1例のみであった。多発性骨髄腫の治療を目的とした放射線療法は18.8% (3/16 例) で施行されていた。

表 2.7.6.2.7-5 前治療の概要 (N=16)

項目	投与群 (mg/m ²)			計
	0.7	1.0	1.3	
被験者数	3	6	7	16
前治療: n (%)				
化学療法				
1次治療	0	3 (50.0)	2 (28.6)	5 (31.3)
2次治療	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (18.8)
≥3次治療	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (57.1)	8 (50.0)
前治療数の平均値 (SD)	3.00 (1.00)	2.33 (1.97)	3.71 (2.81)	3.06 (2.24)
前治療数の中央値	3	1.5	3	2.5
最小値, 最大値	2, 4	1, 6	1, 8	1, 8
[化学療法の内容]: n (%)				
ステロイド* (デキサメタゾン, VAD 等)	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
アルキル化剤 (MCNU, MP 等)	2 (66.7)	6 (100.0)	7 (100.0)	15 (93.8)
ビンカ・アルカロイド*	3 (100.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	13 (81.3)
アントラサイクリン類 (VAD, V-CAP 等)	2 (66.7)	5 (83.3)	4 (57.1)	11 (68.8)
自家末梢血幹細胞移植	0	3 ^a (50.0)	3 ^a (42.9)	6 (37.5)
サリドマイド*	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (42.9)	5 (31.3)
インターフェロン	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (25.0)
その他	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	6 (37.5)
手術歴				
有り	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)
無し	2 (66.7)	6 (100.0)	7 (100.0)	15 (93.8)
放射線療法 ^b				
有り	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)
無し	3 (100.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	13 (81.3)

a: 自家末梢血幹細胞採取を行い, 移植に至らなかった2例 (登録番号 05, 10) を含む

b: 多発性骨髄腫の治療を目的とした放射線療法のみ集計

(4) 有効性

事後不適格例の 1 例を除く 15 例について、Data cut-off 時点までの主治医評価及び検査結果に基づき集計を行った。評価基準としては Blade らの評価基準を用いた。

1) 抗腫瘍効果

主治医評価に基づく抗腫瘍効果 (最良効果) を表 2.7.6.2.7-6 に示す。0.7 mg/m² 投与群では 33.3% (1/3 例) が NC, 66.7% (2/3 例) が PD であり、奏効を示した症例はなかった。1.0 mg/m² 投与群では PR を 33.3% (2/6 例), MR, NC, PD 及び NE を各 16.7% (1/6 例) に認め、奏効率 (CR+PR) は 33.3% であった。1.3 mg/m² 投与群ではボルテゾミブ投与開始から Data cut-off 時点までの期間が短く、ボルテゾミブ投与後に 2 回以上 (6 週以上持続を確認) の有効性評価が可能であった症例は 2 例のみであり、66.7% (4/6 例) は評価不能であった。1.3 mg/m² 投与群で 2 回以上の評価が行われた 2 例では 1 例が MR, 1 例が NC であった。なお、MR の 1 例では MR 確定時に PR in を認めた (PR in : PR 判定基準を満たすが、6 週以上持続が未確認)。投与期間が短く 2 回以上の評価が不可能であった 4 例中 3 例では、Data cut-off 時点までに 1 回の有効性評価が行われ、2 例に PR in が認められた。従って、Data cut-off 時点で 1.3 mg/m² 投与群の 50.0% (3/6 例) に PR in が認められた。

表 2.7.6.2.7-6 抗腫瘍効果 (最良効果) (N=15)

最良効果	投与群 (mg/m ²), n (%)			計
	0.7	1.0	1.3	n (%)
被験者数	3	6	6	15
奏効例 (CR + PR)	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
CR	0	0	0	0
PR	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
MR	0	1 (16.7)	1 ^a (16.7)	2 (13.3)
NC	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (20.0)
PD	2 (66.7)	1 (16.7)	0	3 (20.0)
NE	0	1 (16.7)	4 ^b (66.7)	5 (33.3)

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

a : MR 確定時に PR in が認められた。

b : Data cut-off 時点までに PR in が認められた 2 例を含む。

2) 薬物動態学的検討

第I相部分に登録された16例より得られた投与1日目 (Day 1) 及び投与11日目 (Day 11) の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.7-2 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 2.7.6.2.7-7 に示す。また、投与終了時の血漿中濃度 (C_0 , 推定値) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の用量相関性に関する検討結果を図 2.7.6.2.7-3 に示す。

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。

投与日間での比較において、Day 1 と比較し、Day 11 の消失半減期 ($t_{1/2}$) は各用量ともに延長しており (各用量における $t_{1/2}$ Day 1 ; 3.31 ± 0.88 (平均値 \pm SD, 以下同様), 6.81 ± 8.81 及び 16.11 ± 20.75 時間, Day 11 ; 64.59 ± 30.29 , 32.46 ± 12.91 及び 57.39 ± 24.92 時間), 全身クリアランス (CL) も低値を示しており, (各用量における CL Day 1 ; 83.35 ± 10.52 , 105.41 ± 75.66 及び 51.97 ± 18.99 L/hr, Day 11 ; 11.77 ± 4.67 , 19.63 ± 14.50 及び 12.10 ± 3.73 L/hr), 反復投与に伴う血漿からの未変化体の消失遅延が見られた。このことに伴い, C_0 並びに AUC も Day 1 と比較し, Day 11 で高値を示し, 蓄積率は C_0 において平均で $1.103 \sim 1.848$, AUC において平均で $5.142 \sim 7.940$ を示した。

また, 最終消失相における分布容積 (V_z) 及び定常状態における分布容積 (V_{ss}) についても, 上記理由により, 反復投与に伴う増大が認められたが, V_z は Day 1 及び Day 11 において, それぞれ平均で $406.92 \sim 894.41$ L 及び $731.69 \sim 978.51$ L, V_{ss} はそれぞれ平均で $186.46 \sim 507.75$ L 及び $540.03 \sim 812.60$ 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。

一方, 用量間での比較として, 用量相関性に関する検討を行った結果, C_0 に関して, 用量相関性は認められなかったが, AUC に関しては各試験日において, 用量相関性が認められた。 C_0 に用量相関性は認められなかった一因として, C_0 が推定値であり, ばらつきが大きいと推察される。なお, 各試験日における $t_{1/2}$, CL, V_z 及び V_{ss} には一元配置分散分析の結果, 用量間で統計学的に有意な差 (有意水準: 両側 5%) は認められなかった。

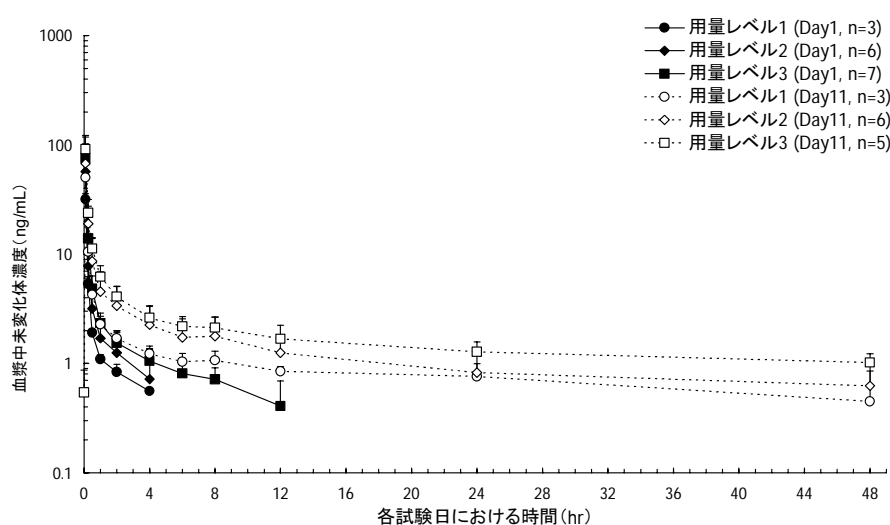


図 2.7.6.2.7-2 各試験日 (1 日目: Day 1, 11 日目: Day 11) における血漿中未変化体濃度推移 (平均値+SD)

表 2.7.6.2.7-7 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)

薬物動態パラメータ	試験日	用量レベル 1： 0.7 mg/m ² (n=3)		用量レベル 2： 1.0 mg/m ² (n=6)		用量レベル 3： 1.3 mg/m ² (n=5~7) ^a	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC(0→t) (ng•hr/mL)	1	11.39	1.15	23.27	21.02	34.50	10.87
	11	52.04	21.72	76.48	39.67	104.60	20.22
AUC (ng•hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t _{1/2} (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V _z (L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40
V _{ss} (L)	1	186.46	85.02	288.90	260.74	507.75	558.30
	11	812.60	202.03	540.03	218.72	763.81	271.64
C ₀ ratio	11/1	1.789	0.973	1.848	1.133	1.103	0.249
AUC ratio	11/1	7.940	3.247	5.363	2.970	5.142	0.543

C₀ ratio : Day 11 の C₀ / Day 1 の C₀

AUC ratio : Day 11 の AUC / Day 1 の AUC

a : Day 1 : n=7, Day 11 : n = 5

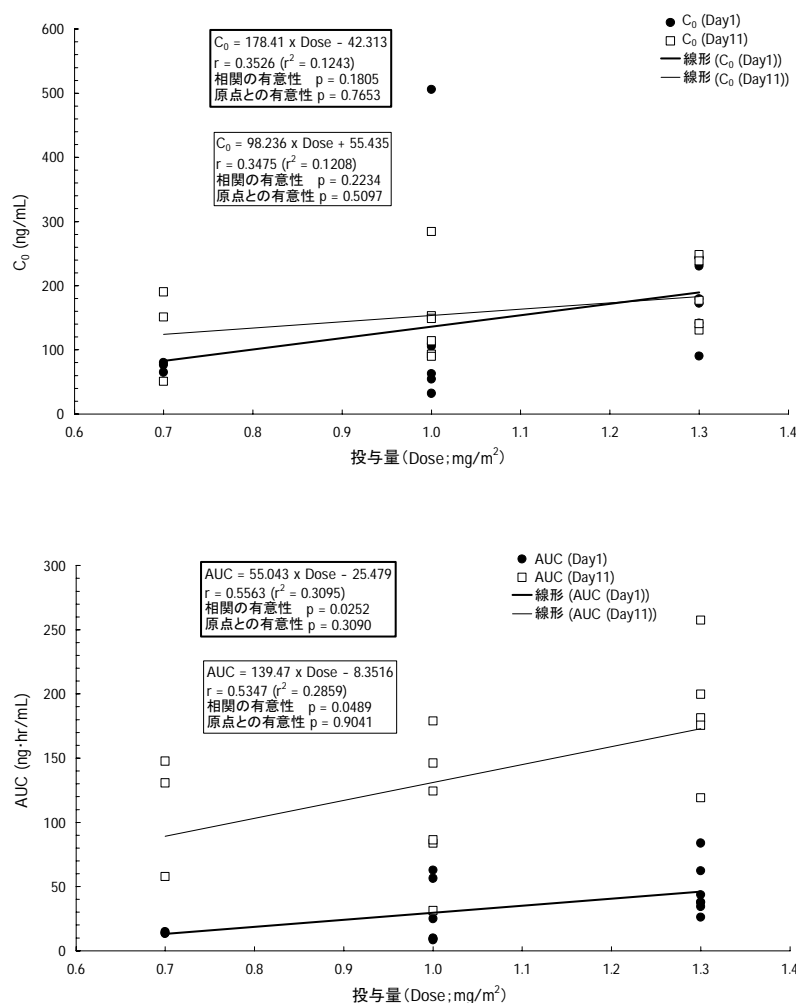


図 2.7.6.2.7-3 各試験日（1日目：Day 1, 11日目：Day 11）における血漿中未変化体の C₀（上）及び AUC（下）の用量相関性

また、2-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 2.7.6.2.7-8 に示す。

各用量において、分布相における半減期 ($t_{1/2\alpha}$) は Day 1 と Day 11 で大きな差は認められなかったが、CL、消失相における半減期 ($t_{1/2\beta}$) 及び速度定数 k_{10} に基づく半減期 ($t_{1/2_{k10}}$) にはノンコンパートメントモデル解析結果と同様に、反復投与に伴う遅延が認められた。また、速度定数 k_{10} は、Day 1 において速度定数 k_{12} よりも大きかったが、Day 11 では速度定数 k_{12} よりも小さく、反復投与に伴う消失の遅延により、未変化体はより組織へ移行している可能性が示唆された。

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

表 2.7.6.2.7-8 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：2-コンパートメントモデル)

