

(5) 安全性

1) 曝露の状況

1.0 mg/m² 群 (28 例) 及び 1.3 mg/m² 群 (26 例) の各サイクルにおける投与状況の要約を表 2.7.6.2.8-18 に、曝露の状況を表 2.7.6.2.8-19 及び表 2.7.6.2.8-20 に示す。

総投与量の平均値は、1.0 mg/m² 群で 48.4 mg (範囲 : 2.1~73.0 mg)、1.3 mg/m² 群で 46.8 mg (範囲 : 10.0~86.3 mg) であった。投与期間の平均値は 1.0 mg/m² 群で 142.6 日 (~5 ヶ月) (範囲 : 1~228 日)、1.3 mg/m² 群で 115.9 日 (~4 ヶ月) (範囲 : 12~172 日) であった。実際に終了したサイクル数に基づく予測総投与量 (平均値) に対して、実際に投与された総投与量 (平均値) の割合は、1.0 mg/m² 群で 92.2%、1.3 mg/m² 群で 81.9% であった。

1.0 mg/m² 群においてボルテゾミブ投与を受けた症例の割合はサイクル 1~8 までの各サイクルでそれぞれ 100%、96%、93%、86%、79%、79%、79% 及び 75% であった。1.3 mg/m² 群でボルテゾミブ投与を受けた症例の割合はサイクル 1~8 までの各サイクルでそれぞれ 100%、96%、92%、77%、65%、62%、46% 及び 46% であった。ボルテゾミブの総投与回数の平均値は、1.0 mg/m² 群で 26.5 回 (範囲 : 1~32 回)、1.3 mg/m² 群で 21.2 回 (範囲 : 4~32 回) であった。両群において各サイクルの平均投与回数は同様であり、1.0 mg/m² 群では 3.7~4.0 回、1.3 mg/m² 群では 3.4~4.0 回であった。

1.0 mg/m² 群 16 例、1.3 mg/m² 群 12 例の計 28 例がデキサメタゾン併用した。本治験におけるデキサメタゾンの総投与量の平均値は、1.0 mg/m² 群で 521.3 mg (範囲 : 180.0~960.0 mg)、1.3 mg/m² 群で 376.7 mg (範囲 : 80.0~640.0 mg) であった。1.0 mg/m² 群のサイクル 1~2、1.3 mg/m² 群のサイクル 1 でデキサメタゾンを投与された症例はなかった。1.0 mg/m² 群のサイクル 3~8 でそれぞれ 5、6、8、10、14 及び 13 例、1.3 mg/m² 群のサイクル 2~8 でそれぞれ 1、3、2、6、7、6 及び 7 例がデキサメタゾンの投与を受けた。1.3 mg/m² 群の 1 例のみサイクル 2 でデキサメタゾン投与を受けた (サイクル 2 の総投与量 : 160 mg)。

1.0 mg/m² 群においてボルテゾミブ投与をサイクル中 1 回以上休薬した症例の割合は、サイクル 1~8 の順に 4%、11%、0%、7%、11%、4%、7% 及び 14% であった。1.3 mg/m² 群においてサイクル中にボルテゾミブ投与を 1 回以上休薬した症例の割合は、サイクル 1~8 の順に 15%、19%、35%、27%、15%、23%、0% 及び 12% であり、1.0 mg/m² より高かった。

1.0 mg/m² 群でボルテゾミブを減量した症例の割合は治験期間を通して上昇し、サイクル 1~8 でそれぞれ 0%、0%、0%、0%、4%、4%、11% 及び 11% であった。1.3 mg/m² 群でボルテゾミブを減量した症例の割合はサイクル 1 の 4% からサイクル 2 で 15% に上昇した後は、ほぼ横ばいに推移した (サイクル 3 : 19%、サイクル 4~8 : 15%)。

1 サイクル中にボルテゾミブの投与を 1 回も受けずに次サイクルから投与を再開した症例はわずかであり、1.3 mg/m² 群のサイクル 5 及びサイクル 6 に各 4% (1/26 例) 認められた。

表 2.7.6.2.8-18 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=54)

投与群 / 症例数 ; n (%)	サイクル							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1.0 mg/m² (n=28)								
サイクル投与例 ^a	28 (100)	27 (96)	26 (93)	24 (86)	22 (79)	22 (79)	22 (79)	21 (75)
サイクル完了例 ^b	27 (96)	25 (89)	26 (93)	24 (86)	21 (75)	21 (75)	21 (75)	20 (71)
1回以上休薬した症例	1 (4)	3 (11)	0	2 (7)	3 (11)	1 (4)	2 (7)	4 (14)
1回以上減量した症例	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)	3 (11)	3 (11)
当該サイクルにおいてボルテゾミブ単独による投与が最後までなった症例	1 (4)	6 (21)	3 (11)	5 (18)	1 (4)	4 (14)	0	8 (29)
デキメタガン併用を開始した症例	0	0	5 (18)	1 (4)	5 (18)	1 (4)	4 (14)	0
サイクル未投与例	0	0	0	0	0	0	0	0
1.3 mg/m² (n=26)								
サイクル投与例 ^a	26 (100)	25 (96)	24 (92)	20 (77)	17 (65)	16 (62)	12 (46)	12 (46)
サイクル完了例 ^b	25 (96)	21 (81)	20 (77)	19 (73)	16 (62)	13 (50)	12 (46)	9 (35)
1回以上休薬した症例	4 (15)	5 (19)	9 (35)	7 (27)	4 (15)	6 (23)	0	3 (12)
1回以上減量した症例	1 (4)	4 (15)	5 (19)	4 (15)	4 (15)	4 (15)	4 (15)	4 (15)
当該サイクルにおいてボルテゾミブ単独による投与が最後までなった症例	2 (8)	3 (12)	3 (12)	6 (23)	2 (8)	4 (15)	1 (4)	5 (19)
デキメタガン併用を開始した症例	0	1 (4)	2 (8)	0	5 (19)	2 (8)	1 (4)	1 (4)
サイクル未投与例	0	0	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0

a : 1回以上ボルテゾミブが投与された症例数

b : 1サイクル4回の投与のうち3回以上投与が行われた場合、サイクル完了とした

表 2.7.6.2.8-19 各サイクルにおける曝露の状況 (1.0 mg/m² 群, N=28)

項目	サイクル								計 ^a
	1	2	3	4	5	6	7	8	
総投与量 (mg/m ²)									
N	28	27	26	24	22	22	22	21	28
平均値 (±SD)	3.9 (0.62)	3.9 (0.62)	4.1 (0.26)	4.0 (0.39)	3.9 (0.69)	4.0 (0.81)	3.8 (0.90)	3.7 (0.91)	26.7 (9.54)
中央値	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	30.5
最小値, 最大値	1.0, 5.2	2.0, 5.2	4.0, 5.2	3.0, 5.2	2.0, 5.2	0.7, 5.2	1.0, 5.2	1.0, 5.2	1.0, 41.6
予測投与量との比率									
N	28	27	26	24	22	22	22	21	28
平均値 (±SD)	95.6 (14.41)	94.2 (14.99)	99.3 (3.8)	97.5 (8.3)	94.9 (15.57)	96.7 (19.03)	93.1 (21.48)	90.3 (22.06)	92.2 (15.96)
中央値	100.0	100.0	100.0	99.8	99.0	100.0	100.0	100.0	95.0
最小値, 最大値	25.0, 107.1	44.3, 107.1	89.5, 107.1	72.9, 107.1	50.0, 127.0	17.9, 127.0	23.4, 128.5	24.1, 130.0	25.0, 114.1
総投与量 (mg)									
N	28	27	26	24	22	22	22	21	28
平均値 (±SD)	7.2 (1.29)	7.0 (1.32)	7.4 (0.89)	7.2 (1.03)	7.0 (1.54)	7.1 (1.61)	6.8 (1.62)	6.6 (1.60)	48.4 (17.46)
中央値	7.5	7.3	7.6	7.3	7.3	7.3	7.0	6.8	53.9
最小値, 最大値	2.1, 9.2	3.5, 9.2	5.2, 9.2	5.2, 9.2	3.2, 10.2	1.5, 10.2	1.9, 10.3	1.8, 10.4	2.1, 73.0
投与期間 (日数)									
N	28	27	26	24	22	22	22	21	28
平均値 (±SD)	10.8 (1.99)	10.5 (2.03)	11.2 (0.82)	10.8 (0.92)	10.6 (1.65)	10.5 (2.13)	10.4 (2.28)	10.4 (2.29)	142.6 (51.0)
中央値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	158.0
最小値, 最大値	1.0, 13.0	4.0, 12.0	11.0, 15.0	8.0, 12.0	4.0, 12.0	1.0, 11.0	1.0, 12.0	1.0, 12.0	1.0, 228.0

a : 計は全サイクルにおける値

表 2.7.6.2.8-20 各サイクルにおける曝露の状況 (1.3 mg/m² 群, N=26)

