

# ベルケイド注射用 3mg

## CTD 第2部 資料概要

### 2.7 臨床概要

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

補遺

ヤンセン ファーマ株式会社



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

## 2.7.6.2.11.1 試験方法

2.7.6.2.7 項の補遺として、国内第 I/II 相試験の最終成績を要約する。試験方法の概要を表 2.7.6.2.11-1 に示す。

表 2.7.6.2.11-1 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>第 I 相部分</u> 主目的： 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/m<sup>2</sup> (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 (Recommended Dose, 以下 RD) を決定する。</p> <p>副次目的： 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> <p><u>第 II 相部分</u> 主目的： 第 I 相部分で決定した国内 RD における症例集積を継続し、再発又は難治性多発性骨髄腫患者に対する本治験薬単独投与時の有効性 (抗腫瘍効果) 及び安全性を検討する。</p> <p>副次目的： 腫瘍増殖抑制期間 (Time To Progression, 以下 TTP), 生存期間, 奏効例における奏効到達期間, 及び奏効持続期間を検討する。</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 &gt;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 &gt;3.5 g/dL, 又は IgA で &gt;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)。</p>

項目	内容																										
	<p>d. 正常免疫グロブリンが, IgG では&lt;600 mg/dL, IgA では&lt;100 mg/dL, IgM では&lt;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<sup>*1</sup> 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<sup>*2</sup>) 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 (サルベージ療法) の施行回数 (レジメン数) は制限しない。</p> <p><sup>*1</sup> MP 療法 (メルファラン+プレドニゾン) や VAD 療法 (ビンクリスチン+アドリアマイシン+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><sup>*2</sup> 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"> <li>・血清又は尿中 M 蛋白の 25% を超える増加</li> <li>・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</li> <li>・補正血清カルシウム値 &gt; 11.5 mg/dL 又は 2.8 mmol/L</li> <li>・CR 後の再発</li> </ul> <p>3) 以下の測定可能病変を有する患者</p> <table border="1" data-bbox="470 996 1380 1294"> <tr> <td data-bbox="470 996 742 1164">分泌型 多発性骨髄腫</td> <td data-bbox="742 996 1380 1164"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 M 蛋白が定量可能 (一般に血清 M 蛋白値が IgG で <math>\geq 1.0</math> g/dL, IgA で <math>\geq 0.5</math> g/dL)</li> <li>・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 <math>\geq 0.2</math> g/day)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1164 742 1294">非分泌型 多発性骨髄腫</td> <td data-bbox="742 1164 1380 1294"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> </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) : <math>\geq 60</math> 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<sup>*</sup>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> <p>1. 骨髄機能</p> <table data-bbox="662 1579 1380 1814"> <tr> <td>好中球数</td> <td><math>\geq 1,000/\text{mm}^3</math></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><math>\geq 75,000/\text{mm}^3</math></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><math>\geq 8.0</math> 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> <p>2. 肝機能</p> <table data-bbox="662 1825 1077 1937"> <tr> <td>血清総ビリルビン</td> <td><math>\leq 1.5 \times N</math></td> </tr> <tr> <td>ALT (SGPT)</td> <td><math>\leq 2.5 \times N</math></td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT)</td> <td><math>\leq 2.5 \times N</math></td> </tr> </table> <p>3. 腎機能</p> <table data-bbox="662 1937 1252 2016"> <tr> <td>クレアチニンクリアランス<sup>*</sup></td> <td><math>\geq 30</math> mL/min</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(*Cockcroft &amp; Gault の式を用いて算出する。)</td> </tr> </table>	分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 M 蛋白が定量可能 (一般に血清 M 蛋白値が IgG で <math>\geq 1.0</math> g/dL, IgA で <math>\geq 0.5</math> g/dL)</li> <li>・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 <math>\geq 0.2</math> g/day)</li> </ul>	非分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>	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	$\geq 8.0$ 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 <sup>*</sup>	$\geq 30$ mL/min	(*Cockcroft & Gault の式を用いて算出する。)	
分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 M 蛋白が定量可能 (一般に血清 M 蛋白値が IgG で <math>\geq 1.0</math> g/dL, IgA で <math>\geq 0.5</math> g/dL)</li> <li>・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 <math>\geq 0.2</math> g/day)</li> </ul>																										
非分泌型 多発性骨髄腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>																										
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	$\geq 8.0$ 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 <sup>*</sup>	$\geq 30$ mL/min																										
(*Cockcroft & Gault の式を用いて算出する。)																											

項目	内容
	<p>4. 電解質 補正血清カルシウム値 <math>\leq 12.5 \text{ mg/dL}</math> (3.1 mmol/L) 血清ナトリウム値 <math>&gt; 130 \text{ mEq/L}</math></p> <p>5. 心機能 心電図, 心エコーに治療を要する異常所見なし * 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"> <li>・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 先行治療後 4 週間以上の無治療期間を有すること。 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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。 * kyphoplasty (圧迫骨折セメント固定術) は広範な手術には含めない。</li> <li>・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。</li> </ul> <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"> <li>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 <math>2 \times 10^9/L</math> を超える患者。</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>4) 同種造血幹細胞移植を受けた患者</li> <li>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</li> <li>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)</li> </ol>