薬物動態 パラメータ	試験日	用量レベル 1： 0.7 mg/m ² (n=3)		用量レベル 2： 1.0 mg/m ² (n=6)		用量レベル 3： 1.3 mg/m ² (n=5~7) ^a	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀	1	83.77	6.64	166.10	196.45	207.66	65.26
(ng/mL)	11	151.34	87.42	165.05	73.01	215.02	62.55
AUC	1	11.06	1.18	19.97	16.12	28.58	7.86
(ng•hr/mL)	11	32.36	8.22	46.49	21.84	54.42	8.59
λ _α	1	12.62	0.93	13.41	1.88	12.06	1.89
(1/hr)	11	11.16	1.68	10.26	1.52	10.08	1.43
λ _β	1	0.4402	0.0610	0.4732	0.2058	0.3601	0.0739
(1/hr)	11	0.1622	0.0677	0.2047	0.0529	0.2822	0.0814
t _{1/2α}	1	0.0551	0.0042	0.0526	0.0076	0.0588	0.0099
(hr)	11	0.0631	0.0104	0.0689	0.0111	0.0699	0.0106
t _{1/2β}	1	1.596	0.230	1.751	0.857	1.996	0.407
(hr)	11	4.745	1.716	3.589	0.970	2.611	0.679
k ₁₂	1	4.741	0.607	5.354	1.232	4.603	0.988
(1/hr)	11	6.474	0.177	6.215	1.261	5.616	0.501
k ₂₁	1	0.734	0.127	0.833	0.268	0.601	0.106
(1/hr)	11	0.429	0.113	0.566	0.114	0.714	0.098
k ₁₀	1	7.590	0.270	7.700	2.885	7.216	1.270
(1/hr)	11	4.421	1.928	3.683	0.708	4.035	1.366
t _{1/2_k10}	1	0.0914	0.0033	0.1021	0.0408	0.0990	0.0197
(hr)	11	0.1887	0.1099	0.1942	0.0384	0.1873	0.0589
CL	1	106.97	21.41	129.42	85.99	78.94	21.42
(L/hr)	11	36.97	5.22	39.72	16.51	40.16	9.16
V ₁	1	14.08	2.63	18.73	13.91	11.50	5.24
(L)	11	10.35	6.90	10.69	3.49	10.44	2.61
V ₂	1	91.09	14.43	120.17	87.55	88.44	37.71
(L)	11	156.66	94.31	133.11	81.52	85.51	35.42
V _{ss}	1	105.17	16.93	138.90	99.68	99.93	41.73
(L)	11	167.01	100.96	143.80	84.77	95.95	37.72
C ₀ ratio	11/1	1.833	1.063	1.744	1.042	1.160	0.357
AUC ratio	11/1	2.936	0.699	3.022	1.262	2.148	0.550

C₀ ratio : Day11 の C₀ / Day1 の C₀

AUC ratio : Day11 の AUC / Day1 の AUC

a : Day1 : n=7, Day11 : n = 5

3) 薬力学的検討

薬物動態学的検討に併せ、Day 1 及び Day 11 の血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性；キモトリプシン様活性／トリプシン様活性比) 阻害率を検討した。血液中 ChT:T 活性阻害率と血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.7-4 及び図 2.7.6.2.7-5 に示す。また、血漿中未変化体濃度と血液中 ChT:T 活性阻害率のデータに基づき、Simple E_{max} モデルによる解析により算出したパラメータ (最大効果：E_{max} 及び 50 %有効濃度：EC₅₀) を表 2.7.6.2.7-9 に示す。

各投与群の血液中 ChT:T 活性阻害は経時的に回復したが、血漿中未変化体濃度よりも持続しており、投与 4, 8 及び 11 日目の投与前においても認められた。また、Simple E_{max} モデルによる解析により算出した E_{max} から、用量の増加に伴う血液中 ChT:T 活性阻害の増強が認められた。

Day 1 と比較し、Day 11 の血液中 ChT:T 活性阻害率並びに E_{max} は高く、反復投与に伴う血液中

ChT:T 活性阻害の増強が認められた。なお、EC₅₀ はいずれにおいても 1 ng/mL 未満であった。

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

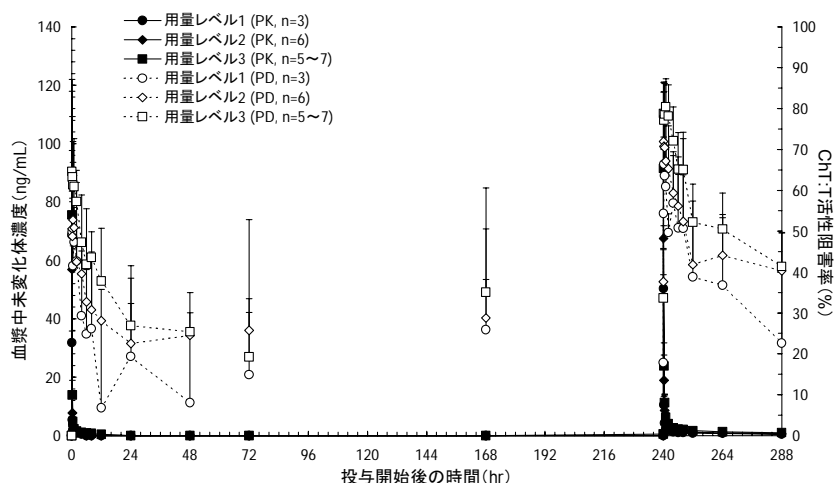


図 2.7.6.2.7-4 試験全体における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率 (PD) と血漿中未変化体濃度 (PK) の推移 (平均値+SD)

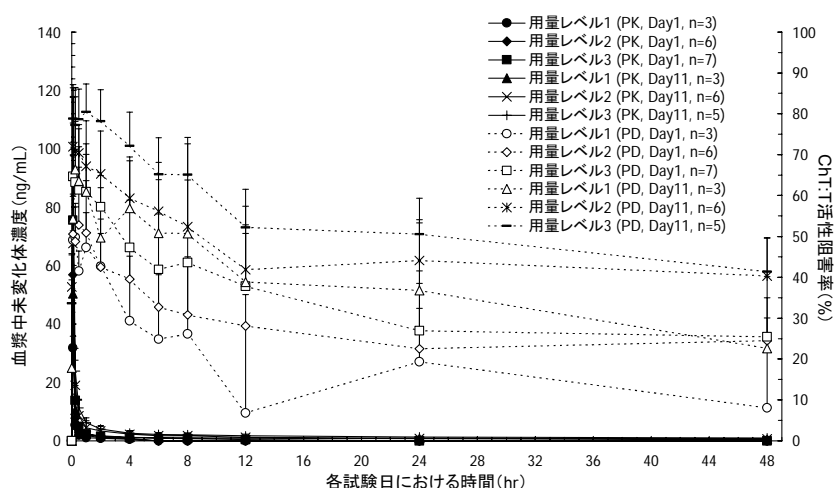


図 2.7.6.2.7-5 各試験日 (1 日目: Day1, 11 日目: Day11) における血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率 (PD) と血漿中未変化体濃度 (PK) の推移 (平均値+SD)

表 2.7.6.2.7-9 各試験日における血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率に基づくパラメータ (解析法: Simple E_{max} モデル) (平均値±SE)

用量レベル	試験日	被験者数	データ数	E _{max} (%)	EC ₅₀ (ng/mL)
1	1	3	36	50.2 ± 7.9	0.22 ± 0.24
	11	3	36	69.6 ± 6.2	0.51 ± 0.18
2	1	6	72	54.3 ± 5.3	0.34 ± 0.18
	11	6	72	76.0 ± 3.2	0.64 ± 0.12
3	1	7	84	68.3 ± 4.6	0.39 ± 0.13
	11	5	60	83.9 ± 3.1	0.73 ± 0.13

4) 外国臨床試験 (M34103-058 試験) 成績との比較

本試験 (以下, JPN101 試験) において薬物動態学的検討 (測定対象: 血漿中未変化体濃度) 及び薬力学的検討 (測定対象: 血液中 20S プロテアソーム活性) より得られた成績を外国にて実施中であるボルテゾミブ単独投与による臨床試験 (試験番号: M34103-058, 以下 058 試験) より得られた成績と比較した結果を示す。

両試験では, 多発性骨髄腫患者を対象に, ボルテゾミブ 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独で静脈内投与したときのサイクル 1 における Day 1 及び Day 11 の薬物動態学的検討 (測定対象: 血漿中未変化体濃度) 及び薬力学的検討 (測定対象: 血液中 20S プロテアソーム活性) が実施されている。各試験における被験者背景を表 2.7.6.2.7-10 に示す。

表 2.7.6.2.7-10 各試験における登録被験者の背景

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

① PK 検討

各試験で得られた血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.6.2.7-6 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 2.7.6.2.7-11 に, また各薬物動態パラメータの比較を図 2.7.6.2.7-7～図 2.7.6.2.7-9 に示す。

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

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

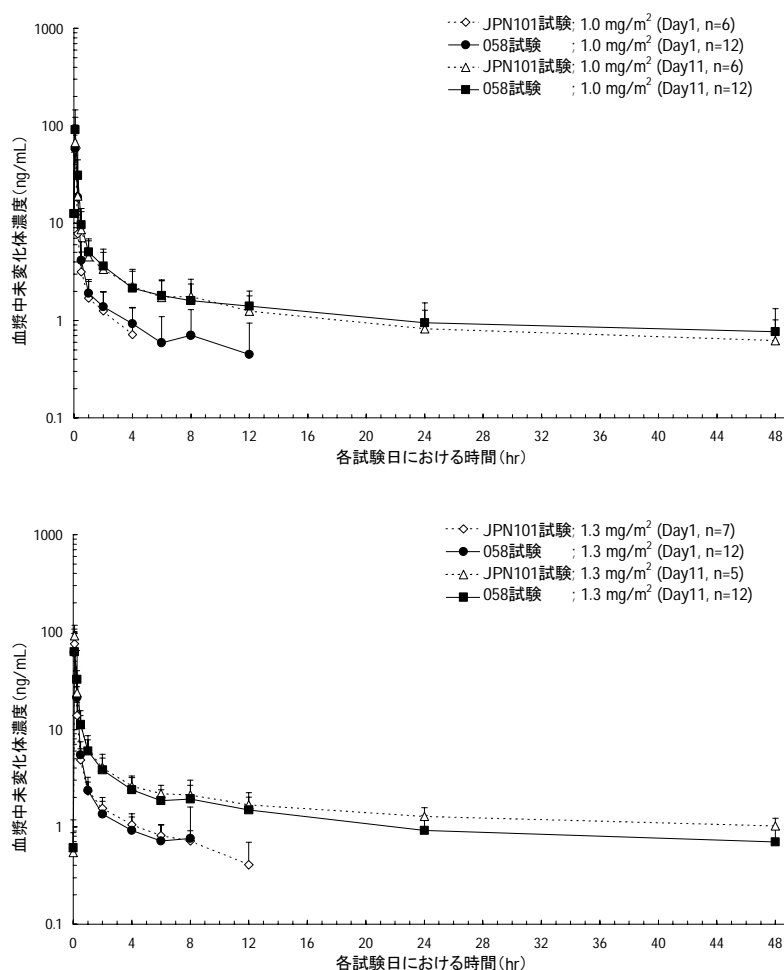


図 2.7.6.2.7-6 JPN101 試験及び 058 試験における各試験日（1 日目：Day1, 11 日目：Day11）の血漿中未変化体濃度推移（平均値+SD）

表 2.7.6.2.7-11 JPN101 試験及び 058 試験における各試験日（1 日目：Day1, 11 日目：Day11）の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（平均値±SD，解析法：ノンコンパートメントモデル）