項目	サイクル								計 ^a
	1	2	3	4	5	6	7	8	
総投与量 (mg/m ²)									
N	26	25	24	20	17	16	12	12	26
平均値 (±SD)	4.9 (0.66)	4.5 (1.26)	4.3 (1.25)	4.5 (0.83)	4.5 (1.04)	4.1 (1.21)	4.7 (0.78)	4.0 (1.45)	26.2 (12.05)
中央値	5.2	5.2	5.2	4.9	5.2	4.6	5.2	4.6	289.6
最小値, 最大値	2.6, 5.2	1.0, 5.2	1.0, 5.2	2.6, 5.2	1.3, 5.2	2.0, 5.2	2.8, 5.2	1.0, 5.2	5.2, 41.6
予測投与量との比率									
N	26	25	24	20	17	16	12	12	26
平均値 (±SD)	93.0 (13.17)	83.5 (23.69)	80.3 (24.20)	84.2 (15.60)	85.1 (19.41)	77.9 (23.01)	88.3 (15.32)	75.9 (27.74)	81.9 (14.85)
中央値	98.4	96.2	95.2	91.7	95.0	85.9	95.9	84.4	86.9
最小値, 最大値	46.2, 102.6	20.5, 102.6	18.2, 102.6	53.8, 102.6	25.0, 101.0	38.5, 101.0	53.8, 101.0	19.2, 101.0	47.2, 101.2
総投与量 (mg)									
N	26	25	24	20	17	16	12	12	26
平均値 (±SD)	8.8 (1.74)	8.0 (2.67)	7.6 (2.50)	8.1 (1.75)	8.0 (2.00)	7.4 (2.21)	8.5 (1.63)	7.3 (2.68)	46.8 (22.66)
中央値	8.9	8.8	8.3	8.4	8.4	8.0	8.6	7.8	49.2
最小値, 最大値	4.1, 12.0	1.6, 12.0	1.8, 10.8	4.2, 10.8	2.6, 10.8	3.4, 10.8	5.6, 10.8	1.7, 10.8	10.0, 86.3
投与期間 (日数)									
N	26	25	24	20	17	16	12	12	26
平均値 (±SD)	10.5 (1.63)	10.0 (3.10)	9.7 (3.10)	9.9 (1.94)	10.1 (2.63)	9.7 (2.52)	10.9 (0.29)	8.9 (3.65)	115.9 (48.9)
中央値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	130.5
最小値, 最大値	4.0, 12.0	1.0, 12.0	1.0, 12.0	4.0, 12.0	1.0, 12.0	4.0, 11.0	10.0, 11.0	1.0, 11.0	12.0, 172.0

a : 計は全サイクルにおける値

2) 有害事象

有害事象は、ボルテゾミブ投与開始から最終来院時又は最終投与後 20 日以内に認められたすべての有害事象、発現日にかかわらず担当医によりボルテゾミブとの因果関係が否定できないと判断された有害事象、並びに、投与開始前から存在した事象でボルテゾミブ投与後に悪化傾向となった事象と定義した。なお、発現した有害事象のボルテゾミブとの因果関係は表 2.7.6.2.8-21 に示した 4 段階で評価し、「可能性小」及び「可能性大」と判断された事象を副作用とした。

表 2.7.6.2.8-21 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	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	

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 (PT) と器官別大分類 (SOC) に変換し、有害事象の重症度は担当医が 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 2.7.6.2.8-22 に示す。54 例全例が治験期間中に 1 件以上有害事象を発現した。Grade3 以上の有害事象を 1 件以上発現した症例は 1.0 mg/m² 群で 71% (20/28 例), 1.3 mg/m² 群で 81% (21/26 例) であった。

表 2.7.6.2.8-22 有害事象の発現状況 (安全性解析対象例, N=54)

項目	投与群	
	1.0 mg/m ² (n=28) n (%)	1.3 mg/m ² (n=26) n (%)
有害事象が 1 件以上発現	28 (100)	26 (100)
ボルテゾミブと因果関係が否定されない有害事象が 1 件以上発現	26 (93)	25 (96)
Grade3 以上の有害事象が 1 件以上発現	20 (71)	21 (81)
Grade4 の有害事象が 1 件以上発現	2 (7)	3 (12)
重篤な有害事象が 1 件以上発現	11 (39)	11 (42)
有害事象による投与中止	3 (11)	10 (38)

② 死亡例

ボルテゾミブ最終投与後 20 日以内の死亡は、1.3 mg/m² 群の 1 例（被験者番号 016-0001）で報告された。本症例は肺炎のため、治験を中止し、ボルテゾミブ最終投与後 20 日目に死亡した。肺炎とボルテゾミブとの因果関係は担当医により「多分なし」と判定された。

ボルテゾミブ最終投与後 20 日を超えてからの死亡は 7 例報告され、7 例中 6 例は多発性骨髄腫の進行による死亡、その他 1 例は治験終了 84 日後に多臓器不全により死亡した症例であった。なお、1 例（被験者番号 014-0001）は、スクリーニング検査後、無作為化及びボルテゾミブ投与開始前に原疾患のため死亡した。

③ 重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.8-23 に示す。治験中又はボルテゾミブ最終投与から 20 日後までに発現した重篤な有害事象の発現率は全体で 41% (22/54 例)、1.0 mg/m² 群で 39% (11/28 例)、1.3 mg/m² 群で 42% (11/26 例) であり、両群の発現率は同程度であった。両群合わせて 4% (2/54 例) 以上で発現した重篤な有害事象は、肺炎が 11% (6/54 例)、発熱が 9% (5/54 例)、末梢性ニューロパシーが 6% (3/54 例)、上気道感染、失神、呼吸困難及び腎不全が各 4% (2/54 例) であった。ボルテゾミブと因果関係が否定されない重篤な有害事象（副作用）の発現率は全体で 24% (13/54 例)、1.0 mg/m² 群で 29% (8/28 例)、1.3 mg/m² 群で 19% (5/26 例) であった。両群合わせて 4% (2/54 例) 以上で発現したボルテゾミブと因果関係が否定されない重篤な有害事象（副作用）は、末梢性ニューロパシーが 6% (3/54 例)、発熱及び呼吸困難が各 4% (2/54 例) であった。ボルテゾミブ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 2.7.6.2.8-24 に示す。ボルテゾミブとの因果関係が否定されない重篤な有害事象（副作用）によりボルテゾミブの投与を中止した症例は、全体で 4 例、1.0 mg/m² 群で 1 例、1.3 mg/m² 群で 3 例であった。

表 2.7.6.2.8-23 重篤な有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=54)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	計 (n=54)	投与群	
		1.0mg/m ² (n=28)	1.3mg/m ² (n=26)
1 件以上発現例数	22 (41)	11 (39)	11 (42)
感染症および寄生虫症	10 (19)	4 (14)	6 (23)
肺炎	6 (11)	0	6 (23)
上気道感染	2 (4)	2 (7)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (2)	1 (4)	0
唾液腺炎	1 (2)	1 (4)	0
敗血症	1 (2)	0	1 (4)
全身障害および投与局所様態	7 (13)	4 (14)	3 (12)
発熱	5 (9)	3 (11)	2 (8)
悪寒	1 (2)	1 (4)	0
胸痛	1 (2)	1 (4)	0
倦怠感	1 (2)	1 (4)	0
疾患進行	1 (2)	0	1 (4)
疲労	1 (2)	1 (4)	0
無力症	1 (2)	1 (4)	0
神経系障害	6 (11)	2 (7)	4 (15)
末梢性ニューロパシー	3 (6)	1 (4)	2 (8)
失神	2 (4)	1 (4)	1 (4)
協調運動異常	1 (2)	0	1 (4)
浮動性めまい	1 (2)	1 (4)	0
血管障害	3 (6)	2 (7)	1 (4)
深部静脈血栓症	1 (2)	1 (4)	0
大動脈瘤	1 (2)	1 (4)	0
低血圧	1 (2)	0	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4)	0	2 (8)
関節痛	1 (2)	0	1 (4)
筋痛	1 (2)	0	1 (4)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (4)	1 (4)	1 (4)
呼吸困難	2 (4)	1 (4)	1 (4)
胸水	1 (2)	0	1 (4)
無気肺	1 (2)	0	1 (4)
腎および尿路障害	2 (4)	1 (4)	1 (4)
腎不全	2 (4)	1 (4)	1 (4)
代謝および栄養障害	2 (4)	1 (4)	1 (4)
脱水	1 (2)	0	1 (4)
低血糖症	1 (2)	1 (4)	0
胃腸障害	1 (2)	0	1 (4)
大腸穿孔	1 (2)	0	1 (4)
血液およびリンパ系障害	1 (2)	0	1 (4)
血小板減少症	1 (2)	0	1 (4)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (2)	1 (4)	0
関節脱臼	1 (2)	1 (4)	0
偶発的過量投与	1 (2)	1 (4)	0
大腿骨骨折	1 (2)	1 (4)	0

表 2.7.6.2.8-24 ボルテゾミブ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=54）

投与群 (mg/m ²)	被験者 番号	重篤な有害事象 (MedDRA/J v8.0 PT)	発現時期 (Cycle/Day)	Grade ^b	因果関係	ボルテゾミブ ^a の処置	転帰
1.0	03-0002	浮動性めまい	C4 / D12	3	可能性小	継続	回復
	06-0011	低血糖症	C3 / D12	2	可能性小	継続	回復
	09-0003	疲労	+6 ^a	2	可能性小	—	回復
		発熱	+6 ^a	2	可能性小	—	回復
	09-0005	深部静脈血栓症	C6 / D9	3	可能性小	継続	回復
	11-0001	帯状疱疹	C2 / D5	3	可能性小	休薬	回復
	11-0004	発熱	C5 / D18	2	可能性小	継続	回復
		胸痛	+2 ^a	2	可能性小	休薬	回復
	14-0004	呼吸困難	C1 / D1	3	可能性小	休薬	死亡 ^c
	17-0002	末梢性ニューロパシー	+4 ^a	4	可能性大	中止	継続 ^d
1.3	02-0008	脱水	+3 ^a	2	可能性小	休薬	回復
	04-0002	筋痛	C2 / D1	3	可能性小	休薬, 減量, 中止	回復
		末梢性ニューロパシー	+21 ^a	3	可能性小	中止	継続
	11-0003	末梢性ニューロパシー	C2 / D4	3	可能性小	中止	継続
		無気肺	C1 / D11	2	可能性小	休薬	回復
		呼吸困難	C1 / D11	2	可能性小	休薬	回復
	11-0008	胸水	C1 / D11	2	可能性小	休薬	回復
		肺炎	C1 / D11	2	可能性小	休薬	回復
	11-0008	関節痛	C3 / D18	2	可能性大	休薬	回復
	14-0002	血小板減少症	C1 / D5	4	可能性小	休薬	回復
		協調運動異常	C5 / D12	3	可能性小	中止	回復

a : 最終投与日からの日数

b : Grade1=軽度, Grade2=中等度, Grade3=高度, Grade4=生命を脅かす又は活動不能

c : 死亡時まで継続していた（死亡に関する因果関係は「関連なし」）

d : 最終追跡時に改善を確認

④ Grade3 又は Grade4 の有害事象

Grade3 以上の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.8-25 に示す。Grade3 以上の有害事象の発現率は、全体で 76% (41/54 例), 1.0 mg/m² 群で 71% (20/28 例), 1.3 mg/m² 群で 81% (21/26 例) であった。比較的高頻度に発現した Grade3 以上の有害事象は、血小板減少症が 24% (13/54 例), 好中球減少症が 17% (9/54 例), 末梢性ニューロパシー及びリンパ球減少症が各 11% (6/54 例), 貧血, 低ナトリウム血症及び四肢痛が各 9% (5/54 例) であった。