項目	内容
	<p>7) 活動性の感染症 (38℃以上の発熱) を有する患者</p> <p>8) 臨床所見にて肺臓炎 (間質性肺炎), 肺線維症を有する患者あるいは症状の有無に関わらず胸部 CT (高分解能 CT) にて両側性に間質の異常陰影 (例えば, すりガラス状や線状陰影) を認める患者 (必要に応じて呼吸器等専門の医師と相談する)</p> <p>9) 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 ヶ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</p> <p>10) 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</p> <p>11) コントロール不良の高血圧を合併している患者</p> <p>12) 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</p> <p>13) 精神病と確定診断され, メジャー・トランキライザー・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>14) 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>15) 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>16) HBs 抗原陽性, HCV 抗体陽性又は HIV 抗体陽性の患者</p> <p>17) 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>18) 本治験薬の投与歴を有する患者</p> <p>19) 活動性の重複癌<sup>*</sup>を合併している患者, 又は多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍<sup>*</sup>の既往のある患者</p> <p style="margin-left: 2em;"><sup>*</sup> 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>20) 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 <math>\beta</math>-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>21) 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>22) 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><u>第 I 相部分</u>          目標症例数: 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)          登録例数: 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> <p><u>第 II 相部分</u>          目標症例数: 24 例 (有効性評価可能症例として 21 例。なお, 第 I 相部分における国内 RD 投与例を含む)          登録例数: 25 例          (第 I 相部分の用量レベル 3 の 7 例を含む)</p>

項目	内容
用量制限毒性 (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 日本語訳 JCOG 版第 2 版に準じて行った。
推奨用量 (RD) の定義	用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity, 以下 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 RD 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	第 I 相部分 1 回投与量 : 0.7, 1.0, 1.3 mg/m <sup>2</sup> 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, 治療効果が期待できる被験者に対しては最大 6 サイクルまで投与可能とした。 第 II 相部分 第 I 相部分で決定した国内 RD を 1 回投与量とし, 第 I 相部分と同様の方法で投与した。
試験方法	第 I 相部分 初回投与量を 0.7 mg/m <sup>2</sup> (用量レベル 1) とし, 1.0 mg/m <sup>2</sup> (用量レベル 2) 及び 1.3 mg/m <sup>2</sup> (用量レベル 3) への 2 段階増量をし, その 3 用量に対する日本人患者の忍容性から国内 RD を決定した。 第 II 相部分 第 I 相部分における国内 RD 投与例を含め被験者総数が 24 例となるまで追加登録し, 引き続き国内 RD における有効性 (抗腫瘍効果) ならびに安全性を検討した。
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
有効性評価	抗腫瘍効果 (奏効率) : 血清又は尿中 M 蛋白測定, 骨髄穿刺又は生検, 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	安全性 : 安全性解析対象集団を対象に, 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。 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 解析対象集団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。 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。 3) 血液学的検査値, 血液生化学検査値について規定された測定時期別に記述統計量を求め, 投与前値との差について Wilcoxon 符号付き順位検定を行った。 4) 本治験薬との関連性を否定できない副作用と判断された Grade 1 以上の血液毒性 (白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, ヘモグロビン減少) 発現例について, 各血液学的検査値の最低値 (nadir) が確認されるまでの期間及び回復・軽快までに要する期間をサイクル毎に算出した。

項目	内容
	<p><u>有効性</u>： 最大解析対象集団 (Full Analysis Set, 以下 FAS) 及び治験実施計画書適合集団 (Per Protocol Set, 以下 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>： 薬物動態解析対象集団を対象に、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>： 薬力学解析対象集団を対象に、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; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <p style="text-align: center;">4 施設</p>
試験期間	<p>最初の症例の組み入れ日：20■■年■■月■■日 最後の症例の完了日：20■■年■■月■■日</p>

### 2.7.6.2.11.2 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。

第 I 相部分では 16 例の患者が登録され、国内推奨用量を  $1.3 \text{ mg/m}^2$  と決定した後、第 II 相部分として同用量に 18 例が登録された。第 II 相部分では、登録番号 17 で発現した重篤な有害事象 (間質性肺炎) の発現のため、20■■年■■月■■日から■■月■■日まで登録を休止した。被験者への安全性配慮のための治験実施計画書及び同意説明文書の改訂を実施後、登録を再開した。第 I 相部分及び第 II 相部分を含めた各用量レベルの登録例数は、用量レベル 1 (以下、 $0.7 \text{ mg/m}^2$  投与群) 3 例、用量レベル 2 (以下、 $1.0 \text{ mg/m}^2$  投与群) 6 例、用量レベル 3 (以下、 $1.3 \text{ mg/m}^2$  投与群) 25 例であり、全体で 34 例であった。

解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2.11-1 に示す。ボルテゾミブを投与した 34 例を安全性解析対象集団とした。34 例のうち 1 例は重複癌 (前立腺癌) が判明し、サイクル 1 で治験中止したため、



最大解析対象集団 (Full Analysis Set, 以下 FAS) から除外した。治験実施計画書適合集団 (Per Protocol Set, 以下 PPS) から除外したのは 3 例であった。PPS から除外された 3 例は、併用禁止薬剤が投与された 2 例、有効性評価に必要な検査が不足した 1 例であった。また、第 I 相部分に登録された被験者を対象に用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity, 以下 DLT) を評価した。DLT 解析対象集団は、FAS から除外した事後不適格例の 1 例を除く 15 例であった。