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

a : C₀, AUC(0→t), AUC, CL, V_z 及び V_{ss} ; Day1 : n = 9, Day11 : n = 11

b : Day1 : n=7, Day11 : n = 5

c : C₀, AUC(0→t), AUC, CL, V_z 及び V_{ss} ; Day1 : n = 9, Day11 : n = 9

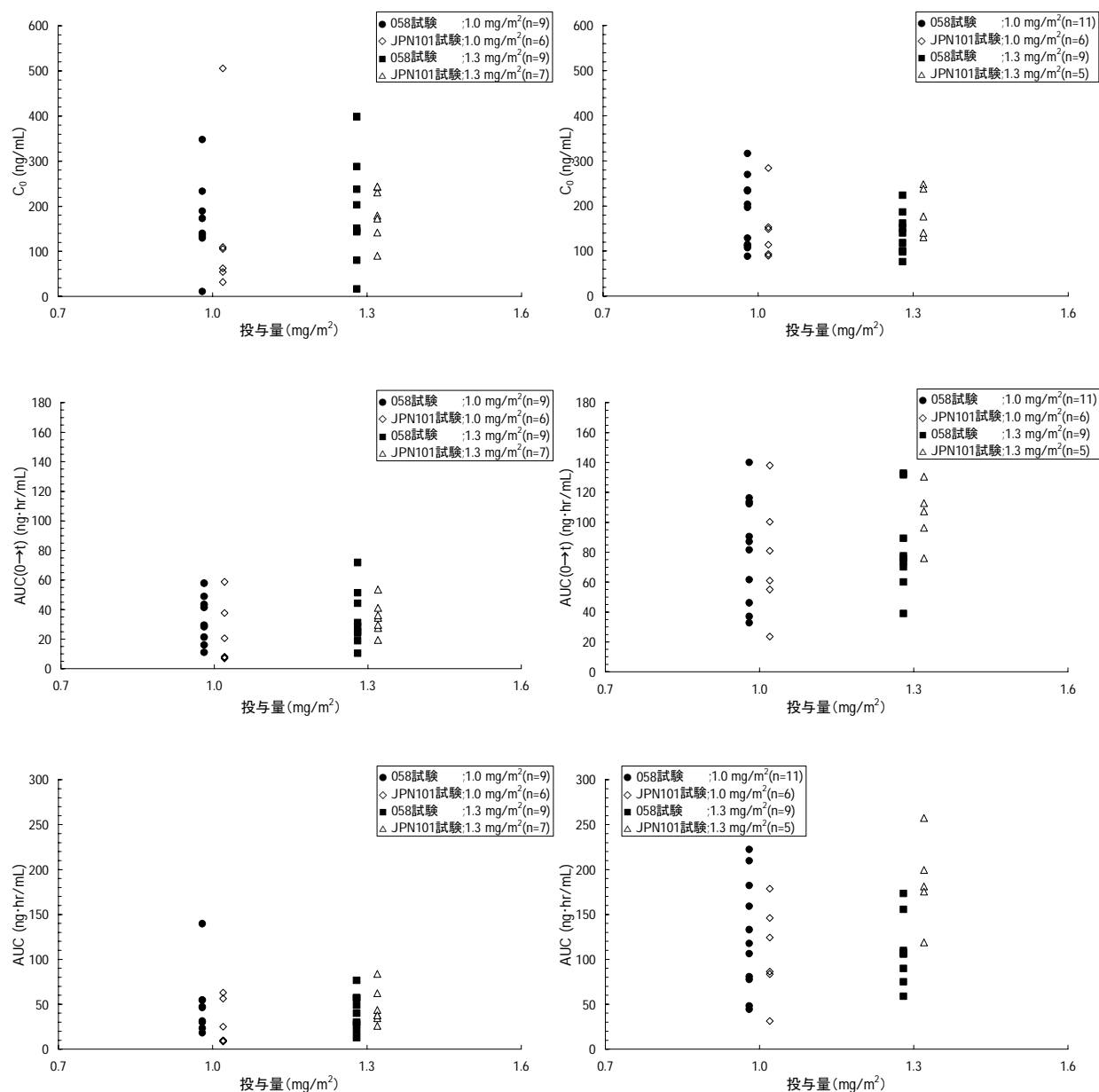


図 2.7.6.2.7-7 JPN101 試験及び 058 試験における各試験日 [1 日目: Day1 (左), 11 日目: Day11 (右)] の血漿中未変化体の C₀ (上), AUC(0→t) (中) 及び AUC (下) の比較 (解析法: ノンコンパートメントモデル)

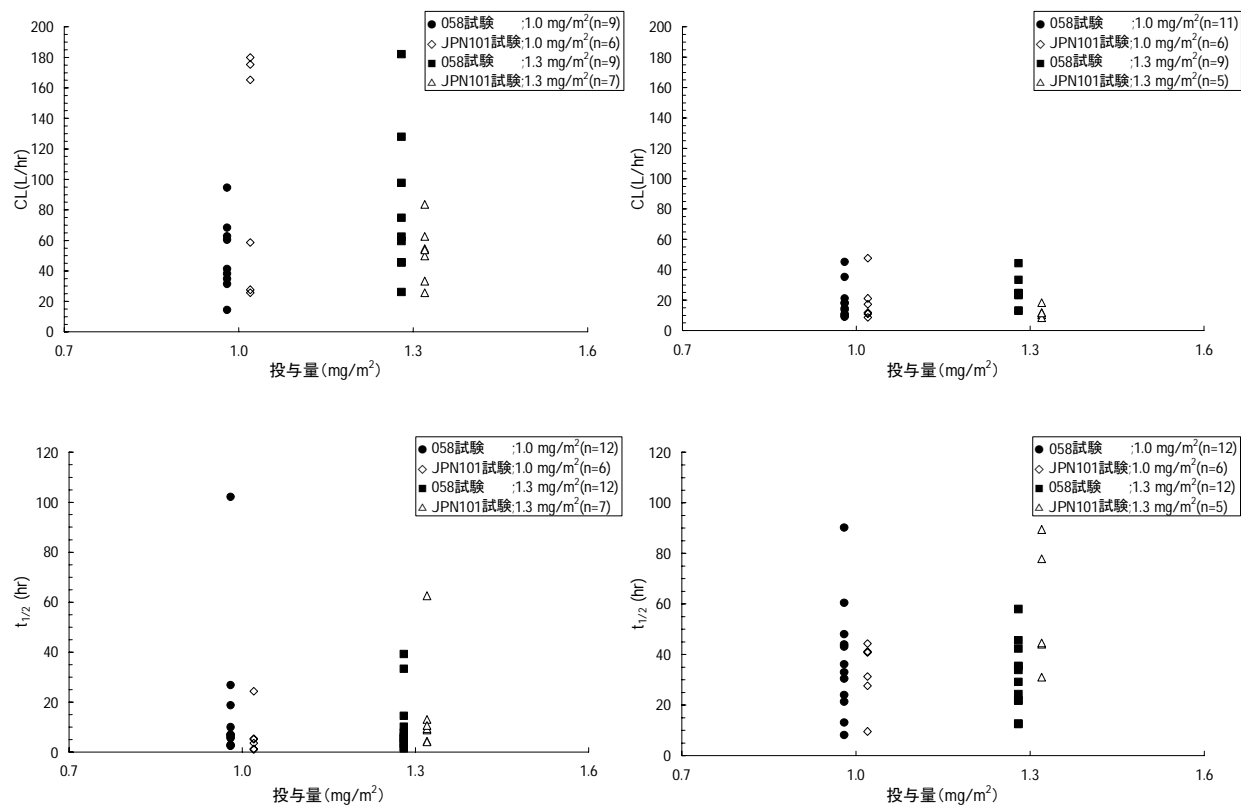


図 2.7.6.2.7-8 JPN101 試験及び 058 試験における各試験日 [1 日目: Day1 (左), 11 日目: Day11 (右)] の血漿中未変化体の CL (上) 及び $t_{1/2}$ (下) の比較 (解析法: ノンコンパートメントモデル)

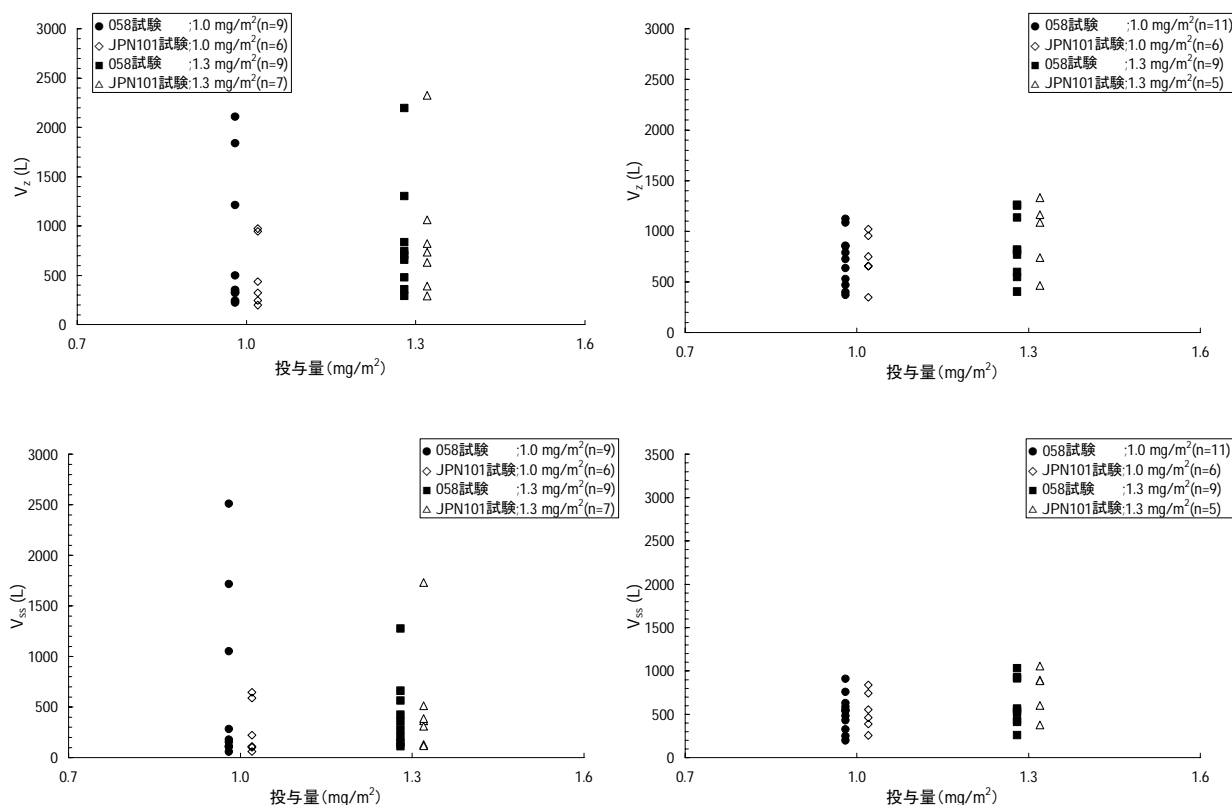


図 2.7.6.2.7-9 JPN101 試験及び 058 試験における各試験日 [1 日目: Day1 (左), 11 日目: Day11 (右)] における血漿中未変化体の V_z (上) 及び V_{ss} (下) の比較 (解析法: ノンコンパートメントモデル)

② PD 検討及び PK / PD 検討

各試験で得られた血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率の推移を一部血漿中未変化体濃度推移と併せ, 図 2.7.6.2.7-10~図 2.7.6.2.7-11 に示す。また, 血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性阻害率のデータに基づき, Simple E_{max} モデルによる解析により算出したパラメータ (E_{max} 及び EC_{50}) を表 2.7.6.2.7-12 に示す。

個体間でのバラツキはあるが, 各試験で得られた血液中 20S プロテアソーム活性阻害率の推移は類似しており, パラメータ (E_{max} 及び EC_{50}) にも大きな差異はみられなかった。

以上のように, JPN101 試験及び 058 試験において, 多発性骨髄腫患者を対象に, ボルテゾミブ 1.0 又は 1.3 mg/m² を単独で静脈内投与したときの血液中 20S プロテアソーム活性阻害率を比較した結果, 薬力学的に民族差を示唆する明らかな違いはみられなかった。

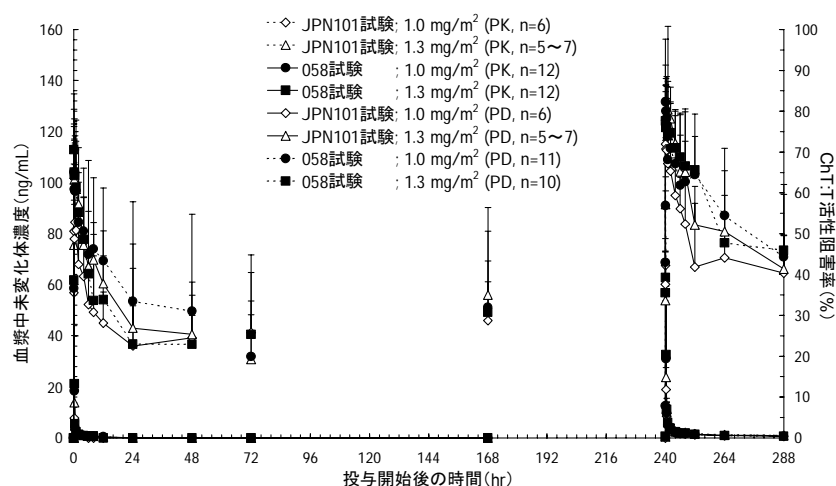


図 2.7.6.2.7-10 JPN101 試験及び 058 試験における試験全体での血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率 (PD) と血漿中未変化体濃度 (PK) の推移 (平均値+SD)

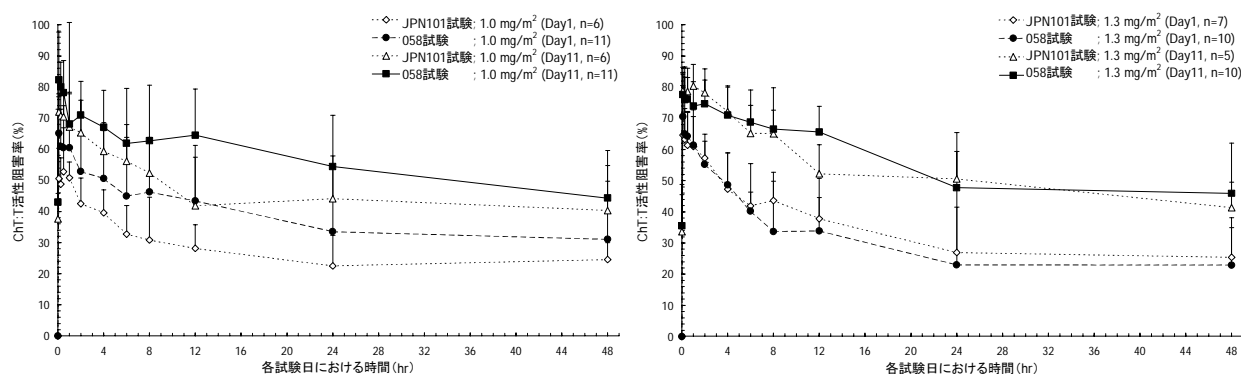


図 2.7.6.2.7-11 JPN101 試験及び 058 試験におけるの各試験日 (1 日目: Day1, 11 日目: Day11) の血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率の推移 (平均値+SD)