表 2.7.6.2.8-25 Grade3 以上の有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=54)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	計 (n=54)	投与群	
		1.0mg/m ² (n=28)	1.3mg/m ² (n=26)
1 件以上発現例数	41 (76)	20 (71)	21 (81)
血液およびリンパ系障害	24 (44)	12 (43)	12 (46)
血小板減少症	13 (24)	8 (29)	5 (19)
好中球減少症	9 (17)	3 (11)	6 (23)
リンパ球減少症	6 (11)	3 (11)	3 (12)
貧血	5 (9)	2 (7)	3 (12)
白血球減少症	2 (4)	1 (4)	1 (4)
全身障害および投与局所様態	12 (22)	6 (21)	6 (23)
疲労	4 (7)	2 (7)	2 (8)
無力症	4 (7)	1 (4)	3 (12)
悪寒	2 (4)	2 (7)	0
発熱	2 (4)	1 (4)	1 (4)
疾患進行	1 (2)	0	1 (4)
末梢性浮腫	1 (2)	1 (4)	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (20)	6 (21)	5 (19)
四肢痛	5 (9)	3 (11)	2 (8)
関節痛	3 (6)	1 (4)	2 (8)
筋痛	3 (6)	1 (4)	2 (8)
筋痙縮	1 (2)	1 (4)	0
頸部痛	1 (2)	0	1 (4)
肩部痛	1 (2)	1 (4)	0
背部痛	1 (2)	1 (4)	0
神経系障害	10 (19)	3 (11)	7 (27)
末梢性ニューロパシー	6 (11)	2 (7)	4 (15)
失神	2 (4)	1 (4)	1 (4)
頭痛	2 (4)	0	2 (8)
感覚減退	1 (2)	0	1 (4)
協調運動異常	1 (2)	0	1 (4)
坐骨神経痛	1 (2)	0	1 (4)
浮動性めまい	1 (2)	1 (4)	0
嗜眠	1 (2)	1 (4)	0
感染症および寄生虫症	7 (13)	3 (11)	4 (15)
肺炎	4 (7)	0	4 (15)
上気道感染	2 (4)	2 (7)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (2)	1 (4)	0
代謝および栄養障害	7 (13)	4 (14)	3 (12)
低ナトリウム血症	5 (9)	3 (11)	2 (8)
高カルシウム血症	1 (2)	0	1 (4)
高血糖	1 (2)	1 (4)	0
胃腸障害	4 (7)	0	4 (15)
下痢	2 (4)	0	2 (8)
悪心	1 (2)	0	1 (4)
大腸穿孔	1 (2)	0	1 (4)
血管障害	3 (6)	2 (7)	1 (4)
深部静脈血栓症	1 (2)	1 (4)	0
大動脈瘤	1 (2)	1 (4)	0
低血圧	1 (2)	0	1 (4)

MedDRA/J v8.0 器官分類 (SOC) 基本語 (PT)	計 (n=54)	投与群	
		1.0mg/m ² (n=28)	1.3mg/m ² (n=26)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (6)	2 (7)	1 (4)
呼吸困難	2 (4)	2 (7)	0
鼻漏	1 (2)	0	1 (4)
腎および尿路障害	2 (4)	1 (4)	1 (4)
腎不全	2 (4)	1 (4)	1 (4)
精神障害	2 (4)	1 (4)	1 (4)
不眠症	2 (4)	1 (4)	1 (4)
うつ病	1 (2)	1 (4)	0
不安	1 (2)	1 (4)	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (2)	1 (4)	0
関節脱臼	1 (2)	1 (4)	0
偶発的過量投与	1 (2)	1 (4)	0
大腿骨骨折	1 (2)	1 (4)	0
裂傷	1 (2)	1 (4)	0

Grade4 の有害事象の一覧を表 2.7.6.2.8-26 に示す。Grade4 の有害事象の発現率は全体で 9% (5/54 例) であった。Grade4 の副作用は末梢性ニューロパシー及び血小板減少症が各 2% (1/54 例) であった。Grade4 の末梢性ニューロパシーを発現した症例は、ベースライン時に Grade3 の末梢性ニューロパシーの症状を有していた。

表 2.7.6.2.8-26 Grade4 の有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N=54)

投与群 (mg/m ²)	被験者 番号	Grade4 の有害事象 (MedDRA/J v8.0 PT)	発現時期 (Cycle / Day)	重篤度	因果関係	ボルテゾミブ の処置	転帰
1.0	14-0006	大動脈瘤	C4 / D18	重篤	多分なし	休薬	回復
	17-0002	末梢性ニューロパシー	+4 ^a	重篤	可能性大	中止	継続 ^b
1.3	06-0008	大腸穿孔	+15 ^a	重篤	多分なし	—	回復
	11-0005	高カルシウム血症	+4 ^a	非重篤	多分なし	—	回復
	14-0002	血小板減少症	C1 / D5	重篤	可能性小	休薬	回復

a : 最終投与日からの日数

b : 最終追跡時に改善を確認

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 2.7.6.2.8-27 に示す。有害事象によりボルテゾミブの投与を中止した症例の割合は全体で 24% (13/54 例), 1.0 mg/m²群で 11% (3/28 例), 1.3 mg/m²群で 38% (10/26 例) であった。ボルテゾミブと因果関係が否定されない有害事象 (副作用) により投与を中止した症例の割合は, 1.0 mg/m²群で 7% (2/28 例), 1.3 mg/m²群で 23% (6/26 例) であった。投与中止を要した主な有害事象は, 末梢性ニューロパシーが 9% (5/54 例) 及び肺炎が 4% (2/54 例) であった。有害事象により投与を中止した 13 例中 9 例は, ボルテゾミブ単独投与により CR 又は PR が得られなかった症例であった。

表 2.7.6.2.8-27 投与中止を要する有害事象の一覧 (安全性解析対象例, N = 54)

投与群 (mg/m ²)	被験者 番号	有害事象 (MedDRA/J v8.0 PT)	発現時期 (Cycle / Day)	Grade ^b	重篤度	因果関係	転帰
1.0	02-0001	上室性頻脈	不明	2	非重篤	可能性大	回復
		心室性期外収縮	C1 / D22	1	非重篤	可能性小	継続
	14-0004	腎不全	C1 / D1	3	重篤	関連なし	死亡 ^c
1.3	17-0002	末梢性ニューロパシー	+4 ^a	4	重篤	可能性大	継続 ^d
	01-0002	発熱	+6 ^a	3	重篤	多分なし	回復
		02-0009	血小板減少症	C1 / D8	3	非重篤	可能性小
	03-0001	貧血	+10 ^a	3	非重篤	可能性小	回復
		疾患進行	C2 / D6	3	重篤	関連なし	回復
	03-0005	腎不全	C3 / D1	3	重篤	関連なし	継続
		肺炎	+1 ^a	3	重篤	多分なし	回復
	04-0002	筋痛	C2 / D1	3	重篤	可能性小	回復
		末梢性ニューロパシー	+21 ^a	3	重篤	可能性小	持続 ^d
	06-0008	四肢痛	+1 ^a	3	非重篤	可能性小	持続
	11-0003	末梢性ニューロパシー	C2 / D4	3	重篤	可能性小	持続
	14-0002	末梢性ニューロパシー	C5 / D11	3	非重篤	可能性小	回復
		無力症	C5 / D11	3	非重篤	可能性小	回復
		協調運動異常	C5 / D12	3	重篤	可能性小	回復
	14-0005	末梢性ニューロパシー	+29 ^a	2	非重篤	可能性大	継続
16-0001	肺炎	+3 ^a	2	重篤	多分なし	死亡 ^e	

a : 最終投与日からの日数

b : Grade1=軽度, Grade2=中等度, Grade3=高度, Grade4=生命を脅かす又は活動不能

c : 腎不全及び疾患進行により死亡

d : 最終追跡時に改善を確認

e : 死亡時まで継続していた

⑥ 用量調整を要する有害事象

有害事象によりボルテゾミブ投与を1回以上休止した症例の割合は、全体で52% (28/54例)、1.0 mg/m²群で39% (11/28例)、1.3 mg/m²群で65% (17/26例)であり、1.3 mg/m²で高かった。投与休止を要した主な有害事象は、血小板減少症及び肺炎が各9% (5/54例)、発熱が7% (4/54例)、末梢性ニューロパシー、呼吸困難及び帯状疱疹が各6% (3/54例)であった。

重篤な有害事象により投与を休止した症例の割合は全体で22% (12/54例)、1.0 mg/m²群で18% (5/28例)、1.3 mg/m²群で27% (7/26例)であった。投与休止を要する重篤な有害事象で主なものは、肺炎が7% (4/54例)、呼吸困難が4% (2/54例)であった。

初めて投与を休止した症例は、サイクル1~4で各5例、サイクル5及び6で各3例、サイクル7及び8で各1例であった。

有害事象によりボルテゾミブを減量した症例の割合は、全体で22% (12/54例)、1.0 mg/m²群で11% (3/28例)、1.3 mg/m²群で35% (9/26例)であった。これら12例のうち、1段階減量した症例は10例、2段階 (すなわち、1.3 mg/m²から1.0 mg/m²、1.0 mg/m²から0.7 mg/m²) 減量した症例は2例であった。0.7 mg/m²以下に減量した症例はなかった。減量を要した主な有害事象は、末梢性ニューロパシーが11% (6/54例)、疲労、関節痛及び筋痛が各4% (2/54例)であった。1.3 mg/m²