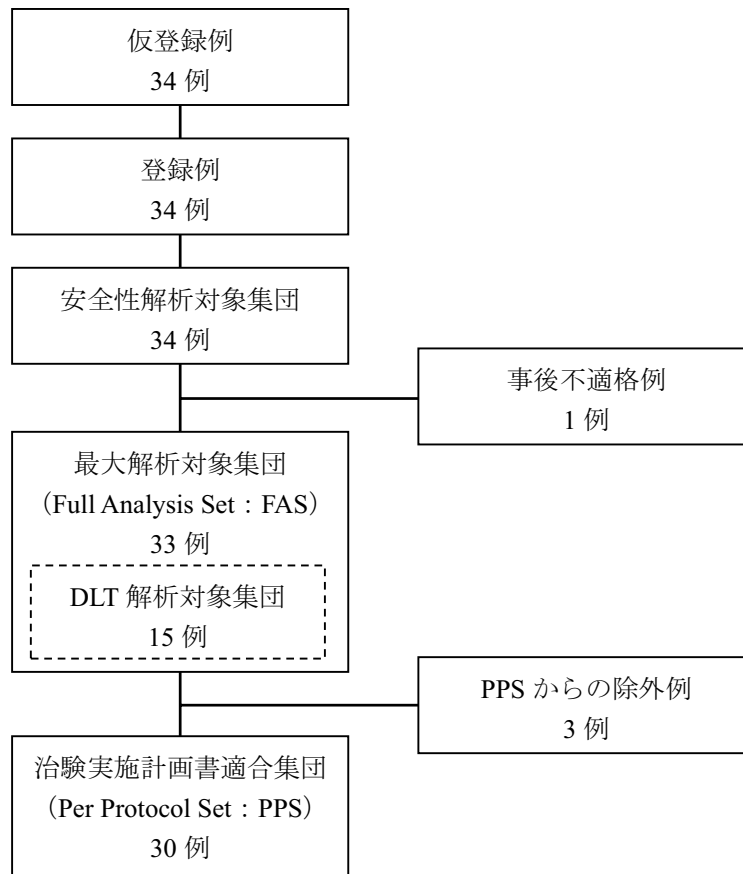


図 2.7.6.2.11-1 解析対象集団の内訳

## (2) 完了・中止状況

登録例 34 例の完了・中止状況を表 2.7.6.2.11-2 に示す。登録例全例がボルテゾミブを 1 回以上投与され、半数以上がサイクル 4 投与を完了した。サイクル 6 完了例数は 10 例であり、このうち 8 例は継続投与試験 (JPN201 試験) に登録され、サイクル 7 以降を投与された。

登録例 34 例のうち治験を中止したのは 25 例 (73.5%, 25/34 例) であり、中止理由で最も多かったのは「原疾患の明らかな増悪 (PD)」であった。

表 2.7.6.2.11-2 完了・中止状況 (登録例, N=34)

項目	投与群(mg/m <sup>2</sup> )			全体 (n=34)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=25)	
ボルテゾミブ投与例数 <sup>a</sup>	3	6	25	34
サイクル 1 完了例数 <sup>b</sup>	3	6	19	28
サイクル 2 完了例数	2	6	21	29
サイクル 3 完了例数	1	5	18	24
サイクル 4 完了例数	1	5	15	21
サイクル 5 完了例数	1	3	9	13
サイクル 6 完了例数	0	2	8	10
継続投与試験へ移行 (≧サイクル 7)	0	2	6	8
中止例数 : n (%)	3 (100.0)	4 (66.7)	18 (72.0)	25 (73.5)
中止理由				
被験者が中止を希望	0	1	5	6
同意の撤回	0	0	0	0
DLT の発現	0	0	1	1
肺臓炎 (間質性肺炎) 又は肺線維症の 所見が認められた場合	0	0	2	2
重篤な有害事象の発現	0	1	1	2
併発疾患の悪化	0	0	0	0
重大なプロトコールからの逸脱・違反	0	0	0	0
原疾患の明らかな増悪 (PD)	3	2	6	11
その他	0	0	3	3

a : ボルテゾミブを 1 回以上投与

b : 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

## (3) 被験者背景

## 1) 人口統計学的特性

FAS 33 例の主な人口統計学的特性を表 2.7.6.2.11-3 に示す。FAS 全体の 63.6% (21/33 例) が男性, 36.4% (12/33 例) が女性であった。年齢の中央値 (範囲) は, 59 歳 (34~72 歳) であった。一般状態 (Karnofsky) スコアは, 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例を除いて 80 以上であった。

表 2.7.6.2.11-3 人口統計学的特性 (FAS, N=33)

項目	投与群(mg/m <sup>2</sup> ), n (%)			全体 (n=33)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=24)	
性別				
男性	2 (66.7)	3 (50.0)	16 (66.7)	21 (63.6)
女性	1 (33.3)	3 (50.0)	8 (33.3)	12 (36.4)
年齢				
平均値 (SD)	65.0 (2.0)	46.2 (9.3)	61.5 (7.6)	59.0 (9.7)
中央値	65	44.5	61	59
最小値, 最大値	63, 67	34, 59	44, 72	34, 72
Karnofsky PS				
60	0	0	1 (4.2)	1 (3.0)
70	0	0	0	0
80	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.3)	4 (12.1)
90	2 (66.7)	3 (50.0)	8 (33.3)	13 (39.4)
100	0	2 (33.3)	13 (54.2)	15 (45.5)