表 2.7.6.2.7-12 JPN101 試験及び 058 試験における各試験日 (1 日目: Day1, 11 日目: Day11) の血漿中未変化体濃度と血液中 20S プロテアソーム活性 (ChT:T 活性) 阻害率に基づくパラメータ (解析法: Simple E_{max} モデル) (平均値±SE)

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

(5) 安全性

1) 曝露の状況

各サイクルの投与回数及び総投与量を表 2.7.6.2.7-13 に示す。Data cut-off 時点で、0.7 mg/m² 投与群及び 1.0 mg/m² 投与群の全例はボルテゾミブ投与を終了又は中止したが、1.3 mg/m² 投与群では 71.4% (5/7 例) が投与継続中であった。0.7 mg/m² 投与群の投与回数の平均値は 11.0 回 (範囲; 5~20 回)、総投与量の平均値は 12.01 mg (範囲; 6.32~19.76 mg) であった。1.0 mg/m² 投与群の投与回数の平均値は 17.7 回 (範囲; 8~24 回)、総投与量の平均値は 26.62 mg (範囲; 12.88~43.24 mg) であった。1.3 mg/m² 投与群の投与回数の平均値は 8.3 回 (範囲; 1~16 回)、総投与量の平均値は 16.70 mg (範囲; 2.16~34.92 mg) であった。

表 2.7.6.2.7-13 投与回数及び総投与量 (N=16)

項目	サイクル						合計 ^a
	1	2	3	4	5	6	
0.7 mg/m ² 投与群	n=3	n=3	n=1	n=1	n=1	n=0	n=3
投与回数							
平均値 (SD)	4.0 (0.0)	3.0 (1.7)	4.0 (-)	4.0 (-)	4.0 (-)	-	11.0 (7.9)
中央値	4	4	4	4	4	-	8
最小値, 最大値	4, 4	1, 4	4, 4	4, 4	4, 4	-	5, 20
総投与量 (mg)							
平均値 (SD)	4.68 (0.62)	3.39 (1.93)	3.96 (-)	3.92 (-)	3.96 (-)	-	12.01 (6.95)
中央値	5.00	3.96	3.96	3.92	3.96	-	9.96
最小値, 最大値	3.96, 5.08	1.24, 4.96	3.96, 3.96	3.92, 3.92	3.96, 3.96	-	6.32, 19.76
1.0 mg/m ² 投与群	n=6	n=6	n=5	n=5	n=3	n=2	n=6
投与回数							
平均値 (SD)	4.0 (0.0)	3.8 (0.4)	4.0 (0.0)	3.8 (0.4)	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	17.7 (6.3)
中央値	4	4	4	4	4	4	18
最小値, 最大値	4, 4	3, 4	4, 4	3, 4	4, 4	4, 4	8, 24
総投与量 (mg)							
平均値 (SD)	6.26 (0.46)	5.99 (0.84)	5.86 (1.12)	5.29 (1.68)	5.77 (1.60)	6.60 (1.02)	26.62 (11.15)
中央値	6.12	6.08	5.92	5.84	5.88	6.60	25.44
最小値, 最大値	5.84, 7.08	4.50, 7.00	4.12, 7.24	3.03, 7.28	4.12, 7.32	5.88, 7.32	12.88, 43.24
1.3 mg/m ² 投与群	n=7	n=5	n=3	n=2	NA	NA	n=7
投与回数							
平均値 (SD)	3.3 (1.3)	3.4 (0.9)	3.3 (1.2)	4.0 (0.0)			8.3 (5.4)
中央値	4	4	4	4			7
最小値, 最大値	1, 4	2, 4	2, 4	4, 4			1, 16
総投与量 (mg)							
平均値 (SD)	6.97 (2.73)	6.85 (1.65)	6.20 (2.54)	7.62 (1.61)			16.70 (10.63)
中央値	8.08	7.20	6.24	7.62			16.68
最小値, 最大値	2.16, 9.48	4.32, 8.72	3.64, 8.72	6.48, 8.76			2.16, 34.92

a: 投与した全サイクルでの集計

NA: Data cut-off 時点で投与継続中

2) 有害事象

有害事象は、ボルテゾミブ投与後に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、ボルテゾミブとの因果関係の有無は問わないと定義した。有害事象の調査期間は、ボルテゾミブの初回投与開始から最終投与後 28 日までとし、原疾患の増悪等の理由により中止し、他の治療（後治療）に移行した場合は、後治療移行前までとした。なお、認められた有害事象のボルテゾミブとの因果関係は表 2.7.6.2.7-14 に示した 5 段階で評価し、そのうち「関連なし」を除いたものを、ボルテゾミブと因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

表 2.7.6.2.7-14 因果関係の評価及び副作用の定義

因果関係の評価	ボルテゾミブとの関連性
関連なし (Not Related)	関連なし
多分なし (Doubtful)	関連性が否定できない (副作用)
可能性小 (Possible)	
可能性大 (Probable)	
ほぼ確実 (Very Likely)	

① 有害事象全体での発現状況

治験期間中に発現した有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.7-15 に示す。ボルテゾミブを投与した 16 例全例に有害事象が認められ、全例で 1 件以上の有害事象がボルテゾミブと関連あり（副作用）と判定された。Grade 3 以上の有害事象は、87.5%（14/16 例）に認められ、0.7 mg/m² 投与群 66.7%（2/3 例）、1.0 mg/m² 投与群 83.3%（5/6 例）及び 1.3 mg/m² 投与群 100.0%（7/7 例）であり、高用量になるに従い発現率が上昇した。Grade 4 の有害事象にも同様の傾向が認められ、0.7 mg/m² 投与群では認められず、1.0 mg/m² 投与群 16.7%（1/6 例）及び 1.3 mg/m² 投与群 28.6%（2/7 例）であった。重篤な有害事象は、1.0 mg/m² 投与群及び 1.3 mg/m² 投与群の各 1 例に認められた。有害事象による投与中止は、0.7 mg/m² 投与群及び 1.0 mg/m² 投与群の各 1 例に認められた。

表 2.7.6.2.7-15 有害事象の発現状況 (N=16)

項目	投与群 (mg/m ²), n (%)			計 (n=16)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=7)	
有害事象発現例	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
副作用 ^a 発現例	3 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象発現例	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (100.0)	14 (87.5)
Grade 4 の有害事象発現例	0	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (18.8)
重篤な有害事象発現例	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (12.5)
有害事象による投与中止例	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (12.5)

a: ボルテゾミブとの因果関係が「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判定された有害事象

② 死亡例

治験期間中に発現した有害事象による死亡例は認められなかった。ボルテゾミブ投与終了後 1 ヶ月以内（最終投与後 22 日）の早期死亡例を 1 例（登録番号 01）に認めた。本症例の概要を表 2.7.6.2.7-16 に示す。本症例は PD による治験中止後、治験中止翌日より後治療（化学療法及び放射線療法）を開始し、ボルテゾミブの最終投与後 22 日に肺炎により死亡した。ボルテゾミブとの因果関係は、後治療による好中球減少時の肺炎による死亡と担当医より判定され、「関連なし」であった。

表 2.7.6.2.7-16 治験終了後に認めた早期死亡例の概要

登録番号	投与群 (mg/m ²)	性別／年齢	総投与回数	ボルテゾミブ投与後日数	死因	ボルテゾミブとの因果関係
01	0.7	男性／6■	5	22	肺炎	関連なし

登録番号 01；

6■歳，IgG-λ 型多発性骨髄腫の男性患者。2004 年 5 月 10 日よりボルテゾミブ投与を開始し、サイクル 1 の 4 回の投与を受けた。2004 年 6 月 1 日，サイクル 2 の第 1 日目投与を受けた。6 月 3 日，明らかな病勢の進行が認められたため，本治験を中止し後治療を開始した。後治療としては，6 月 4 日から 7 日までデキサメタゾン注を投与，6 月 8 日に放射線療法（股関節，両肋骨），6 月 11 日から 14 日までデキサメタゾン注及びメルファランが投与された。6 月 18 日に肺炎を発現し，6 月 23 日に本事象により死亡した。後治療である放射線局所照射とメルファラン＋デキサメタゾン注による好中球減少時の肺炎による死亡であり，ボルテゾミブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

③ 重篤な有害事象

治験期間中の重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.2.7-17 に示す。1.0 mg/m² 投与群の 1 例（登録番号 08），1.3 mg/m² 投与群の 1 例（登録番号 15）に重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象のうち，ボルテゾミブとの因果関係が否定されなかったのは，登録番号 08 に認められた胸水であり，担当医より「可能性小」と判定された。登録番号 15 に認められた血尿は，ボルテゾミブ投与後に診断された重複癌（前立腺癌）によるものであり，担当医よりボルテゾミブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

表 2.7.6.2.7-17 重篤な有害事象の概要

投与群 (mg/m ²)	登録番号	CRF 記載名 (基本語)	Grade	発現時期 (Cycle/Day)	持続期間	ボルテゾミブの処置	ボルテゾミブとの因果関係	転帰
1.0	08	胸水（左） （胸水）	3	C4 / D17	32 日	中止	可能性小	軽快
1.3	15	血尿 （血尿）	4	C1 / D1	4 日	投与延期 /休業	関連なし	回復

④ Grade 3 又は Grade 4 の有害事象

重症度が Grade 3 以上の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.7-18 に示す。Grade 3 以上の有害事象は 87.5% (14/16 例)、Grade 4 の有害事象は 18.8% (3/16 例) に認められた。

Grade 3 以上の有害事象は血液毒性が主なものであったが、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象は、骨痛が 12.5% (2/16 例)、下痢、低ナトリウム血症、背部痛、肺炎、発熱性好中球減少症、アルカローシス、胸水及び疼痛がそれぞれ 6.3% (1/16 例) に認められた。

Grade 4 の有害事象は 0.7 mg/m² 投与群では認められず、1.0 mg/m² 投与群の 16.7% (1/6 例) 及び 1.3 mg/m² 投与群の 28.6% (2/7 例) に認められ、好中球減少症が 12.5% (2/16 例) 及び血尿が 6.3% (1/16 例) であった。

表 2.7.6.2.7-18 Grade 3 以上の有害事象の一覧 (N=16)

MedDRA / J v8.0 基本語 (PT)	投与群 (mg/m ²), n (%)						計 (n=16)	
	0.7 (n=3)		1.0 (n=6)		1.3 (n=7)		n (%)	
	Grade		Grade		Grade		Grade	
	3 以上	4	3 以上	4	3 以上	4	3 以上	4
発現例数	2(66.7)	0	5(83.3)	1(16.7)	7(100.0)	2(28.6)	14(87.5)	3(18.8)
貧血	0	0	3(50.0)	0	3(42.9)	0	6(37.5)	0
リンパ球数減少	0	0	2(33.3)	0	3(42.9)	0	5(31.3)	0
白血球数減少	0	0	0	0	3(42.9)	0	3(18.8)	0
好中球数減少	0	0	3(50.0)	0	4(57.1)	0	7(43.8)	0
下痢	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
血小板数減少	0	0	0	0	2(28.6)	0	2(12.5)	0
好中球減少症	1(33.3)	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	2(12.5)
低ナトリウム血症	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
骨痛	1(33.3)	0	1(16.7)	0	0	0	2(12.5)	0
背部痛	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
肺炎	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
アルカローシス	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
胸水	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
血尿	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
疼痛	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0

⑤ 投与中止を要する有害事象

有害事象による投与中止は 2 例（登録番号 02 及び 08）であった。登録番号 08 は、重篤な有害事象による中止例であった（「③重篤な有害事象」参照）。登録番号 02 は、サイクル 5 に発現した骨折によりボルテゾミブの投与を中止した。骨折の重症度は Grade 2、ボルテゾミブとの因果関係は「多分なし」であった。

⑥ 用量制限毒性 (DLT)

DLT の発現状況を表 2.7.6.2.7-19 に示す。DLT 解析対象例 15 例でサイクル 1 で認められた DLT は、1.3 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 12) のみであった。サイクル 2 以降で DLT が認められたのは、1.0 mg/m² 投与群の 3 例 (登録番号 04, 07 及び 08), 1.3 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 14) であった。0.7 mg/m² 投与群では DLT は認められなかった。

表 2.7.6.2.7-19 DLT の発現状況 (N=15)