群の1例は、重篤な有害事象（筋痛）のため減量した。

初めて減量した症例は、サイクル1で1例、サイクル2で2例、サイクル3で3例、サイクル4で1例、サイクル5で2例、サイクル7で3例であった。

⑦ 個々の有害事象の発現状況

全体又は各投与群で10%以上の頻度で発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.2.8-28 に示す。また、全有害事象一覧を 2.7.6.2.8.4 に示す。高頻度（ $\geq 30\%$ ）に認められた有害事象は、疲労（70%、38/54例）、悪心（54%、29/54例）、下痢（44%、24/54例）、発熱（41%、22/54例）、便秘（37%、20/54例）、末梢性ニューロパシー（37%、20/54例）、不眠症（35%、19/54例）、四肢痛（31%、17/54例）、頭痛（31%、17/54例）、血小板減少症（30%、16/54例）、上気道感染（30%、16/54例）及び無力症（30%、16/54例）であった。

表 2.7.6.2.8-28 全体又は各投与群で10%以上に認めた比較的頻度の高い有害事象の一覧
(安全性解析対象例, N = 54)

MedDRA/J v8.0 基本語 (PT)	計 (n=54)	投与群	
		1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=26)
1件以上発現例数	54 (100)	28 (100)	26 (100)
疲労	38 (70)	19 (68)	19 (73)
悪心	29 (54)	13 (46)	16 (62)
下痢	24 (44)	7 (25)	17 (65)
発熱	22 (41)	9 (32)	13 (50)
便秘	20 (37)	9 (32)	11 (42)
末梢性ニューロパシー	20 (37)	5 (18)	15 (58)
不眠症	19 (35)	11 (39)	8 (31)
四肢痛	17 (31)	7 (25)	10 (38)
頭痛	17 (31)	8 (29)	9 (35)
血小板減少症	16 (30)	9 (32)	7 (27)
上気道感染	16 (30)	9 (32)	7 (27)
無力症	16 (30)	7 (25)	9 (35)
関節痛	15 (28)	10 (36)	5 (19)
浮動性めまい	15 (28)	6 (21)	9 (35)
うつ病	14 (26)	6 (21)	8 (31)
嘔吐	14 (26)	4 (14)	10 (38)
咳嗽	13 (24)	5 (18)	8 (31)
貧血	13 (24)	7 (25)	6 (23)
不安	13 (24)	4 (14)	9 (35)
呼吸困難	12 (22)	7 (25)	5 (19)
骨痛	12 (22)	7 (25)	5 (19)
背部痛	11 (20)	7 (25)	4 (15)
発疹	11 (20)	6 (21)	5 (19)
末梢性浮腫	11 (20)	9 (32)	2 (8)
好中球減少症	10 (19)	3 (11)	7 (27)
感覚減退	9 (17)	4 (14)	5 (19)

MedDRA/J v8.0 基本語 (PT)	計 (n=54)	投与群	
		1.0 mg/m ² (n=28)	1.3 mg/m ² (n=26)
筋痛	9 (17)	2 (7)	7 (27)
筋痙縮	9 (17)	4 (14)	5 (19)
倦怠感	9 (17)	5 (18)	4 (15)
霧視	9 (17)	2 (7)	7 (27)
紅斑	8 (15)	2 (7)	6 (23)
消化不良	8 (15)	2 (7)	6 (23)
食欲不振	8 (15)	3 (11)	5 (19)
帯状疱疹	8 (15)	3 (11)	5 (19)
喘鳴音	8 (15)	4 (14)	4 (15)
リンパ球減少症	7 (13)	3 (11)	4 (15)
悪寒	7 (13)	4 (14)	3 (12)
錯感覚	7 (13)	2 (7)	5 (19)
肺炎	7 (13)	1 (4)	6 (23)
そう痒症	6 (11)	2 (7)	4 (15)
肩部痛	6 (11)	4 (14)	2 (8)
寝汗	6 (11)	0	6 (23)
低ナトリウム血症	6 (11)	3 (11)	3 (12)
尿路感染	6 (11)	4 (14)	2 (8)
鼻漏	6 (11)	2 (7)	4 (15)
腹痛	6 (11)	2 (7)	4 (15)
味覚異常	6 (11)	2 (7)	4 (15)
疼痛	6 (11)	5 (18)	1 (4)

有害事象で投与群間の比較を行った。1.3 mg/m²群で1.0 mg/m²群より発現率が20%を超えて高かった有害事象は、下痢 [1.3 mg/m²群 (65%), 1.0 mg/m²群 (25%)], 末梢性ニューロパシー [1.3 mg/m²群 (58%), 1.0 mg/m²群 (18%)], 嘔吐 [1.3 mg/m²群 (38%), 1.0 mg/m²群 (14%)], 不安 [1.3 mg/m²群 (35%), 1.0 mg/m²群 (14%)], 寝汗 [1.3 mg/m²群 (23%), 1.0 mg/m²群 (0%)] であった。1.0 mg/m²群で1.3 mg/m²群より発現率が20%を超えて高かった有害事象は、末梢性浮腫 [1.3 mg/m²群 (8%), 1.0 mg/m²群 (32%)] であった。

⑧ 20S プロテアソーム活性阻害率と有害事象

20S プロテアソーム活性阻害率と有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.8-29 に示す。1.3 mg/m²群の安全性評価対象集団 26 例のうち 11 例で 20S プロテアソーム活性阻害率のデータが得られた。この 11 例のなかで、サイクル 1 の第 1 日目終了後の 20S プロテアソーム活性の最大阻害率が 60%未満の症例は 3 例、60%以上 80%未満の症例は 4 例、80%以上の症例は 4 例であった。

Grade3 以上の有害事象、重篤な有害事象、中止を要した有害事象のいずれについても、20S プロテアソーム活性阻害率の上昇に伴う発現率の上昇は認められなかったが、検討した症例数が少数であることから、得られたデータの解釈には限界があった。

表 2.7.6.2.8-29 1.3 mg/m² 群における 20S プロテアソーム活性阻害率と有害事象の発現状況 (N=11)

有害事象の区分	20S プロテアソーム活性阻害率 (%) の最大値		
	<60 (n=3)	60 ~ <80 (n=4)	≥80 (n=4)
Grade3 以上の有害事象			
n (%)	3 (100)	2 (50)	3 (75)
90%信頼区間	37, 100	10, 90	25, 99
重篤な有害事象			
n (%)	1 (33)	1 (25)	3 (75)
90%信頼区間	2, 86	1, 75	25, 99
有害事象による投与中止			
n (%)	0	2 (50)	2 (50)
90%信頼区間	0, 63	10, 90	10, 90

⑨ 臨床検査値

(i) 血液学的検査

血小板数

血小板数の平均値の推移を図 2.7.6.2.8-8 に示す。ベースラインの血小板数の平均値は、両群ともに正常範囲内 (140×10⁹/L~440×10⁹/L) であり、1.0 mg/m² 群で 166.64×10⁹/L, 1.3 mg/m² 群で 208.04×10⁹/L であった。また、最終サイクルの投与開始前 (サイクル 8 の第 1 日目) の血小板数の平均値は、1.0 mg/m² 群で 195.62×10⁹/L, 1.3 mg/m² 群で 278.33×10⁹/L であった。

血小板数の平均値は第 1 日目からボルテゾミブの投与日 (4, 8 及び 11 日目) 毎に減少する傾向が両群で認められた。また、次サイクルの投与開始前 (1 日目) までに血小板数の平均値は回復する傾向が認められ、両群の全サイクルを通して最低値 (nadir) は一定であった。

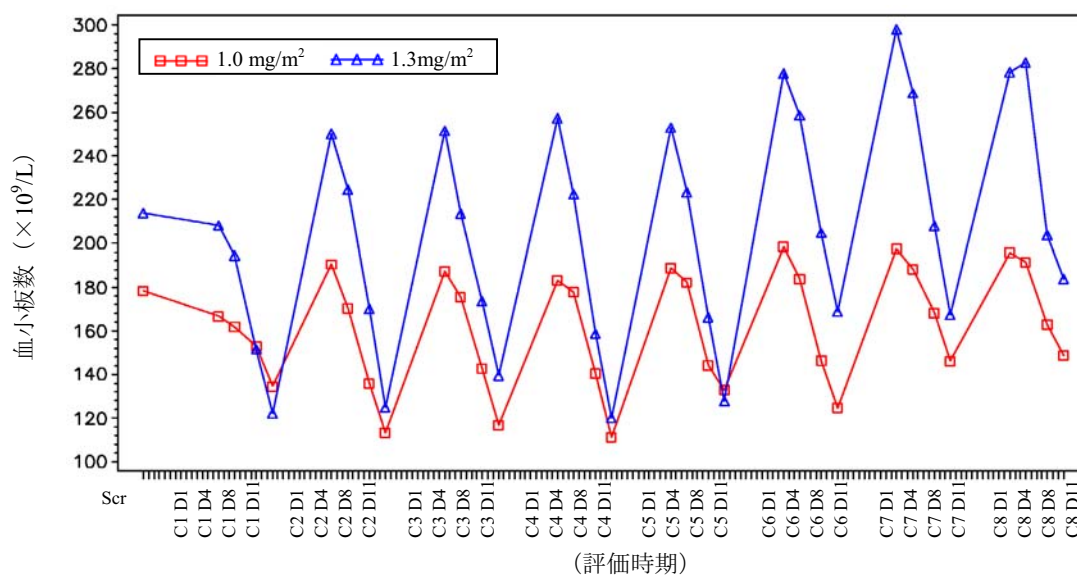


図 2.7.6.2.8-8 血小板数の平均値の推移 (全投与例数, N=54)