## 2) 多発性骨髄腫に対する前治療歴

FAS 33 例の前治療内容及び施行回数を表 2.7.6.2.11-4 に示す。FAS 全体での化学療法の前治療数の中央値 (範囲) は 2 回 (1~8 回) であり, 1 次治療のみの被験者は 39.4% (13/33 例), 3 次治療以上の被験者は 45.5% (15/33 例) であった。これら化学療法の内容としては, ステロイドが FAS 全例でみられ, 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が, それぞれ 97.0% (32/33 例), 78.8% (26/33 例) 及び 63.6% (21/33 例) でみられた。また, 本邦では未承認薬であるが, サリドマイドによる前治療も 21.2% (7/33 例) でみられた。前治療として手術が施行されていた被験者は, 0.7 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例のみであった。放射線療法は 36.4% (12/33 例) で施行されており, このうち多発性骨髄腫治療を目的とした放射線療法は 15.2% (5/33 例) で施行されていた。

表 2.7.6.2.11-4 前治療の概要 (FAS, N=33)

項目	投与群(mg/m <sup>2</sup> ), n (%)			全体 (n=33)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=24)	
前治療 : n (%)				
化学療法				
1 次治療	0	3 (50.0)	10 (41.7)	13 (39.4)
2 次治療	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (12.5)	5 (15.2)
≥3 次治療	2 (66.7)	2 (33.3)	11 (45.8)	15 (45.5)
前治療数の平均値 (SD)	3.00 (1.00)	2.33 (1.97)	2.58 (1.86)	2.58 (1.79)
前治療数の中央値	3	1.5	2	2
最小値, 最大値	2, 4	1, 6	1, 8	1, 8
[化学療法の内容]				
ステロイド <sup>†</sup> (デキサメタゾン, VAD 等)	3 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)	33 (100.0)
アルキル化剤 (MCNU, MP 等)	2 (66.7)	6 (100.0)	24 (100.0)	32 (97.0)
ビンカ・アルカロイド <sup>†</sup>	3 (100.0)	5 (83.3)	18 (75.0)	26 (78.8)
アントサイクリン類 (VAD, V-CAP 等)	2 (66.7)	5 (83.3)	14 (58.3)	21 (63.6)
自家末梢血幹細胞移植	0	3 <sup>a</sup> (50.0)	7 <sup>b</sup> (29.2)	10 (30.3)
サトマイト <sup>†</sup>	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (20.8)	7 (21.2)
インターフェロン	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (12.5)	6 (18.2)
その他	2 (66.7)	1 (16.7)	4 (16.7)	7 (21.2)
手術歴				
無し	2 (66.7)	6 (100.0)	24 (100.0)	32 (97.0)
有り	1 (33.3)	0	0	1 (3.0)
放射線療法				
無し	2 (66.7)	5 (83.3)	14 (58.3)	21 (63.6)
有り	1 (33.3)	1 (16.7)	10 (41.7)	12 (36.4)
[放射線療法の目的]				
MM 治療	0	1 (16.7)	4 (16.7)	5 (15.2)
骨痛	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (20.8)	7 (21.2)
その他	1 (33.3)	0	1 (4.2)	2 (6.1)

a : 自家末梢血幹細胞採取を行い, 移植に至らなかった 1 例 (登録番号 05) を含む

b : 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 10 及び 27) を含む

#### (4) 有効性

FAS 33 例の効果判定委員会による中央判定に基づく抗腫瘍効果 (最良効果) を表 2.7.6.2.11-5 に示す。奏効例 (CR+PR) は 0.7 mg/m<sup>2</sup> 投与群では認められず, 1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の奏効率は各 33.3% (それぞれ, 2/6 例及び 8/24 例), FAS 全体では 30.3% (10/33 例) であった。免疫固定法が陽性であったことを除き CR 基準を満たす CR<sup>IF+</sup>は, FAS 全体で 5 例に認められ, 1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群に 1 例, 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群に 4 例であった。

表 2.7.6.2.11-5 抗腫瘍効果 (最良効果) (FAS, N=33)

最良効果	投与群(mg/m <sup>2</sup> ), n (%)			全体 (n=33)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=24)	
奏効例 (CR+PR)	0	2 (33.3)	8 (33.3)	10 (30.3)
CR	0	0	0	0
PR	0	2 (33.3)	8 (33.3)	10 (30.3)
CR <sup>IF+</sup>	0	1 (16.7)	4 (16.7)	5 (15.2)
MR	0	0	0	0
NC	1 (33.3)	1 (16.7)	12 (50.0)	14 (42.4)
PD	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (4.2)	4 (12.1)
NE	0	2 (33.3)	3 (12.5)	5 (15.2)

IF+ : 免疫固定法陽性

## (5) 安全性

### 1) 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 2.7.6.2.11-6 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 2.7.6.2.11-6 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