項目	投与群 (mg/m ²)			計
	0.7	1.0	1.3	
被験者数	3	6	6	15
DLT 発現例数 : n (%)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (33.3)
発現サイクル : n (%)				
サイクル 1	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
≥ サイクル 2	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (26.7)

DLT の概要を表 2.7.6.2.7-20 に示す。DLT は、好中球減少症が 2 例、肺炎、胸水及び発熱性好中球減少症が各 1 例に認められた。なお、登録番号 08 に認められた「胸水」は重篤な有害事象として報告された (「③重篤な有害事象」参照)。

ボルテゾミブとの因果関係は「可能性大」が 3 例、「可能性小」が 2 例であった。重篤な有害事象として報告され、投与を中止した登録番号 08 を除く 4 例では、ボルテゾミブを 1 段階下の用量に減量して投与を再開した。登録番号 14 の転帰は「軽快」であるが、休薬後の検査にて Grade 2 (好中球数 ; 1,150/mm³) までの改善が確認され、サイクル 3 の投与を開始した。

表 2.7.6.2.7-20 DLT の概要

投与群 (mg/m ²)	登録 番号	CRF 記載名 (基本語)	Grade	重篤度	発現時期 (Cycle/Day)	持続 期間	ボルテゾミブ の処置	因果関係	転帰
1.0	04	肺炎 (好中球減少を 伴わない感染) (肺炎)	3	非重篤	C2 / D9	23 日	減量	可能性小	回復
	07	好中球減少症 (好中球減少症)	4	非重篤	C3 / D15	11 日	減量	可能性大	回復
	08	胸水 (左) (胸水)	3	重篤	C4 / D17	32 日	中止	可能性小	軽快
1.3	12	発熱性好中球減少症 (発熱性好中球減少 症)	3	非重篤	C1 / D4	5 日	減量	可能性大	回復
	14	好中球減少症 (好中球減少症)	4	非重篤	C2 / D3	20 日	減量	可能性大	軽快

⑦ 個々の有害事象発現状況

個々の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.7-21 に示す。全 16 例で比較的良好に認められた(発現率 \geq 50%)有害事象は、貧血が 87.5% (14/16 例)、リンパ球数減少が 81.3% (13/16 例)、白血球数減少が 62.5% (10/16 例)、好中球数減少及び悪心が各 56.3% (9/16 例)、血小板数減少及び下痢が各 50.0% (8/16 例)であり、血液毒性が主であった。また、リンパ球減少症が 25.0% (4/16 例)に認められ、リンパ球数減少と含めて集計すると全例に認められた。同様に、好中球減少症と好中球数減少、白血球減少症と白血球数減少、血小板減少症と血小板数減少をそれぞれ含めて集計すると、87.5% (14/16 例)、81.3% (13/16 例)、68.8% (11/16 例)であった。非血液毒性で発現率 30%以上に認められた有害事象は、悪心が 56.3% (9/16 例)、下痢が 50.0% (8/16 例)、便秘及び発熱が各 43.8% (7/16 例)、食欲不振 37.5% (6/16 例)、感覚減退及び味覚異常が各 31.3% (5/16 例)であった。

表 2.7.6.2.7-21 個々の有害事象の一覧 (N=16)

MedDRA / J v8.0 基本語 (PT)	投与群 (mg/m ²), n (%)						計 (n=16)	
	0.7 (n=3)		1.0 (n=6)		1.3 (n=7)			
	全体	副作用	全体	副作用	全体	副作用	全体	副作用
貧血	2(66.7)	2(66.7)	5(83.3)	5(83.3)	7(100.0)	7(100.0)	14(87.5)	14(87.5)
リンパ球数減少	2(66.7)	2(66.7)	5(83.3)	5(83.3)	6(85.7)	6(85.7)	13(81.3)	13(81.3)
白血球数減少	1(33.3)	1(33.3)	5(83.3)	5(83.3)	4(57.1)	4(57.1)	10(62.5)	10(62.5)
悪心	2(66.7)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	5(71.4)	5(71.4)	9(56.3)	8(50.0)
好中球数減少	0	0	5(83.3)	5(83.3)	4(57.1)	4(57.1)	9(56.3)	9(56.3)
下痢	1(33.3)	0	2(33.3)	2(33.3)	5(71.4)	4(57.1)	8(50.0)	6(37.5)
血小板数減少	0	0	3(50.0)	3(50.0)	5(71.4)	5(71.4)	8(50.0)	8(50.0)
便秘	2(66.7)	1(33.3)	3(50.0)	3(50.0)	2(28.6)	2(28.6)	7(43.8)	6(37.5)
発熱	0	0	4(66.7)	4(66.7)	3(42.9)	3(42.9)	7(43.8)	7(43.8)
好中球減少症	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	6(37.5)	6(37.5)
食欲不振	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	6(37.5)	6(37.5)
感覚減退	0	0	3(50.0)	3(50.0)	2(28.6)	2(28.6)	5(31.3)	5(31.3)
味覚異常	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	5(31.3)	5(31.3)
リンパ球減少症	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	1(14.3)	1(14.3)	4(25.0)	4(25.0)
白血球減少症	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	2(33.3)	1(14.3)	1(14.3)	4(25.0)	4(25.0)
低アルブミン血症	2(66.7)	2(66.7)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	4(25.0)	4(25.0)
嘔吐	1(33.3)	0	0	0	3(42.9)	3(42.9)	4(25.0)	3(18.8)
倦怠感	1(33.3)	0	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	3(18.8)
疲労	2(66.7)	2(66.7)	2(33.3)	2(33.3)	0	0	4(25.0)	4(25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
血中アミラーゼ増加	0	0	1(16.7)	1(16.7)	3(42.9)	3(42.9)	4(25.0)	4(25.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2(33.3)	2(33.3)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	4(25.0)	4(25.0)
感染	0	0	0	0	3(42.9)	3(42.9)	3(18.8)	3(18.8)
血小板減少症	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)

MedDRA / J v8.0 基本語 (PT)	投与群 (mg/m ²), n (%)						計 (n=16)	
	0.7 (n=3)		1.0 (n=6)		1.3 (n=7)			
	全体	副作用	全体	副作用	全体	副作用	全体	副作用
高血糖	0	0	2(33.3)	2(33.3)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
低ナトリウム血症	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
不眠症	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	0	1(14.3)	0	3(18.8)	1(6.3)
頭痛	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	2(28.6)	3(18.8)	3(18.8)
口内炎	2(66.7)	2(66.7)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
骨痛	1(33.3)	1(33.3)	2(33.3)	0	0	0	3(18.8)	1(6.3)
C-反応性蛋白増加	0	0	1(16.7)	1(16.7)	2(28.6)	1(14.3)	3(18.8)	2(12.5)
PO ₂ 低下	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	3(18.8)	3(18.8)
麦粒腫	0	0	2(33.3)	2(33.3)	0	0	2(12.5)	2(12.5)
鼻咽頭炎	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
高カルシウム血症	0	0	2(33.3)	2(33.3)	0	0	2(12.5)	2(12.5)
浮動性めまい	1(33.3)	1(33.3)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
末梢性運動ニューロパシー	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
呼吸困難	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
丘疹	0	0	1(16.7)	1(16.7)	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
多汗症	0	0	2(33.3)	1(16.7)	0	0	2(12.5)	1(6.3)
発疹(Rash)	0	0	1(16.7)	0	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	1(6.3)
背部痛	0	0	2(33.3)	0	0	0	2(12.5)	0
腎機能障害	1(33.3)	1(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	0	0	2(12.5)	2(12.5)
蛋白尿	1(33.3)	1(33.3)	0	0	1(14.3)	1(14.3)	2(12.5)	2(12.5)
尿蛋白	0	0	0	0	2(28.6)	1(14.3)	2(12.5)	1(6.3)
気管支肺炎	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
体部白癬	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
带状疱疹	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
肺炎	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
蜂巣炎	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
毛包炎	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
膀胱炎	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
腫瘍熱	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
アルカローシス	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
高カリウム血症	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
高コレステロール血症	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
脱水	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
うつ病	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
傾眠	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
片頭痛	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
末梢性感覚ニューロパシー	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
嗜眠	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
眼瞼出血	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)

MedDRA / J v8.0 基本語 (PT)	投与群 (mg/m ²), n (%)						計 (n=16)	
	0.7 (n=3)		1.0 (n=6)		1.3 (n=7)			
	全体	副作用	全体	副作用	全体	副作用	全体	副作用
上室性頻脈	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
心室性期外収縮	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
心房性二段脈	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
ほてり	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
出血	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
咳嗽	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
胸水	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
低酸素症	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
無気肺	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
胃炎	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
口の感覚鈍麻	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
歯周炎	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
消化不良	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
腹痛	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
肝障害	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
脱毛症	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
点状出血	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
薬疹	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
蕁麻疹	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
関節痛	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
筋痛	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
血尿	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
排尿困難	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
悪寒	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
口渇	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
穿刺部位出血	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
末梢性浮腫	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
疼痛	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
PO ₂ 上昇	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
β ₂ ミコグロブリン増加	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
血中ブドウ糖増加	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
血中重炭酸塩増加	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
好中球数増加	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
体重増加	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
単球数増加	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
頸部損傷	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
骨折	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
転倒	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0

⑧ サイクル 1 の有害事象発現状況

サイクル 1 (サイクル 1 の第 1 回目投与後からサイクル 2 の第 1 回目投与前まで) に認められた有害事象の一覧を表 2.7.6.2.7-22 に示す。

16 例全例にサイクル 1 で有害事象が認められた。サイクル 1 での重症度が Grade 3 以上の有害事象は 62.5% (10/16 例) に認められ、0.7 mg/m² 投与群の 33.3% (1/3 例) 及び 1.0 mg/m² 投与群の 33.3% (2/6 例) と比較し、1.3 mg/m² 投与群では 100.0% (7/7 例) と高頻度であった。Grade 4 の有害事象は 1.3 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 15) に血尿が認められ、重篤な有害事象として報告された。本事象は、ボルテゾミブ投与後に診断された重複癌 (前立腺癌) によるものであり、担当医よりボルテゾミブとの因果関係は「関連なし」と判定された。

Grade 3 以上の有害事象の多くはサイクル 1 内で回復したが、サイクル 1 終了時点での転帰が「未回復」又は「軽快」であった有害事象は、0.7 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 01; アルカローシス及び疼痛)、1.0 mg/m² 投与群の 1 例 (登録番号 04; 背部痛)、1.3 mg/m² 投与群の 2 例 (登録番号 12; 白血球数減少、登録番号 15; 貧血) であった。

サイクル 1 で有害事象による投与中止例は認められず、重篤な有害事象による投与休止例が 1 例 (登録番号 15) に認められた (「③重篤な有害事象」参照)。サイクル 1 の DLT は 1.3 mg/m² 投与群に 1 例 (登録番号 12; 発熱性好中球減少症) が認められ、ボルテゾミブを減量した (「⑥用量制限毒性 (DLT)」参照)。

サイクル 1 で発現した有害事象によりサイクル 2 開始を延期した症例は 2 例であり、1.0 mg/m² 投与群及び 1.3 mg/m² 投与群の各 1 例に認められた。いずれの症例も Grade 3 の貧血によるものであり、赤血球輸血などの処置は行われず、休薬期間の延長により回復し、サイクル 2 を開始した。

表 2.7.6.2.7-22 サイクル 1 の有害事象の一覧 (N=16)

MedDRA / J v8.0 基本語 (PT)	投与群 (mg/m ²), n(%)						計 (n=16) n(%)	
	0.7 (n=3)		1.0 (n=6)		1.3 (n=7)			
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
貧血	2(66.7)	0	4(66.7)	2(33.3)	7(100.0)	3(42.9)	13(81.3)	5(31.3)
リンパ球数減少	2(66.7)	0	4(66.7)	1(16.7)	5(71.4)	1(14.3)	11(68.8)	2(12.5)
好中球数減少	0	0	5(83.3)	0	4(57.1)	3(42.9)	9(56.3)	3(18.8)
白血球数減少	0	0	5(83.3)	0	4(57.1)	3(42.9)	9(56.3)	3(18.8)
悪心	2(66.7)	0	0	0	5(71.4)	0	7(43.8)	0
食欲不振	1(33.3)	0	2(33.3)	0	2(28.6)	0	5(31.3)	0
下痢	1(33.3)	0	0	0	4(57.1)	1(14.3)	5(31.3)	1(6.3)
便秘	1(33.3)	0	2(33.3)	0	2(28.6)	0	5(31.3)	0
発熱	0	0	3(50.0)	0	2(28.6)	0	5(31.3)	0
低アルブミン血症	2(66.7)	0	1(16.7)	0	1(14.3)	0	4(25.0)	0
嘔吐	1(33.3)	0	0	0	3(42.9)	0	4(25.0)	0
血小板数減少	0	0	0	0	4(57.1)	1(14.3)	4(25.0)	1(6.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(33.3)	0	1(16.7)	0	2(28.6)	0	4(25.0)	0
C-反応性蛋白増加	0	0	1(16.7)	0	2(28.6)	0	3(18.8)	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	3(42.9)	0	3(18.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2(33.3)	0	1(14.3)	0	3(18.8)	0
リンパ球減少症	0	0	1(16.7)	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
高血糖	0	0	1(16.7)	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
不眠症	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
感覚減退	0	0	1(16.7)	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
頭痛	0	0	0	0	2(28.6)	0	2(12.5)	0
倦怠感	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)	0	0	0	1(14.3)	0	2(12.5)	0
感染	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
体部白癬	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
蜂巣炎	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
膀胱炎	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
血小板減少症	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
好中球減少症	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
白血球減少症	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
アルカローシス	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
高カルシウム血症	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
脱水	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
低ナトリウム血症	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
片頭痛	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
末梢性運動ニューロパシー	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0