ヘモグロビン

ヘモグロビンの平均値の推移を図 2.7.6.2.8-9 に示す。ベースラインのヘモグロビンの平均値は両群で正常範囲（男性：138～172 g/L，女性：121～151 g/L）を下回り，1.0 mg/m²群で 111.89 g/L，1.3 mg/m²群で 113.52 g/L であった。1.0 mg/m²群ではサイクル 8 の第 11 日目に最高値（122.54 g/L）を示し，1.3 mg/m²群ではサイクル 8 の第 8 日目に最高値（126.44 g/L）を示した。

各サイクル内のヘモグロビンの変化（サイクル前ベースラインとの比較）に関して明らかな傾向は認められなかったが，ヘモグロビンの平均値がほぼ全治験期間を通して徐々に増加した。

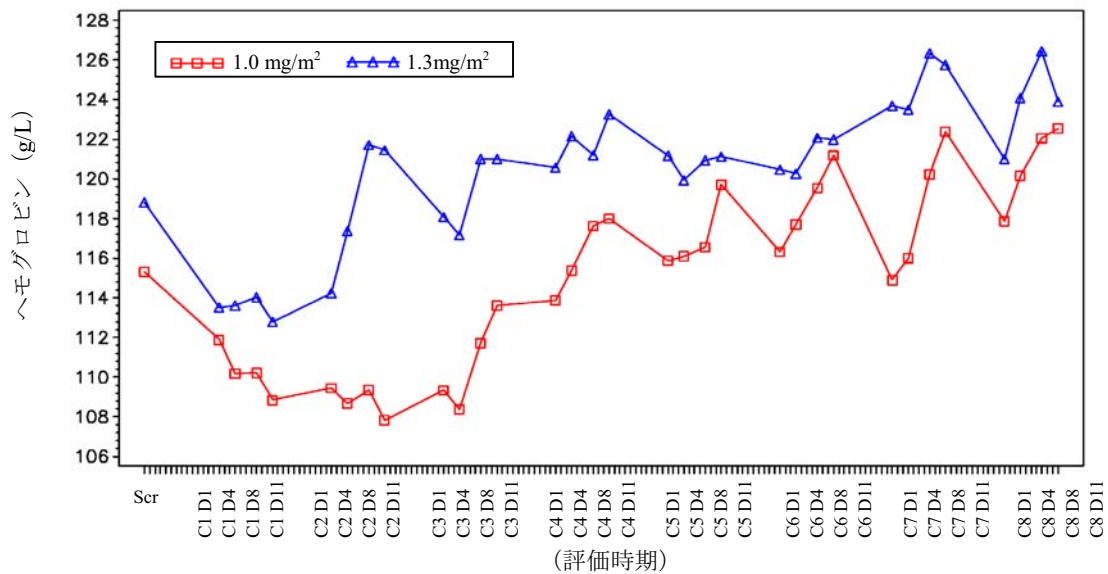


図 2.7.6.2.8-9 ヘモグロビンの平均値の推移（全投与例，N=54）

白血球数及び白血球分画

白血球数の平均値の推移を図 2.7.6.2.8-10 に示す。ベースラインの白血球数の平均値は，1.0 mg/m²群で 5.08×10⁹/L，1.3 mg/m²群で 5.46×10⁹/L，また，治験期間中の全評価時点で正常範囲内（3.8×10⁹/L～9.8×10⁹/L）であった。

両群のベースラインからの白血球数の平均値の変化に関して，各サイクル内又は全サイクルを通して明らかな傾向は認められなかった。

好中球数の平均値の推移を図 2.7.6.2.8-11 に示す。ベースラインの好中球数の平均値は，1.0 mg/m²群で 3.16×10⁹/L，1.3 mg/m²群で 3.42×10⁹/L，また，治験期間中の全評価時点で正常範囲内（2.00×10⁹/L～7.50×10⁹/L）であった。

両群のベースラインからの好中球数の平均値の変化に関して，各サイクル内において減少し，休業期間で回復する傾向が認められた。また，全サイクルを通して好中球数の平均値が増加する傾向が認められ，最終評価時点での好中球数の平均値は，1.0 mg/m²群で 5.25×10⁹/L，1.3 mg/m²群で 5.02×10⁹/L であった。

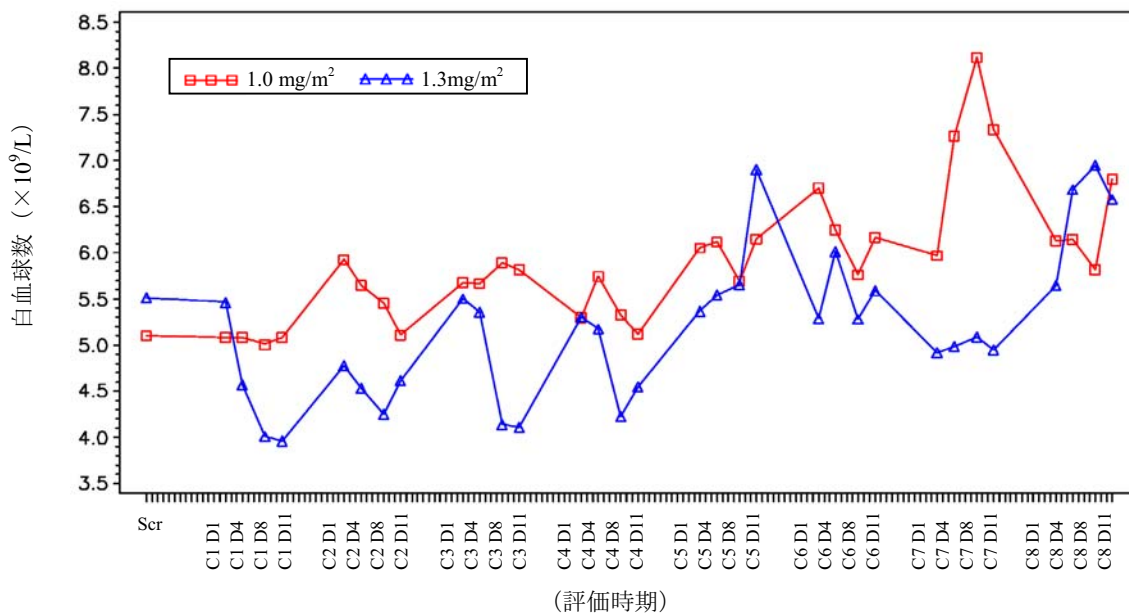


図 2.7.6.2.8-10 白血球数の平均値の推移 (全投与例, N=54)

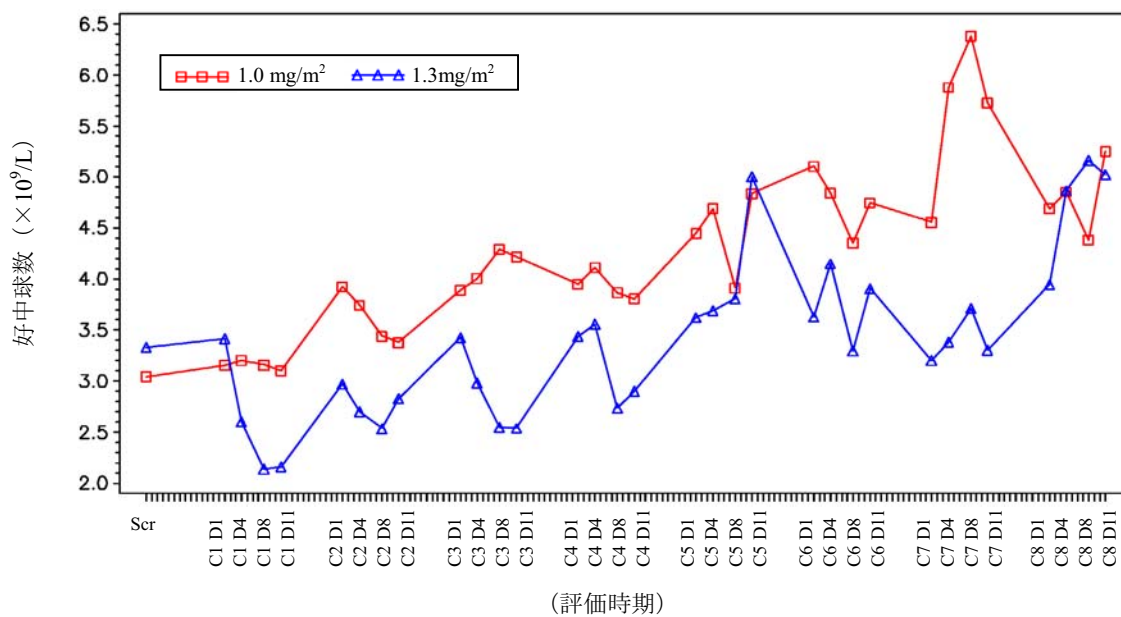


図 2.7.6.2.8-11 好中球数の平均値の推移 (全投与例, N=54)

(ii) 血液生化学検査

電解質

ナトリウム、カリウム及びクロールの平均値の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.8-12, 図 2.7.6.2.8-13, 図 2.7.6.2.8-14 示す。

ナトリウム (正常範囲 : 135~145 mmol/L), カリウム (正常範囲 : 3.3~4.9 mmol/L) 及びクロ

ール（正常範囲：97～110 mmol/L）の平均値はベースライン及び治験期間中の全評価時点で正常範囲内であった。両群においてナトリウム、カリウム及びクロールの平均値の推移に関してサイクル中及び全サイクルを通しての明らかな傾向は認められなかった。