治験期間中の有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.11-7 に示す。安全性解析対象集団の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 30 例 (88.2%, 30/34 例) に認められ、0.7 mg/m<sup>2</sup> 投与群 2 例 (66.7%, 2/3 例)、1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群 5 例 (83.3%, 5/6 例) 及び 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群 23 例 (92.0%, 23/25 例) であった。Grade 4 以上又は重篤な有害事象発現例、有害事象による中止例は 0.7 mg/m<sup>2</sup> 投与群では認められなかった。1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群では、Grade 4 以上又は重篤な有害事象、有害事象による中

止はそれぞれ1例 (16.7%, 1/6例) で認められた。1.3 mg/m<sup>2</sup>投与群では, Grade 4以上の有害事象は8例 (32.0%, 8/25例), 重篤な有害事象及び有害事象による中止は, それぞれ6例 (24.0%, 6/25例) で認められた。

表 2.7.6.2.11-7 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団, N=34)

項目	投与群(mg/m <sup>2</sup> ), n (%)			全体 (n=34)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=25)	
有害事象発現例	3 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	34 (100.0)
副作用 <sup>a</sup> 発現例	3 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	34 (100.0)
Grade 3以上の有害事象発現例	2 (66.7)	5 (83.3)	23 (92.0)	30 (88.2)
Grade 4以上の有害事象発現例	0	1 (16.7)	8 (32.0)	9 (26.5)
重篤な有害事象発現例	0	1 (16.7)	6 (24.0)	7 (20.6)
有害事象による中止例	0	1 (16.7)	6 (24.0)	7 (20.6)

<sup>a</sup>: 治験薬との因果関係が「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, 1.3 mg/m<sup>2</sup>投与群の1例 (登録番号17) に認められた。本被験者の概要を表 2.7.6.2.11-8に示す。本被験者はサイクル2の3回目投与の2日後に発現した間質性肺疾患のため, ボルテゾミブ最終投与後88日目に死亡した。ボルテゾミブと間質性肺疾患との因果関係は, ほぼ確実と判定された。本被験者の叙述を付録2に添付する。

表 2.7.6.2.11-8 死亡例の概要

投与群 (mg/m <sup>2</sup> )	登録 番号	CRF 記載名 (MedDRA PT v8.0)	Grade	発現時期 (Cycle/Day)	死亡時期 (最終投与後日数)	ボルテゾミブ の処置	ボルテゾミブ との因果関係
1.3	17	間質性肺炎 (間質性肺疾患)	5	C2 / D10	88日	中止	ほぼ確実

また, ボルテゾミブ投与終了後1ヵ月以内 (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。本被験者の概要を表 2.7.6.2.11-9に示す。本被験者は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。本被験者の叙述を付録2に添付する。

表 2.7.6.2.11-9 治験終了後に認めた早期死亡例の概要

投与群 (mg/m <sup>2</sup> )	登録 番号	死亡原因	ボルテゾミブ 総投与回数	死亡時期 (最終投与後日数)	ボルテゾミブ との因果関係
0.7	01	肺炎	5	22日	関連なし

## ③ 重篤な有害事象

治験期間中に認められた重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.2.11-10 に示す。重篤な有害事象は 1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例、1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 6 例に認められ、全体で 7 例であった。重篤な有害事象が認められた 7 例のうち 5 例ではボルテゾミブと関連ありと判定された。死亡に至った 1 例（登録番号 17）に認められた間質性肺炎患及び敗血症を除き、他の有害事象の転帰はすべて回復又は軽快であった。これら被験者の叙述を付録 2 に添付する。

表 2.7.6.2.11-10 重篤な有害事象の概要

投与群 (mg/m <sup>2</sup> )	登録 番号	CRF 記載名 (MedDRA PT v8.0)	Grade	発現時期 [SAE 発現時期] (Cycle/Day)	持続 期間 <sup>a</sup>	ボルテゾミブ <sup>b</sup> の処置	ボルテゾミブ <sup>b</sup> との因果関係	転帰
1.0	08	胸水 (左) (胸水)	3	C4 / D17 [C4 / D17]	32 日	中止	可能性小	軽快
1.3	15	血尿 (血尿)	4	C1 / D1 [C1 / D1]	4 日	投与延期 /休薬	関連なし	回復
1.3	17	間質性肺炎 (間質性肺疾患)	5	C2 / D10 [C2 / D10]	—	中止	ほぼ確実	死亡
		気胸 (気胸)	3	C2 / D37 [C2 / D37]	60 日	— <sup>b</sup>	可能性小	軽快
		(感染, 血液その他) 敗血症 (敗血症)	3	C2 / D74 [C2 / D74]	—	— <sup>b</sup>	多分なし	未回復
1.3	18	血小板減少症 (血小板減少症)	3	C1 / D8 [C2 / D12]	89 日	継続	ほぼ確実	回復
		発熱性好中球減少症 (発熱性好中球減少症)	3	C2 / D11 [C2 / D11]	5 日	減量	ほぼ確実	回復
1.3	20	敗血症 (腸球菌性敗血症)	3	C2 / D14 [C2 / D14]	14 日	中止	ほぼ確実	回復
		肺炎 (肺炎)	3	C2 / D15 [C2 / D15]	15 日	中止	ほぼ確実	回復
1.3	31	気管支肺炎 (気管支肺炎)	3	C6 / D8 [C6 / D8]	13 日	継続	可能性大	回復
		腸炎 (非感染性) (腸炎)	3	C6 / D11 [C6 / D11]	7 日	— <sup>b</sup>	可能性大	回復
1.3	34	間質性肺炎 (間質性肺疾患)	1	C2 / D4 [C2 / D4]	5 日	中止	関連なし	軽快