MedDRA / J v8.0 基本語 (PT)	投与群 (mg/m ²), n(%)						計 (n=16) n(%)	
	0.7 (n=3)		1.0 (n=6)		1.3 (n=7)			
	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上	全体	Grade3 以上
嗜眠	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
心房性二段脈	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
胸水	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
低酸素症	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
胃炎	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
口内炎	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
腹痛	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
丘疹	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
脱毛症	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
骨痛	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
背部痛	0	0	1(16.7)	1(16.7)	0	0	1(6.3)	1(6.3)
血尿	0	0	0	0	1(14.3)	1(14.3)	1(6.3)	1(6.3)
排尿困難	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
口渇	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
疲労	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
末梢性浮腫	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
疼痛	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	0	1(6.3)	1(6.3)
PO ₂ 上昇	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
PO ₂ 低下	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
β ₂ ミクログロブリン増加	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
血中重炭酸塩増加	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0
好中球数増加	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
単球数増加	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
尿蛋白	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1(14.3)	0	1(6.3)	0
頸部損傷	0	0	1(16.7)	0	0	0	1(6.3)	0
転倒	1(33.3)	0	0	0	0	0	1(6.3)	0

⑨ 臨床検査値

(i) 血液学的検査

ヘモグロビン

治験期間中の各評価日でのヘモグロビンの平均値の推移を図 2.7.6.2.7-12 に示す。ベースラインでのヘモグロビンの平均値は 10.54 g/dl であった。ボルテゾミブ投与後でのヘモグロビン値の平均値の最低は 9.24 g/dl (サイクル 3 の第 4 日目投与前値) であった。ボルテゾミブ投与後のヘモグロビンの平均値は投与初期には減少し、サイクル 5 の第 1 日目以降よりベースライン値を超える値へ増加した。

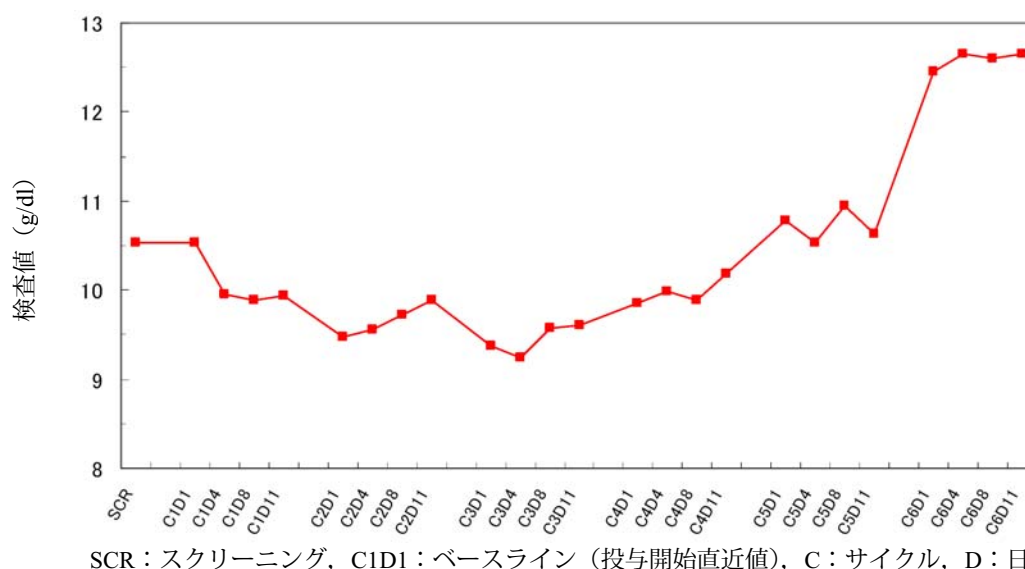


図 2.7.6.2.7-12 ヘモグロビンの平均値の推移

血小板数

治験期間中の各評価日での血小板数の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-13 に示す。ベースラインでの血小板数の平均値は $21.89 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。ボルテゾミブ投与後の血小板数の平均値の最低は $13.51 \times 10^4 / \text{mm}^3$ （サイクル 2 の第 11 日目投与前値）であった。各サイクル内の血小板数の平均値の推移には一定の傾向が認められ、ボルテゾミブ投与により経時的に減少し、次サイクルの開始前にはベースライン値への回復を示した。

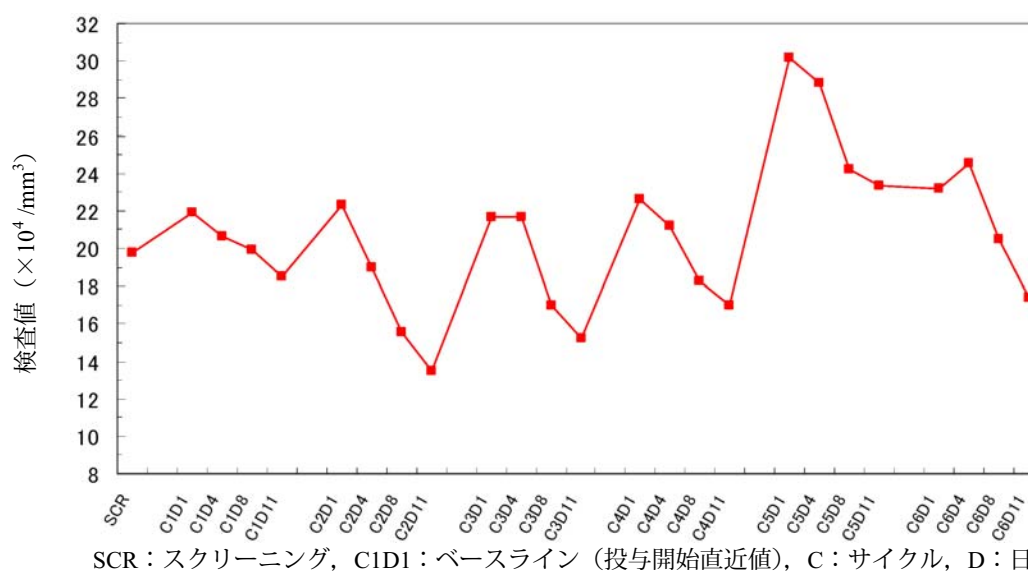


図 2.7.6.2.7-13 血小板数の平均値の推移

白血球数

治験期間中の各評価日での白血球数の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-14 に示す。ベースラインでの白血球数の平均値は $4214 /\text{mm}^3$ であった。ボルテゾミブ投与後の白血球数の平均値の最低は $2993 /\text{mm}^3$ (サイクル 2 の第 8 日目投与前値) であった。G-CSF 製剤を使用した 1 例 (登録番号 12) を含むため、G-CSF 製剤投与直後の各評価日 (C1D8, C2D4, C3D8 及び C4D8) の平均値はベースラインを超えるか多少下回る値であった。サイクル開始時の値がベースライン値を超えていたのはサイクル 2 ($4399 /\text{mm}^3$)、サイクル 5 ($4923 /\text{mm}^3$) 及びサイクル 6 ($4780 /\text{mm}^3$) であった。サイクル 3 ($4023 /\text{mm}^3$) 及びサイクル 4 ($3920 /\text{mm}^3$) ではベースライン値を多少下回る値であった。

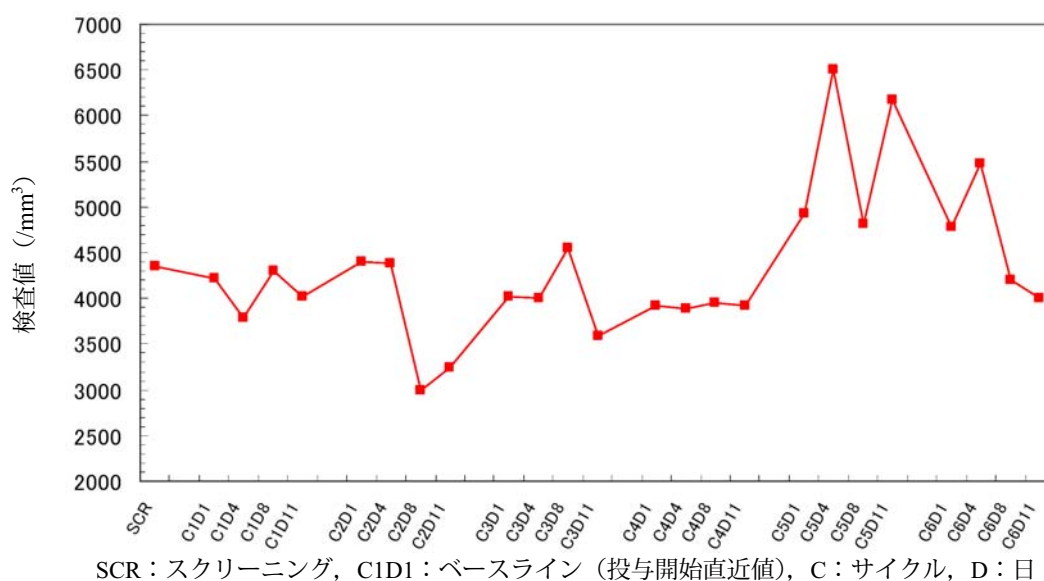


図 2.7.6.2.7-14 白血球数の平均値の推移

好中球数

治験期間中の各評価日での好中球数の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-15 に示す。ベースラインでの好中球数の平均値は $2273.2 /\text{mm}^3$ であった。ボルテゾミブ投与後の好中球数の平均値の最低は $1360.6 /\text{mm}^3$ (サイクル 2 の第 8 日目投与前値) であった。白血球数と同様に G-CSF 製剤を使用した 1 例 (登録番号 12) を含むため、G-CSF 製剤投与直後の各評価日 (C1D8, C2D4, C3D8 及び C4D8) の平均値はベースラインを超えるか多少下回る値であった。ベースライン値とサイクル開始時の値の比較では、サイクル 4 ($2046.2 /\text{mm}^3$) で多少下回ったのを除き、他のサイクルではベースライン値を超える値であった (サイクル 2 ; $2608.8 /\text{mm}^3$, サイクル 3 ; $2616.9 /\text{mm}^3$, サイクル 5 ; $2506.0 /\text{mm}^3$, サイクル 6 ; $2323.0 /\text{mm}^3$)。

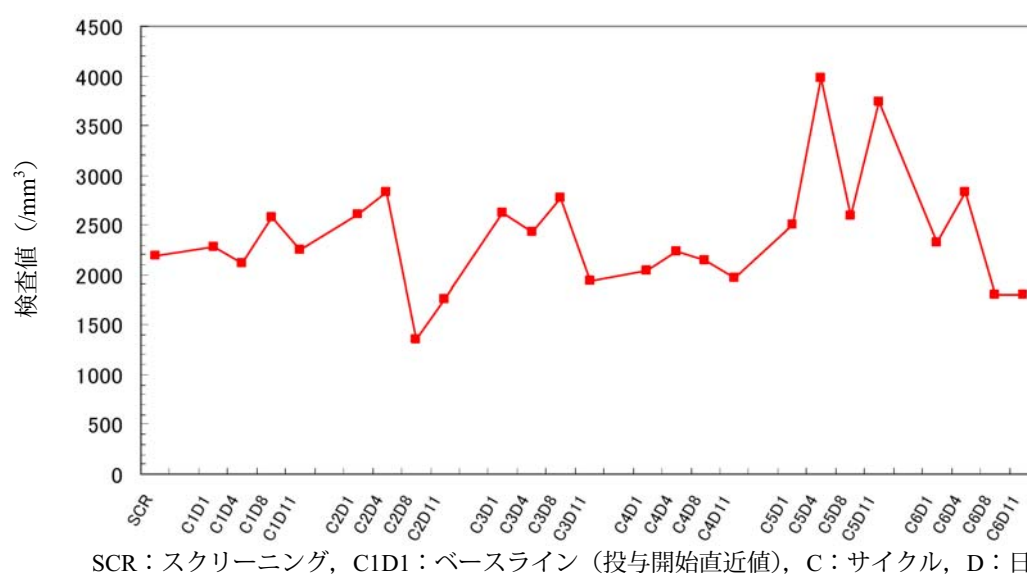


図 2.7.6.2.7-15 好中球数の平均値の推移

白血球数及び好中球数について、登録番号 12 の G-CSF 製剤投与直後の各評価日 (C1D8, C2D4, C3D8 及び C4D8) の臨床検査値を含む場合と除いた場合の平均値を表 2.7.6.2.7-23 に示す。