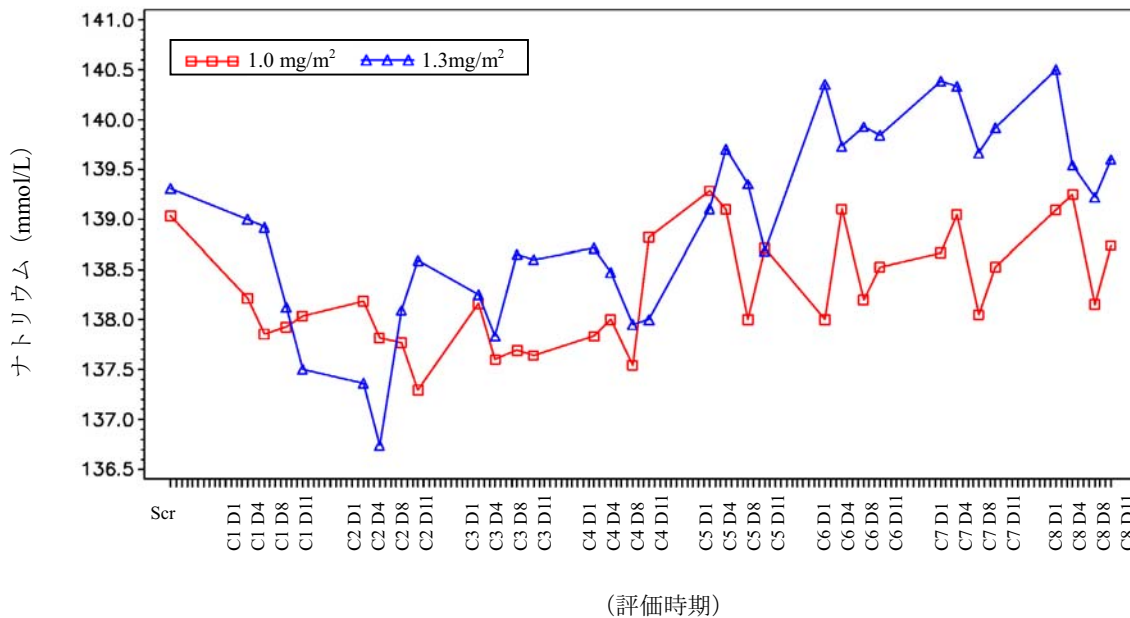


図 2.7.6.2.8-12 ナトリウムの平均値の推移 (全投与例, N=54)

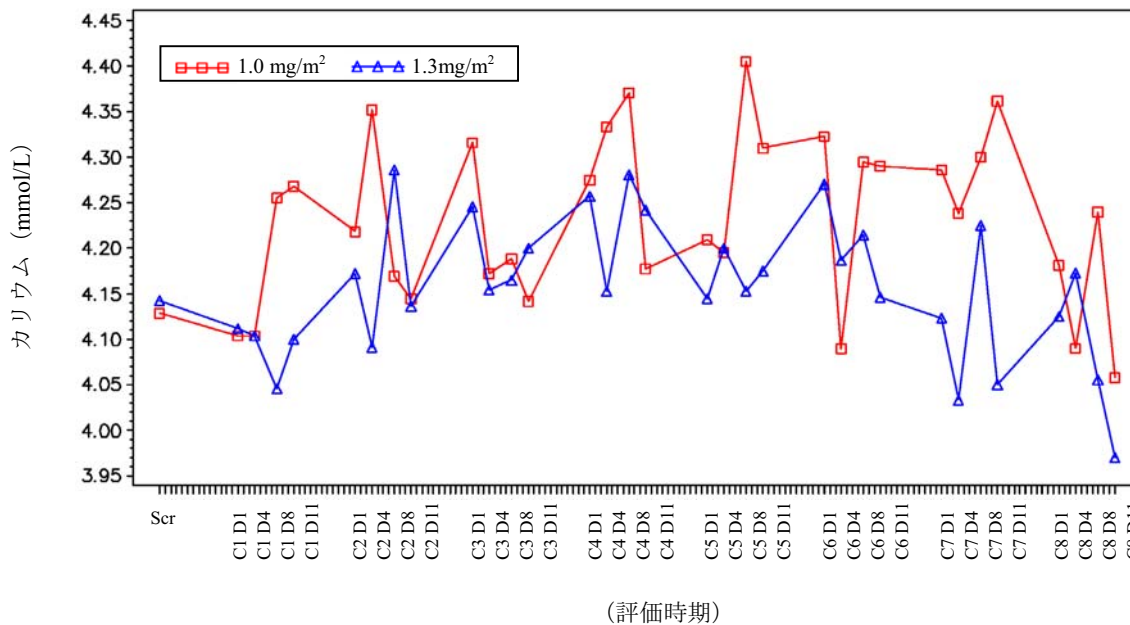


図 2.7.6.2.8-13 カリウムの平均値の推移 (全投与例, N=54)

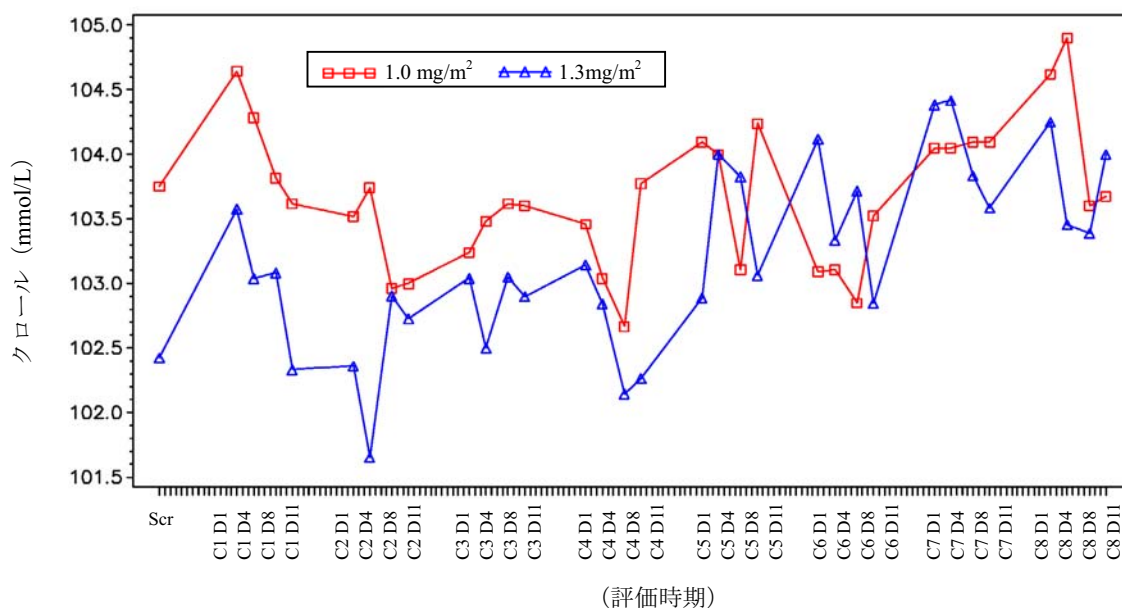


図 2.7.6.2.8-14 クロールの平均値の推移 (全投与例, N=54)

⑩ バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

(i) 血圧, 体温, 脈拍数及び呼吸数

スクリーニング, サイクル 1 の 1 日目の投与前及び投与後の各評価時点における収縮期血圧の平均値の範囲は 120~140 mmHg, 拡張期血圧の平均値の範囲は 64~79 mmHg であった。ベースラインから各評価時点までの収縮期血圧又は拡張期血圧の平均値の変化に関して, 用量群内又は用量群間に明らかな傾向は認められなかった。

有害事象として報告された低血圧は 1.0 mg/m² 群で 1 例, 1.3 mg/m² 群で 2 例であり, 1.3 mg/m² 群の 1 例 (被験者番号 01-0002) が副作用と判定された。Grade 3 の低血圧は 1.3 mg/m² 群の 1 例で認められ, その他 2 例は Grade 1 又は 2 であった。

体温のスクリーニング時, サイクル 1 の 1 日目の投与前及び投与後の全評価時点の平均値の範囲は 36.2~36.8°C であった。ベースラインから各評価時点までの平均体温の変化に関して用量群内又は用量群間に明らかな傾向は認められなかった。

有害事象として報告された発熱の発現率は全体で 41% (22/54 例), 1.0 mg/m² 群で 32% (9/28 例), 1.3 mg/m² 群で 50% (13/26 例) であった。副作用と判定された発熱は, 全体で 20% (11/54 例), 1.0 mg/m² 群で 11% (3/28 例), 1.3 mg/m² 群で 31% (8/26 例) であった。発熱のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の発熱は各用量群で 1 例 [被験者番号 11-0006 (1.0 mg/m² 群), 被験者番号 01-0002 (1.3 mg/m² 群)] 認められ, 被験者番号 01-0002 は発熱により治験を中止した。

発熱の発現時期に関しては, 1.0 mg/m² 群ではサイクル中もしくはボルテゾミブの各投与後の一定期間内において, 明らかな傾向は認められなかったが, 1.3 mg/m² 群では 13 例中 7 例が投与開始から 6 日以内 (投与 1 日目及び 4 日目付近) に発現する傾向が認められた。

脈拍数のスクリーニング、サイクル1の1日目の投与前及び投与後の全評価時点における平均値の範囲は74～86 bpmであった。ベースラインから各評価時点までの脈拍数の平均値の変化に関して、用量群内又は用量群間で明らかな傾向は認められなかった。

呼吸数のスクリーニング、サイクル1の1日目の投与前及び投与後の全評価時点における平均値の範囲は18～20 rpmであった。ベースラインから各評価時点までの呼吸数の平均値の変化に関して用量群内又は用量群間に明らかな傾向は認められなかった。

(ii) 一般状態 (Karnofsky) スコア

スクリーニング時の一般状態 (Karnofsky) スコアは全例が60以上であることと規定されていたが、1.3 mg/m²群の1例ではベースラインのスコアが60未満であった。ベースライン時の一般状態 (Karnofsky) スコアが90以上であった症例の割合は、1.0 mg/m²群で61% (17/28例)、1.3 mg/m²群で54% (14/26例)であった。