a : 発現時期からの持続期間

b : ボルテゾミブ投与中止後

## ④ 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 2.7.6.2.11-11 に示す。有害事象による投与中止例は 1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例 (16.7%, 1/6 例), 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 6 例 (24.0%, 6/25 例) に認められ, 全体で 7 例 (20.6%, 7/34 例) であった。これらのうち, 1 例 (登録番号 34) に認められた間質性肺疾患はボルテゾミブと関連なしと判定され, 他の有害事象はすべて関連ありと判定された。転帰は, 死亡に至った 1 例 (登録番号 17) に認められた間質性肺疾患を除き, すべて回復又は軽快であった。

表 2.7.6.2.11-11 投与中止を要する有害事象の一覧

投与群 (mg/m <sup>2</sup> )	登録 番号	MedDRA PT v8.0	Grade	重篤度	発現時期 (Cycle/Day)	ボルテゾミブ との因果関係	転帰
1.0	08	胸水	3	重篤	C4 / D17	可能性小	軽快
1.3	17	間質性肺疾患	5	重篤	C2 / D10	ほぼ確実	死亡
1.3	20	腸球菌性敗血症	3	重篤	C2 / D14	ほぼ確実	回復
		肺炎	3	重篤	C2 / D15	ほぼ確実	回復
1.3	24	血中アミラーゼ増加	3	非重篤	C3 / D18	可能性大	回復
1.3	27	浮腫	2	非重篤	C4 / D7	ほぼ確実	回復
1.3	28	貧血	3	非重篤	C2 / D16	可能性大	回復
1.3	34	間質性肺疾患	1	重篤	C2 / D4	関連なし	軽快

## ⑤ 用量調整を要する有害事象

有害事象による投与延期又は休薬 (投与スキップや次サイクル開始延期) は, 1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 1 例 (16.7%, 1/6 例), 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 8 例 (32.0%, 8/25 例) に認められ, 全体で 9 例 (26.5%, 9/34 例) であった。

有害事象による減量は 1.0 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 2 例 (33.3%, 2/6 例), 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の 12 例 (48.0%, 12/25 例) に認められ, 全体で 14 例 (41.2%, 14/34 例) であった。1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与群の減量例 12 例のうち, 2 段階 (すなわち, 1.3 mg/m<sup>2</sup> から 1.0 mg/m<sup>2</sup>, 1.0 mg/m<sup>2</sup> から 0.7 mg/m<sup>2</sup>) 減量した被験者は 2 例であった。

## ⑥ 個々の有害事象発現状況

すべての有害事象及び副作用の一覧を付録 1 に添付する。

安全性解析対象集団 34 例で比較的良好に認められた (発現率 ≥ 10%) 有害事象を表 2.7.6.2.11-12 に示す。最も高頻度の有害事象は貧血 (73.5%, 25/34 例) であった。発現率が 50%以上であった有害事象は, リンパ球数減少 (64.7%, 22/34 例), 下痢及び便秘 (55.9%, 19/34 例), 食欲不振, 悪心, 発熱, 好中球数減少及び白血球数減少 (52.9%, 18/34 例) であった。血液毒性及び胃腸障害の発現率が高かった。



表 2.7.6.2.11-12 比較的良好に認められた (全体での発現率 $\geq$ 10%) 有害事象  
(安全性解析対象集団, N=34)