登録番号 12 を除いた場合、平均値のサイクル内での推移には一定の傾向が認められた。すなわち、投与 1～3 回目前までは経時的に減少し、投与 4 回目前では投与 3 回目前とほぼ同様の値を示し、次サイクル開始前にはベースライン付近まで回復する傾向が認められた。

表 2.7.6.2.7-23 登録番号 12 の臨床検査による平均値の変動

項目	評価日	C1D8	C2D4	C3D8	C4D8
白血球数の平均値	登録番号 12 を含む値	4309	4388	4553	3954
	登録番号 12 を除いた値	3831	3954	4009	3687
項目	評価日	C1D8	C2D4	C3D8	C4D8
好中球数の平均値	登録番号 12 を含む値	2584.9	2828.0	2777.1	2147.2
	登録番号 12 を除いた値	2083.1	2364.4	2149.7	1751.3

(ii) 血液生化学検査

ナトリウム

治験期間中の各評価日でのナトリウムの平均値の推移を図 2.7.6.2.7-16 に示す。ベースラインでのナトリウムの平均値は 139.5 mEq/l であった。ボルテゾミブ投与後のナトリウムの平均値の範囲は、138.9～143.0 mEq/l であり、各施設の基準値範囲内であった。ナトリウムの平均値の推移に一定の傾向は認められなかった。

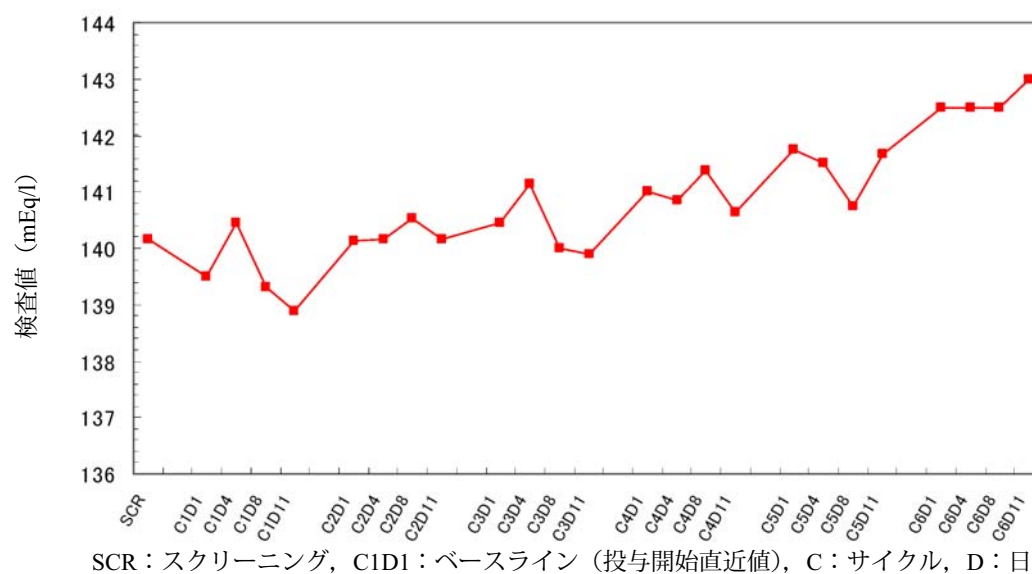


図 2.7.6.2.7-16 ナトリウムの平均値の推移

カリウム

治験期間中の各評価日でのカリウムの平均値の推移を図 2.7.6.2.7-17 に示す。ベースラインでのカリウムの平均値は 4.14 mEq/l であった。ボルテゾミブ投与後のカリウムの平均値の範囲は、4.07～4.40 mEq/l であり、各施設の基準値範囲内であった。カリウムの平均値の推移に一定の傾向は認められなかった。

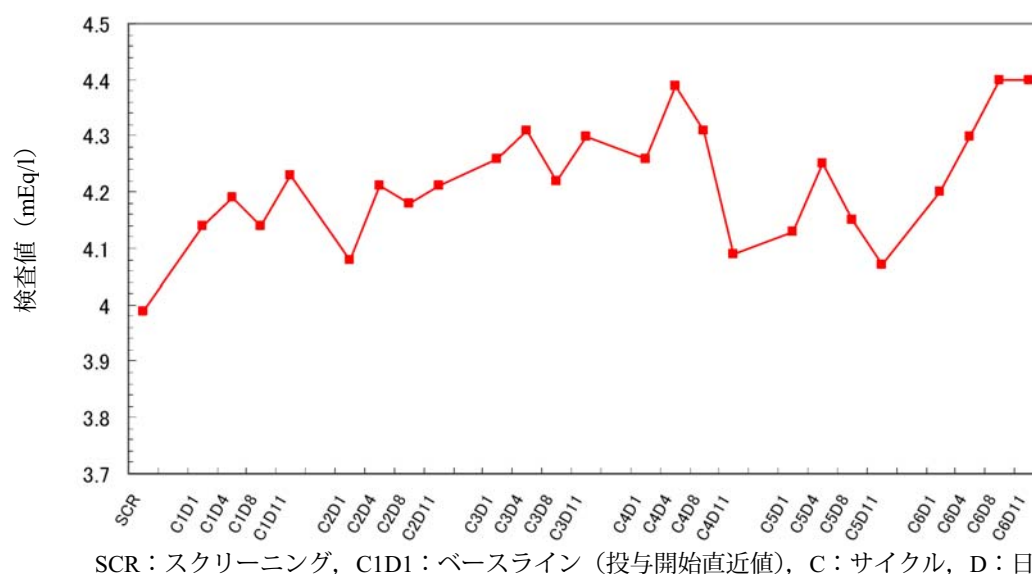


図 2.7.6.2.7-17 カリウムの平均値の推移

クロール

治験期間中の各評価日でのクロールの平均値の推移を図 2.7.6.2.7-18 に示す。ベースラインでのクロールの平均値は 103.7 mEq/l であった。ボルテゾミブ投与後のクロールの平均値の範囲は、102.3～105.1 mEq/l であり、各施設の基準値範囲内であった。クロールの平均値の推移に一定の傾向は認められなかった。

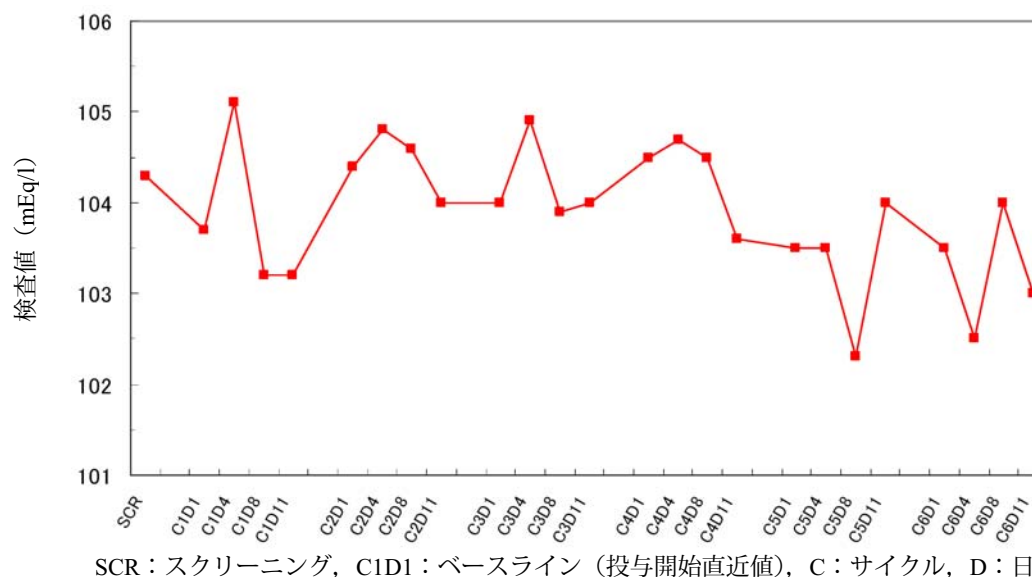


図 2.7.6.2.7-18 クロールの平均値の推移

血糖

治験期間中の各評価日での血糖の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-19 に示す。ベースラインでの血糖の平均値は 97.5 mg/dl であった。ボルテゾミブ投与後の血糖の平均値の範囲は、80.5～112.5 mg/dl であり、サイクル 6 の第 1 日目投与前値 (112.5 mg/dl) のみ各施設の基準値範囲外であった。サイクル 6 での評価可能例は 2 例 (登録番号 05, 06) であり、登録番号 06 の値 (91 mg/dl) は基準値範囲内であった。登録番号 05 の値 (134 mg/dl) は基準値範囲を超えており、有害事象として報告された (Grade 1 の高血糖, ボルテゾミブとの因果関係「可能性小」)。血糖の平均値の推移に一定の傾向は認められなかった。

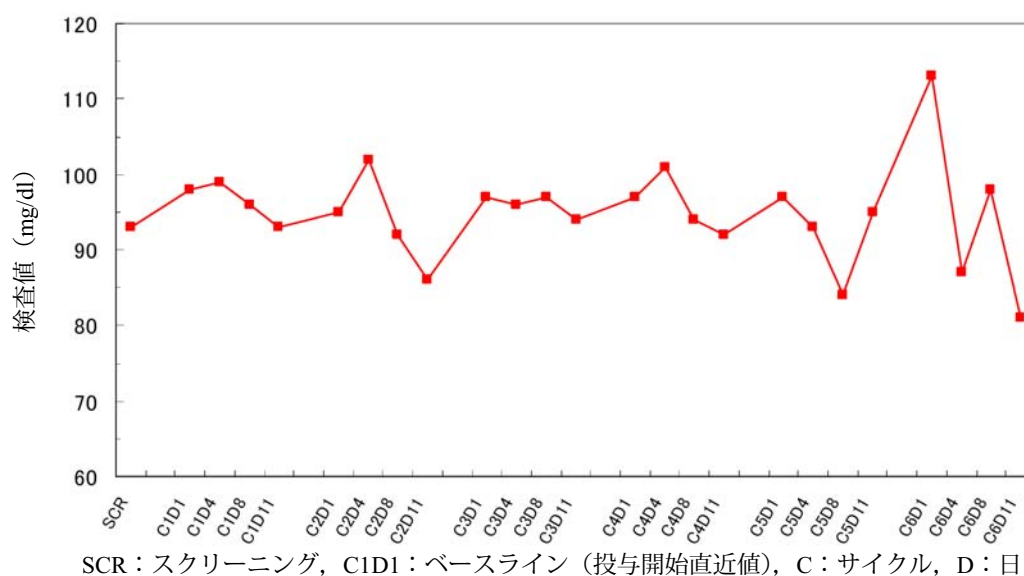


図 2.7.6.2.7-19 血糖の平均値の推移

⑩ バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧

収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-20 に示す。ベースラインでの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ、127.8 mmHg 及び 74.7 mmHg であった。ボルテゾミブ投与後の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の範囲は、116.2～129.5 mmHg 及び 66.5～87.0 mmHg であり、サイクル 6 の第 11 日目投与前を除き正常血圧（収縮期血圧< 130 mmHg, かつ拡張期血圧< 85 mmHg）の範囲内であった。サイクル 6 の第 11 日目投与前の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、127.0 mmHg 及び 87.0 mmHg であり、拡張期血圧のみ正常血圧を超えていた。ボルテゾミブ投与前及び投与 2 時間後の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移に一定の傾向は認められなかった。高血圧又は低血圧の有害事象が発現した症例は認められなかった。