両群のベースラインの一般状態 (Karnofsky) スコアの平均値は同程度であり、1.0 mg/m²群で87、1.3 mg/m²群で85であった。一般状態 (Karnofsky) スコアの推移についても両群で同程度であった。一般状態 (Karnofsky) スコアの経時的な変化はわずかであり、用量群内又は用量群間に明らかな傾向は認められなかった。最終評価時点の一般状態 (Karnofsky) スコアの平均値は、1.0 mg/m²群で84、1.3 mg/m²群で80であった。治験期間中の全評価時点において一般状態 (Karnofsky) スコアが40を下回った例はなかった。

2.7.6.2.8.3 結論

本治験では初回治療後の再発患者を対象としてボルテゾミブの2用量 (1.0 mg/m²と1.3 mg/m²) を最長8サイクル投与) の安全性と有効性を検討した。ボルテゾミブ単独投与で効果不十分の場合には高用量デキサメタゾンの追加投与を可能とし、デキサメタゾンと併用で投与したときの安全性と有効性を評価した。

本治験の主な結論は以下のとおりであった。

- ボルテゾミブ単独投与による奏効率 (CR+PR+MR) は1.0 mg/m²群で33%、1.3 mg/m²群で50%であった。奏効率の90%信頼区間の下限は1.0 mg/m²群で18.6%であったのに対し、1.3 mg/m²群では32.7%であり、1.3 mg/m²群の奏効率は、本患者集団において臨床的有意とした客観的評価基準の20%を大幅に上回った。また、CR+PR率は1.0 mg/m²群で30%、1.3 mg/m²群で38%であった。CR+PR率でも1.3 mg/m²群における90%信頼区間の下限は22.6%であり、20%を上回った。
- CR率は1.0 mg/m²群で11%、1.3 mg/m²群で4%であり、各投与群1例でCR^{Blade}が得られた。従来のSWOG基準によるCR率は各投与群で15%であった。

- 1.0 mg/m² 群は 1.3 mg/m² 群と比較して投与継続率が良好で、有害事象による治験中止例が少なかった。ボルテゾミブ最終投与後 20 日以内に 1 例が肺炎により死亡したが、ボルテゾミブとの関連性は否定された。また、最終投与後 20 日を超えてから 7 例が死亡し、死因は 6 例が病勢の進行、1 例は多臓器不全であった。
- 1.0 mg/m² 群と比較して 1.3 mg/m² 群で高頻度に認められた有害事象は下痢、末梢性ニューロパシー、嘔吐、不安及び寝汗であった。Grade3 以上の有害事象の発現率は 76% (1.0 mg/m² 群で 71%, 1.3 mg/m² 群で 81%) であり、血小板減少症、好中球減少症、末梢性ニューロパシー、リンパ球減少症が主に認められた。Grade3 以上の血液毒性 (血液およびリンパ系障害 SOC) の発現率は 1.0 mg/m² 群 43%, 1.3 mg/m² 群 46% であり、両群間で同程度であった。
- Grade4 の有害事象は 5 例に認められた (大動脈瘤、末梢性ニューロパシー、大腸穿孔、高カルシウム血症、及び血小板減少症)。
- 重篤な有害事象の発現率は両群間で同程度であり、肺炎、発熱、及び末梢性ニューロパシーが主に認められた。
- 末梢性ニューロパシーの発現率は 1.0 mg/m² 群で 18%, 1.3 mg/m² 群で 58% であった。Grade3 以上の末梢性ニューロパシーの発現率は 1.0 mg/m² 群で 7%, 1.3 mg/m² 群で 15% であった。末梢性ニューロパシーにより治験を中止した症例の割合は 1.0 mg/m² 群で 4%, 1.3 mg/m² 群で 15% であった。

以上、本治験の結果から、初回治療後に再発した多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブが有効であることが示された。また、ボルテゾミブ単独投与で効果を得られなかった患者にデキサメタゾンを追加投与した結果、効果が得られた患者を認めた。有効性及び安全性の結果より、用量相関を推察されるデータが認められたが、症例数が少なかったため最終的な結論を見出すことはできなかった。本治験は、再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした M34100-025 試験でボルテゾミブ投与時に認められた治療効果と一致した。また、標準的治療後のサルベージ療法に用いられる他の標準的な細胞毒性薬剤と比較しても、本治験結果は良好なものであった。この患者集団について、観察されたベネフィットとリスクに基づいて考えると、初回投与量を 1.3 mg/m² とし、副作用が発現した場合には 1.0 mg/m² に減量することが推奨される。

2.7.6.2.8.4 全有害事象一覧

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class N(%) Preferred Term	PS-341 Dosing		
	Total Patients (a) N=54	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
Patients with at Least One AE	54 (100)	28 (100)	26 (100)
全身障害および投与局所様態	49 (91)	24 (86)	25 (96)
疲労	38 (70)	19 (68)	19 (73)
発熱	22 (41)	9 (32)	13 (50)
無力症	16 (30)	7 (25)	9 (35)
末梢性浮腫	11 (20)	9 (32)	2 (8)
倦怠感	9 (17)	5 (18)	4 (15)
悪寒	7 (13)	4 (14)	3 (12)
疼痛	6 (11)	5 (18)	1 (4)
胸痛	4 (7)	1 (4)	3 (12)
浮腫	3 (6)	2 (7)	1 (4)
インフルエンザ様疾患	2 (4)	0	2 (8)
全身性浮腫	2 (4)	1 (4)	1 (4)
粘膜炎の炎症	2 (4)	2 (7)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (2)	0	1 (4)
顔面浮腫	1 (2)	1 (4)	0
胸部不快感	1 (2)	1 (4)	0
疾患進行	1 (2)	0	1 (4)
体温変動感	1 (2)	0	1 (4)
注射部位刺激感	1 (2)	0	1 (4)
注射部位出血	1 (2)	0	1 (4)
注射部位疼痛	1 (2)	0	1 (4)
熱感	1 (2)	0	1 (4)
歩行障害	1 (2)	1 (4)	0
腋窩痛	1 (2)	0	1 (4)
胃腸障害	45 (83)	22 (79)	23 (88)
悪心	29 (54)	13 (46)	16 (62)
下痢	24 (44)	7 (25)	17 (65)
便秘	20 (37)	9 (32)	11 (42)
嘔吐	14 (26)	4 (14)	10 (38)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class (%) Preferred Term	PS-341 Dosing	
	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
Total Patients (a) N=54		
胃腸障害 (cont.)		
消化不良	2 (7)	6 (23)
腹痛	2 (7)	4 (15)
上腹部痛	2 (7)	3 (12)
口内炎	3 (11)	1 (4)
口内乾燥	2 (7)	1 (4)
腹部不快感	1 (4)	2 (8)
腹部膨満	0	3 (12)
胃排出不全	0	2 (8)
鼓腸	0	2 (8)
口腔内痛	0	2 (8)
口腔内潰瘍形成	2 (7)	0
歯肉痛	1 (4)	1 (4)
胃ポリローブ	0	1 (4)
胃炎	0	1 (4)
胃食道逆流性疾患	1 (4)	0
胃不快感	0	1 (4)
下腹部痛	1 (4)	0
歯痛	1 (4)	0
歯肉出血	1 (4)	0
大腸穿孔	0	1 (4)
直腸出血	1 (4)	0
嚥下障害	0	1 (4)
東径ヘルニア	1 (4)	0
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	19 (68)	21 (81)
関節痛	7 (25)	10 (38)
骨痛	10 (36)	5 (19)
背部痛	7 (25)	5 (19)
筋痛	7 (25)	4 (15)
筋痙攣	2 (7)	7 (27)
肩部痛	4 (14)	5 (19)
関節硬直	4 (14)	2 (8)
	0	2 (8)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class N(%) Preferred Term	PS-341 Dosing	
	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
筋骨格系および結合組織障害 (cont.)		
筋骨格硬直	2 (4)	1 (4)
筋骨格痛	2 (4)	1 (4)
頸部痛	2 (4)	2 (8)
重感	2 (4)	2 (8)
具腔部痛	2 (4)	1 (4)
関節炎	1 (2)	0
関節腫脹	1 (2)	0
筋緊張	1 (2)	1 (4)
筋骨格不快感	1 (2)	0
筋肉疲労	1 (2)	0
筋萎縮	1 (2)	0
側腰部痛	1 (2)	1 (4)
腱障害	1 (2)	1 (4)
神経系障害	40 (74)	20 (71)
末梢性ニューロパシー	20 (37)	15 (58)
頭痛	17 (31)	9 (35)
浮動性めまい	15 (28)	6 (21)
感覚減退	9 (17)	4 (14)
錯覚	7 (13)	2 (7)
味覚異常	6 (11)	2 (7)
坐骨神経痛	3 (6)	1 (4)
知覚過敏	3 (6)	2 (8)
嗜眠	3 (6)	1 (4)
失神	2 (4)	1 (4)
灼熱感	2 (4)	1 (4)
振戦	2 (4)	1 (4)
注意力障害	2 (4)	1 (4)
末梢性感覚ニューロパシー	2 (4)	1 (4)
ジスキネジア	1 (2)	0
記憶障害	1 (2)	0
協調運動異常	1 (2)	1 (4)
神経痛	1 (2)	1 (4)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class (%) Preferred Term	PS-341 Dosing	
	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
Total Patients (a) N=54		
神経系障害 (cont.)		
精神的機能障害	1 (2)	1 (4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2)	1 (4)
平衡障害	1 (2)	1 (4)
感染症および寄生虫症	39 (72)	19 (73)
上気道感染	16 (30)	7 (27)
帯状疱疹	8 (15)	5 (19)
肺炎	7 (13)	6 (23)
尿路感染	6 (11)	2 (8)
副鼻腔炎	5 (9)	2 (8)
インフルエンザ	3 (6)	1 (4)
鼻咽頭炎	3 (6)	1 (4)
ウイルス感染	2 (4)	1 (4)
気管支炎	2 (4)	0
単純ヘルペス	2 (4)	0
鼻炎	2 (4)	1 (4)
せつ	2 (4)	1 (4)
ウイルス感染後疲労症候群	1 (2)	1 (4)
外耳蜂巣炎	1 (2)	0
限局性感染	1 (2)	0
口腔カンジダ症	1 (2)	0
歯腫痛	1 (2)	0
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (2)	0
唾液腺炎	1 (2)	0
爪感染	1 (2)	1 (4)
爪真菌症	1 (2)	0
敗血症	1 (2)	1 (4)
萎縮腫	1 (2)	0
蜂巣炎	1 (2)	1 (4)
扁桃炎	1 (2)	0
扁桃炎	1 (2)	1 (4)
呼吸器、胸部および縦隔障害	32 (59)	15 (58)
咳嗽	13 (24)	8 (31)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class (%) Preferred Term	PS-341 Dosing	
	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
呼吸器, 胸部および縦隔障害 (cont.)	Total Patients (a) N=54	
呼吸困難	12 (22)	7 (25)
喘鳴音	8 (15)	4 (14)
鼻漏	6 (11)	2 (7)
咽喉頭疼痛	5 (9)	3 (11)
鼻出血	4 (7)	2 (7)
労作性呼吸困難	4 (7)	4 (14)
湿性咳嗽	3 (6)	0
鼻閉	2 (4)	0
しゃっくり	1 (2)	0
咽頭浮腫	1 (2)	1 (4)
気道うっ血	1 (2)	0
胸水	1 (2)	1 (4)
呼吸時疼痛	1 (2)	0
後鼻漏	1 (2)	1 (4)
上気道うっ血	1 (2)	0
肺うっ血	1 (2)	1 (4)
副鼻腔うっ血	1 (2)	1 (4)
無気肺	1 (2)	0
精神障害	32 (59)	17 (61)
不眠症	19 (35)	11 (39)
うつ病	14 (26)	6 (21)
不安	13 (24)	4 (14)
錯乱状態	2 (4)	1 (4)
精神状態変化	2 (4)	2 (7)
易刺激性	1 (2)	0
気分変動	1 (2)	1 (4)
強直性痙攣	1 (2)	1 (4)
神経過敏	1 (2)	1 (4)
血液およびリンパ系障害	30 (56)	13 (46)
血小板減少症	16 (30)	7 (27)
貧血	13 (24)	7 (25)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class (%) Preferred Term	PS-341 Dosing	
	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
Total Patients (a) N=54		
血液およびリンパ系障害 (cont.)		
好中球減少症	10 (19)	7 (27)
リンパ球減少症	7 (13)	4 (15)
白血球減少症	4 (7)	2 (8)
リンパ節炎	1 (2)	0
リンパ節症	1 (2)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	30 (56)	17 (65)
発疹	11 (20)	5 (19)
紅斑	8 (15)	6 (23)
そう痒症	6 (11)	4 (15)
発汗	6 (11)	6 (23)
皮膚乾燥	4 (7)	2 (8)
水疱	3 (6)	1 (4)
多汗症	3 (6)	3 (12)
蕁麻疹	3 (6)	0
さ癢	2 (4)	2 (8)
眼窩周囲浮腫	2 (4)	1 (4)
全身性そう痒症	2 (4)	2 (8)
皮膚小結節	2 (4)	1 (4)
皮膚病変	2 (4)	2 (7)
さ癢性皮膚炎	1 (2)	1 (4)
陰茎潰瘍形成	1 (2)	0
過角化	1 (2)	1 (4)
顔面腫脹	1 (2)	1 (4)
血性水疱	1 (2)	0
脱毛症	1 (2)	1 (4)
斑状丘疹状皮疹	1 (2)	1 (4)
斑状出血	1 (2)	1 (4)
網状皮疹	1 (2)	1 (4)
褥瘡性潰瘍	1 (2)	0
代謝および栄養障害	28 (52)	15 (58)
食欲不振	8 (15)	5 (19)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