MedDRA PT v8.0	投与群(mg/m <sup>2</sup> ), n (%)			全体 (n=34)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=25)	
貧血	2 (66.7)	5 (83.3)	18 (72.0)	25 (73.5)
リンパ球数減少	2 (66.7)	5 (83.3)	15 (60.0)	22 (64.7)
下痢	1 (33.3)	2 (33.3)	16 (64.0)	19 (55.9)
便秘	2 (66.7)	3 (50.0)	14 (56.0)	19 (55.9)
食欲不振	2 (66.7)	2 (33.3)	14 (56.0)	18 (52.9)
悪心	2 (66.7)	2 (33.3)	14 (56.0)	18 (52.9)
発熱	0	4 (66.7)	14 (56.0)	18 (52.9)
好中球数減少	0	5 (83.3)	13 (52.0)	18 (52.9)
白血球数減少	1 (33.3)	5 (83.3)	12 (48.0)	18 (52.9)
血小板数減少	0	3 (50.0)	13 (52.0)	16 (47.1)
好中球減少症	2 (66.7)	2 (33.3)	11 (44.0)	15 (44.1)
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 (16.7)	13 (52.0)	15 (44.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	1 (16.7)	13 (52.0)	15 (44.1)
白血球減少症	1 (33.3)	2 (33.3)	11 (44.0)	14 (41.2)
リンパ球減少症	1 (33.3)	2 (33.3)	10 (40.0)	13 (38.2)
血小板減少症	1 (33.3)	1 (16.7)	11 (44.0)	13 (38.2)
感覚減退	0	3 (50.0)	10 (40.0)	13 (38.2)
嘔吐	1 (33.3)	0	10 (40.0)	11 (32.4)
発疹 (Rash)	0	1 (16.7)	10 (40.0)	11 (32.4)
疲労	2 (66.7)	2 (33.3)	7 (28.0)	11 (32.4)
倦怠感	1 (33.3)	1 (16.7)	8 (32.0)	10 (29.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (33.3)	8 (32.0)	10 (29.4)
頭痛	0	1 (16.7)	8 (32.0)	9 (26.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (28.0)	9 (26.5)
高血糖	0	2 (33.3)	5 (20.0)	7 (20.6)
低ナトリウム血症	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (20.0)	7 (20.6)
末梢性感覚ニューロパシー	0	1 (16.7)	6 (24.0)	7 (20.6)
腎機能障害	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (20.0)	7 (20.6)
C-反応性蛋白増加	0	1 (16.7)	6 (24.0)	7 (20.6)
体重減少	0	0	7 (28.0)	7 (20.6)
味覚異常	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (12.0)	6 (17.6)
口内炎	2 (66.7)	0	4 (16.0)	6 (17.6)
骨痛	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (12.0)	6 (17.6)
鼻咽頭炎	0	2 (33.3)	3 (12.0)	5 (14.7)
高カルシウム血症	0	2 (33.3)	3 (12.0)	5 (14.7)
低アルブミン血症	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (8.0)	5 (14.7)
不眠症	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (12.0)	5 (14.7)
無力症	0	0	5 (20.0)	5 (14.7)
血中アミラーゼ増加	0	1 (16.7)	4 (16.0)	5 (14.7)
感染	0	0	4 (16.0)	4 (11.8)

表 2.7.6.2.11-12 比較的良好に認められた (全体での発現率 $\geq$ 10%) 有害事象  
(安全性解析対象集団, N=34) (続き)

MedDRA PT v8.0	投与群(mg/m <sup>2</sup> ), n (%)			全体 (n=34)
	0.7 (n=3)	1.0 (n=6)	1.3 (n=25)	
麦粒腫	0	2 (33.3)	2 (8.0)	4 (11.8)
高カリウム血症	0	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (11.8)
末梢性運動ニューロパシー	0	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (11.8)
胸水	0	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (11.8)
上腹部痛	0	0	4 (16.0)	4 (11.8)
丘疹	0	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (11.8)
関節痛	0	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (11.8)
背部痛	0	2 (33.3)	2 (8.0)	4 (11.8)
PO <sub>2</sub> 低下	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.0)	4 (11.8)

## 2.7.6.2.11.3 付録 1

- (1) 全有害事象一覧
- (2) 全副作用一覧

## 2.7.6.2.11.4 付録 2

- (1) 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述
  - 1) 死亡例の叙述
  - 2) その他の重篤な有害事象の叙述

## 付録 1

### (1) 全有害事象一覧

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		有害事象				有害事象				有害事象				有害事象			
		なし		あり		なし		あり		なし		あり		なし	あり		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
感染症および寄生虫	鼻咽頭炎	3	100.0			4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	29	85.3	5	14.7
	感染	3	100.0			6	100.0			21	84.0	4	16.0	30	88.2	4	11.8
	麦粒腫	3	100.0			4	66.7	2	33.3	23	92.0	2	8.0	30	88.2	4	11.8
	肺炎	3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	気管支肺炎	2	66.7	1	33.3	6	100.0			24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	口腔カンジダ症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	インフルエンザ	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	外耳炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	感染性腸炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	体部白癬	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	帯状疱疹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	単純ヘルペス	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	中耳炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	腸球菌性敗血症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	敗血症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	蜂巣炎	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	毛包炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	膀胱炎	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	齦歯	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	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)	癌疼痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1
腫瘍熱		3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
血液およびリンパ系障害	貧血	1	33.3	2	66.7	1	16.7	5	83.3	7	28.0	18	72.0	9	26.5	25	73.5
	好中球減少症	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	14	56.0	11	44.0	19	55.9	15	44.1
	白血球減少症	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	14	56.0	11	44.0	20	58.8	14	41.2
	リンパ球減少症	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	15	60.0	10	40.0	21	61.8	13	38.2
	血小板減少症	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	14	56.0	11	44.0	21	61.8	13	38.2
	発熱性好中球減少症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
代謝および栄養障害	食欲不振	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	11	44.0	14	56.0	16	47.1	18	52.9
	高血糖	3	100.0			4	66.7	2	33.3	20	80.0	5	20.0	27	79.4	7	20.6
	低ナトリウム血症	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	20	80.0	5	20.0	27	79.4	7	20.6
	高カルシウム血症	3	100.0			4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	29	85.3	5	14.7
	低アルブミン血症	1	33.3	2	66.7	5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	29	85.3	5	14.7
	高カリウム血症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
	高尿酸血症	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	低カリウム血症	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	高ナトリウム血症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	脱水	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	アルカローシス	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	高アマラーゼ血症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	高コレステロール血症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	低血糖症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	精神障害	不眠症	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	29	85.3	5
うつ病		3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
神経系障害	感覚減退	3	100.0			3	50.0	3	50.0	15	60.0	10	40.0	21	61.8	13	38.2
	頭痛	3	100.0			5	83.3	1	16.7	17	68.0	8	32.0	25	73.5	9	26.5