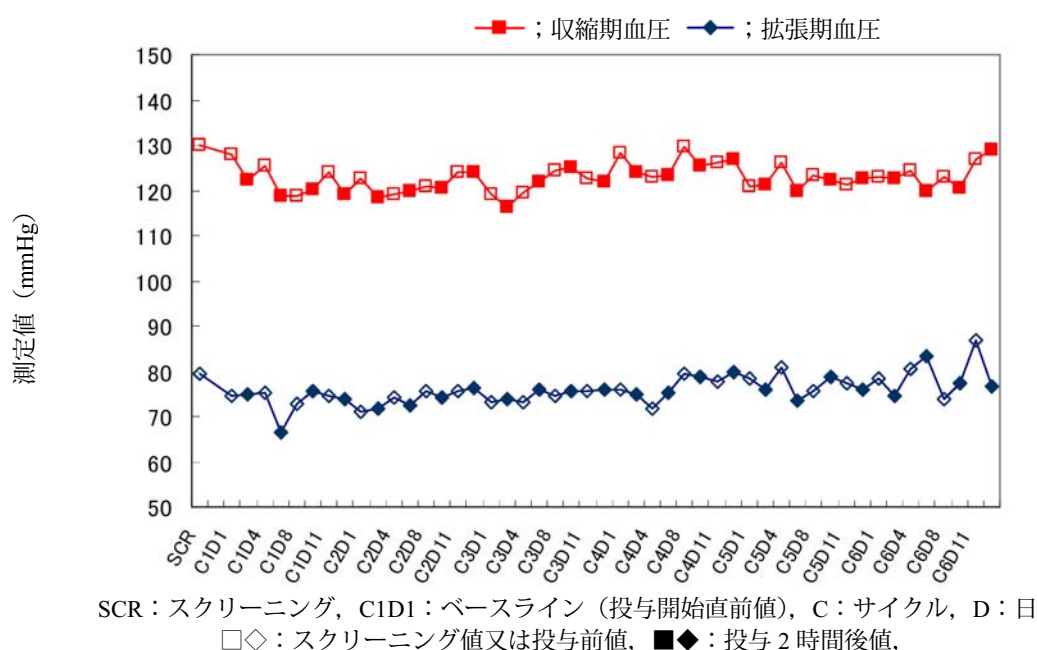


図 2.7.6.2.7-20 収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の推移

脈拍数

脈拍数の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-21 に示す。ベースラインでの脈拍数の平均値は 78.3 /min であり、ボルテゾミブ投与後の平均値の範囲は 65.5～96.0 /min であった。これらの値は、頻脈（成人で 100 /min 以上）又は徐脈（60 /min 以下）に該当する値ではなかった。サイクル 6 より脈拍数の平均値が低下したが、評価可能例数が 2 例となったための影響と考えられ、ボルテゾミブ投与前及び投与 2 時間後の脈拍数の推移に一定の傾向は認められなかった。3 例（登録番号 03, 07 及び 11）で心臓障害 SOC の有害事象が報告されたが、これらの症例のボルテゾミブ投与 2 時間後の脈拍数は頻脈又は徐脈に該当する値ではなかった。

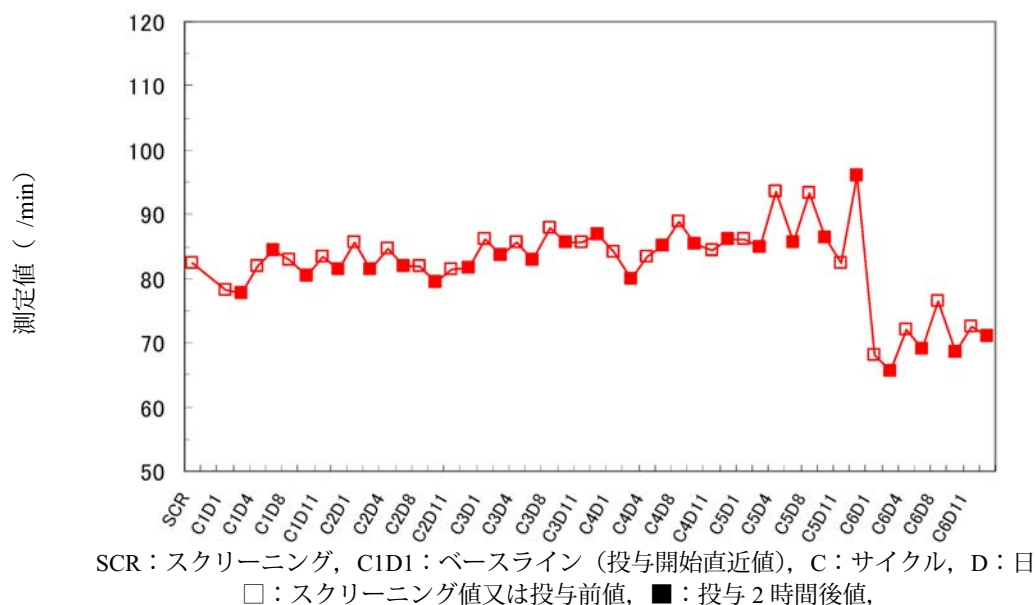


図 2.7.6.2.7-21 脈拍数の平均値の推移

呼吸数

呼吸数の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-22 に示す。ベースラインでの呼吸数の平均値は 17.9 /min であり、ボルテゾミブ投与後の平均値の範囲は 14.0～23.3 /min であった。ボルテゾミブ投与前及び投与 2 時間後の呼吸数の推移に一定の傾向は認められなかった。2 例（登録番号 08, 13）で有害事象として呼吸困難が報告されたが、これらの症例の投与前後で呼吸数に明らかな変化は認められなかった（ボルテゾミブ投与後の呼吸数の範囲、登録番号 08；15～18 /min, 登録番号 13；16～18 /min）。

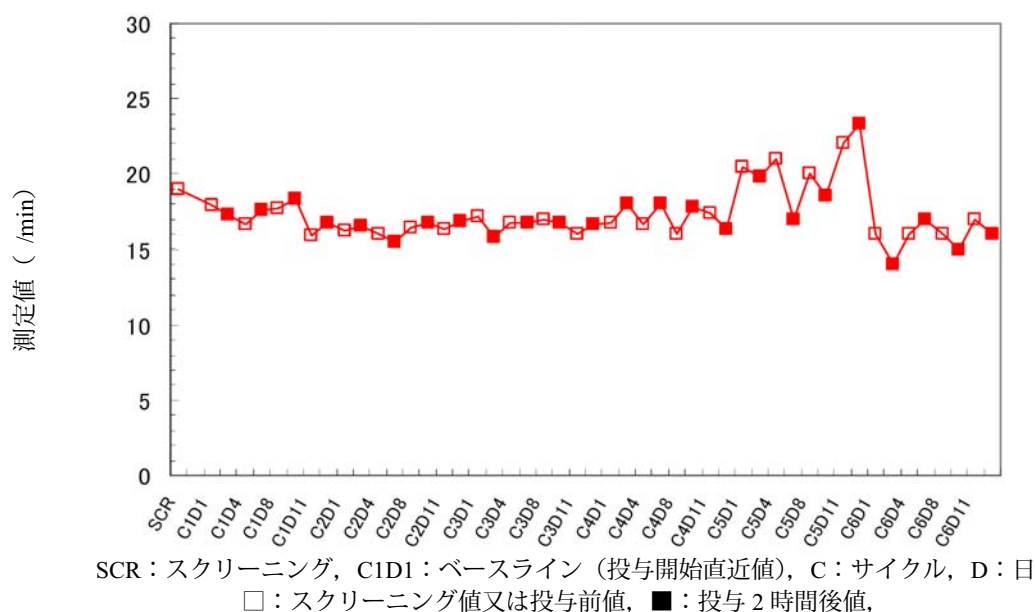


図 2.7.6.2.7-22 呼吸数の平均値の推移

体温

体温の平均値の推移を図 2.7.6.2.7-23 に示す。ベースラインでの体温の平均値は 36.55℃であり、ボルテゾミブ投与後の平均値の範囲は 36.40～37.00℃であった。ボルテゾミブ投与前及び投与 2 時間後の体温の推移に一定の傾向は認められなかった。有害事象「発熱」は 7 例（登録番号 04, 05, 07, 08, 12, 14 及び 16）で報告され、すべてボルテゾミブと関連あり（副作用）と判定された。発熱の重症度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 以上又は重篤と報告された「発熱」はなかった。

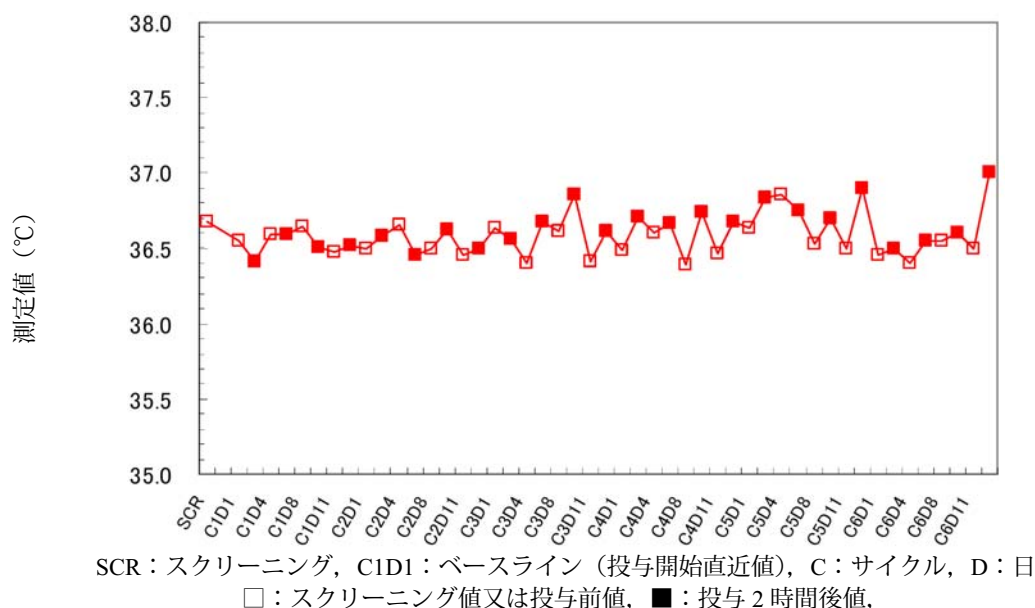


図 2.7.6.2.7-23 体温の平均値の推移

2.7.6.2.7.3 結論

本治験の結論は以下のとおりであった。

- ボルテゾミブを単独で 1 日 1 回，週 2 回，2 週間（1，4，8，11 日目）静脈内投与後，10 日間（12～21 日目）休薬したときの国内推奨用量は 1.3 mg/m² であった。
- DLT 解析対象例 15 例で DLT を発現したのは 5 例であり，サイクル 1 観察終了時点までの DLT は 1.3 mg/m² 投与群の 1 例にのみ認められた。サイクル 2 以降では 1.0 mg/m² 投与群に 3 例，及び 1.3 mg/m² 投与群に 1 例が認められ，0.7 mg/m² 投与群では認められなかった。
- ボルテゾミブを投与した 16 例全例に有害事象が認められ，全例で 1 件以上の有害事象がボルテゾミブと関連あり（副作用）と判定された。
- 本治験で比較的良好に認められた（発現率 ≥ 50%）有害事象は，貧血が 87.5%（14/16 例），リンパ球数減少が 81.3%（13/16 例），白血球数減少が 62.5%（10/16 例），好中球数減少及び悪心が各 56.3%（9/16 例），血小板数減少及び下痢が各 50.0%（8/16 例）であり，血液毒性が主であった。
- Grade 3 以上の有害事象は，87.5%（14/16 例）に認められ，0.7 mg/m² 投与群 66.7%（2/3 例），

1.0 mg/m² 投与群 83.3% (5/6 例) 及び 1.3 mg/m² 投与群 100.0% (7/7 例) であり、高用量ほど発現率が上昇した。

- 重篤な有害事象は 12.5% (2/16 例) で報告され、胸水及び血尿が各 6.3% (1/16 例) であった。
- 治験期間中の死亡例は認められなかったが、投与終了後 1 ヶ月以内 (最終投与後 22 日) の早期死亡例を 1 例に認めた。
- ボルテゾミブを投与した 16 例全例にサイクル 1 で有害事象が認められた。サイクル 1 での重症度が Grade 3 以上の有害事象は 62.5% (10/16 例) に認められ、0.7 mg/m² 投与群 (33.3%) 及び 1.0 mg/m² 投与群 (33.3%) と比較し、1.3 mg/m² 投与群 (100.0%) では高頻度であった。
- 血漿中未変化体濃度推移は、いずれの用量においても速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。
- 反復投与に伴う血漿からの未変化体の消失遅延が見られた。このことに伴い、C₀ 並びに AUC も Day 1 と比較し、Day 11 で高値を示した。
- 用量相関性に関する検討を行った結果、C₀ に関して、用量相関性は認められなかったが、AUC に関しては各試験日において、用量相関性が認められた。
- 薬力学的検討の結果、未変化体は可逆的に、用量の増加並びに反復投与に伴い、血液中 20S プロテアソーム活性を持続的かつ強力に阻害することが明らかとなった。
- 海外臨床試験 (058 試験) における薬物動態学的及び薬力学的検討成績と比較した結果、民族差を示唆する明らかな違いはみられなかった。
- 有効性解析対象例の主治医評価に基づくボルテゾミブの抗腫瘍効果 (最良効果) は、0.7 mg/m² 投与群では 33.3% (1/3 例) が NC, 66.7% (2/3 例) が PD であり、奏効を示した症例は認めなかった。1.0 mg/m² 投与群では PR を 33.3% (2/6 例), MR, NC, PD 及び NE を各 16.7% (1/6 例) に認め、奏効率 (CR+PR) は 33.3% であった。1.3 mg/m² 投与群でボルテゾミブ投与後に 2 回以上の有効性評価が可能であった症例は 2 例のみであり、66.7% (4/6 例) は評価不能であった。評価が行われた 2 例では MR が 1 例、NC が 1 例であった。なお、MR の 1 例では MR 確定時に PR in を認め、ボルテゾミブ投与後に 1 回の有効性評価が行われた 3 例では、2 例に PR in を認めた。