interactive

11APR2005 14:26

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class N(%) Preferred Term	PS-341 Dosing	
	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
代謝および栄養障害 (cont.)		
低ナトリウム血症	6 (11)	3 (11)
食欲減退	5 (9)	2 (7)
脱水	4 (7)	0
低マグネシウム血症	4 (7)	2 (7)
低カリウム血症	3 (6)	1 (4)
高カリウム血症	2 (4)	1 (4)
高血糖	2 (4)	2 (7)
高尿酸血症	2 (4)	1 (4)
成長障害	2 (4)	1 (4)
低カルシウム血症	2 (4)	2 (7)
高カルシウム血症	1 (2)	0
食欲亢進	1 (2)	1 (4)
低血糖症	1 (2)	1 (4)
眼障害	20 (37)	9 (32)
霧視	9 (17)	7 (27)
流涙増加	5 (9)	1 (4)
眼乾燥	4 (7)	0
眼刺激	3 (6)	1 (4)
眼充血	3 (6)	1 (4)
結膜炎	2 (4)	2 (7)
視覚障害	2 (4)	0
視力低下	2 (4)	2 (7)
眼そう痒症	1 (2)	0
眼瞼そう痒症	1 (2)	0
眼瞼紅斑	1 (2)	1 (4)
近視	1 (2)	1 (4)
結膜充血	1 (2)	0
硝子体浮遊物	1 (2)	1 (4)
線内障	1 (2)	1 (4)
羞明	1 (2)	1 (4)
血管障害	10 (19)	5 (18)
		11 (42)
		7 (27)
		4 (15)
		4 (15)
		2 (8)
		2 (8)
		0
		2 (8)
		0
		0
		1 (4)
		1 (4)
		1 (4)
		0
		0
		0
		5 (19)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class N(%) Preferred Term	PS-341 Dosing		
	Total Patients (a) N=54	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
血管障害 (cont.)			
低血圧	3 (6)	1 (4)	2 (8)
高血圧	2 (4)	1 (4)	1 (4)
潮紅	2 (4)	1 (4)	1 (4)
深部静脈血栓症	1 (2)	1 (4)	0
静脈炎	1 (2)	1 (4)	0
蒼白	1 (2)	0	1 (4)
大動脈瘤	1 (2)	1 (4)	0
心臓障害	9 (17)	5 (18)	4 (15)
頻脈	3 (6)	1 (4)	2 (8)
期外収縮	1 (2)	1 (4)	0
上室性頻脈	1 (2)	1 (4)	0
心室性期外収縮	1 (2)	1 (4)	0
心房細動	1 (2)	1 (4)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (2)	0	1 (4)
第二度房室ブロック	1 (2)	1 (4)	0
洞性頻脈	1 (2)	0	1 (4)
不整脈	1 (2)	1 (4)	0
臨床検査	9 (17)	4 (14)	5 (19)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (4)	1 (4)	1 (4)
体重減少	2 (4)	1 (4)	1 (4)
アスバラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	1 (4)
ヘモグロビン減少	1 (2)	0	1 (4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2)	1 (4)	0
血中ブドウ糖増加	1 (2)	0	1 (4)
血中リン減少	1 (2)	0	1 (4)
総蛋白増加	1 (2)	1 (4)	0
体重増加	1 (2)	1 (4)	0
白血球数減少	1 (2)	0	1 (4)
傷害、中毒および処置合併症	8 (15)	7 (25)	1 (4)
挫傷	2 (4)	2 (7)	0

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class N(%) Preferred Term	PS-341 Dosing		
	Total Patients (a) N=54	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
傷害, 中毒および処置合併症 (cont.)			
引っかけ傷	1 (2)	1 (4)	0
関節損傷	1 (2)	1 (4)	0
関節脱臼	1 (2)	1 (4)	0
筋膜傷	1 (2)	1 (4)	0
偶発的過量投与	1 (2)	1 (4)	0
擦過傷	1 (2)	1 (4)	0
創傷	1 (2)	1 (4)	0
大腿骨骨折	1 (2)	1 (4)	0
熱傷	1 (2)	0	1 (4)
輸血反応	1 (2)	1 (4)	0
裂傷	1 (2)	1 (4)	0
肋骨骨折	1 (2)	1 (4)	0
腎および尿路障害	7 (13)	4 (14)	3 (12)
腎不全	2 (4)	1 (4)	1 (4)
血尿	1 (2)	0	1 (4)
尿意切迫	1 (2)	1 (4)	0
尿閉	1 (2)	1 (4)	0
排尿躊躇	1 (2)	1 (4)	0
乏尿	1 (2)	0	1 (4)
生殖系および乳房障害	7 (13)	2 (7)	5 (19)
陰出血	2 (4)	0	2 (8)
陰囊浮腫	1 (2)	0	1 (4)
骨蒸痛	1 (2)	1 (4)	0
乳房痛	1 (2)	0	1 (4)
良性前立腺肥大症	1 (2)	0	1 (4)
腫分泌物	1 (2)	1 (4)	0
耳および迷路障害	4 (7)	1 (4)	3 (12)
耳不快感	2 (4)	0	2 (8)
耳垢堵塞	1 (2)	1 (4)	0
耳鳴	1 (2)	0	1 (4)

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.

Table
Overall Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
All Treated Patients

Primary System Organ Class N(%) Preferred Term	PS-341 Dosing		
	Total Patients (a) N=54	1.0 mg/m ² N=28	1.3 mg/m ² N=26
耳および迷路障害 (cont.) 聴覚障害	1 (2)	0	1 (4)
免疫系障害 季節性アレルギー	2 (4) 2 (4)	1 (4) 1 (4)	1 (4) 1 (4)
内分泌障害 クッシング様	1 (2) 1 (2)	1 (4) 1 (4)	0 0

(a) Patient incidence: a patient counts once for a preferred term with any incidence of the event and counts once in the system organ class (SOC) incidence with any event in the SOC. Percents have number of treated patients as denominator.
Note: This table includes all treatment-emergent adverse events recorded from start of PS-341, regardless of switch to combination.