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象			
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
神経系障害	末梢性感覚ニューロパシー	3	100.0			5	83.3	1	16.7	19	76.0	6	24.0	27	79.4	7	20.6
	味覚異常	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	28	82.4	6	17.6
	末梢性運動ニューロパシー	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
	傾眠	3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	浮動性めまい	2	66.7	1	33.3	6	100.0			23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	坐骨神経痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	神経障害性疼痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	神経痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	体位性めまい	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	錯感覚	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	灼熱感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	脊髄圧迫	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	片頭痛	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	嗅覚錯誤	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	嗜眠	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
眼障害	結膜炎	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	角膜びらん	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	眼乾燥	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	眼部腫脹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	眼瞼出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	後天性涙腺炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
心臓障害	心嚢液貯留	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	動悸	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	上室性頻脈	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	心室性期外収縮	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	心房性二段脈	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	不整脈	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
血管障害	ほてり	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	末梢冷感	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	起立性低血圧	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	高血圧	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	潮紅	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
	咽頭不快感	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	咳嗽	2	66.7	1	33.3	6	100.0			23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	間質性肺疾患	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	呼吸困難	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	上気道の炎症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	咽喉頭疼痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	気胸	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	胸膜炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	低酸素症	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	無気肺	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
胃腸障害	下痢	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	9	36.0	16	64.0	15	44.1	19	55.9

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象		有害事象			
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
胃腸障害	便秘	1	33.3	2	66.7	3	50.0	3	50.0	11	44.0	14	56.0	15	44.1	19	55.9
	悪心	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	11	44.0	14	56.0	16	47.1	18	52.9
	嘔吐	2	66.7	1	33.3	6	100.0			15	60.0	10	40.0	23	67.6	11	32.4
	口内炎	1	33.3	2	66.7	6	100.0			21	84.0	4	16.0	28	82.4	6	17.6
	上腹部痛	3	100.0			6	100.0			21	84.0	4	16.0	30	88.2	4	11.8
	胃炎	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	胃腸出血	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	口の感覚鈍麻	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	歯肉痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	消化不良	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	腹痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	過敏性腸症候群	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	鼓腸	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	口唇炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	歯周炎	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	歯肉出血	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	痔核	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	耳下腺腫大	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	腸炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	肛門周囲紅斑	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
肝胆道系障害	肝機能異常	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	肝障害	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
皮膚および皮下組織障害	発疹 (Rash)	3	100.0			5	83.3	1	16.7	15	60.0	10	40.0	23	67.6	11	32.4
	丘疹	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
	多汗症	3	100.0			4	66.7	2	33.3	24	96.0	1	4.0	31	91.2	3	8.8
	蕁麻疹	3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	紅斑	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	紫斑	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	そう痒症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	顔面腫脹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	紅色汗疹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	水疱性皮膚炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	脱毛症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	点状出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	皮膚出血	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	薬疹	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	28	82.4	6
関節痛		3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
背部痛		3	100.0			4	66.7	2	33.3	23	92.0	2	8.0	30	88.2	4	11.8
筋痛		3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
四肢痛		3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
肩部痛		3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
関節炎		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
筋骨格系胸痛		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
筋骨格硬直		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計				
		0.7				1.0				1.3								
		有害事象				有害事象				有害事象				有害事象				
		なし		あり		なし		あり		なし		あり		なし		あり		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	筋痙縮	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	椎間板突出	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
腎および尿路障害	腎機能障害	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	20	80.0	5	20.0	27	79.4	7	20.6	
	血尿	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9	
	蛋白尿	2	66.7	1	33.3	6	100.0			24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9	
	排尿困難	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
全身障害および投与局所様態	発熱	3	100.0			2	33.3	4	66.7	11	44.0	14	56.0	16	47.1	18	52.9	
	疲労	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	18	72.0	7	28.0	23	67.6	11	32.4	
	倦怠感	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	17	68.0	8	32.0	24	70.6	10	29.4	
	無力症	3	100.0			6	100.0			20	80.0	5	20.0	29	85.3	5	14.7	
	悪寒	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9	
	注射部位反応	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9	
	浮腫	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9	
	末梢性浮腫	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9	
	疼痛	2	66.7	1	33.3	6	100.0			24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9	
	カテーテル留置部位そう痒感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	カテーテル留置部位発疹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	異常感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	顔面浮腫	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	胸痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	口渇	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	穿刺部位出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9	
	注射部位そう痒感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	注射部位血管外漏出	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	注射部位紅斑	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	注射部位疼痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
	臨床検査	リンパ球数減少	1	33.3	2	66.7	1	16.7	5	83.3	10	40.0	15	60.0	12	35.3	22	64.7
		好中球数減少	3	100.0			1	16.7	5	83.3	12	48.0	13	52.0	16	47.1	18	52.9
		白血球数減少	2	66.7	1	33.3	1	16.7	5	83.3	13	52.0	12	48.0	16	47.1	18	52.9
血小板数減少		3	100.0			3	50.0	3	50.0	12	48.0	13	52.0	18	52.9	16	47.1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	12	48.0	13	52.0	19	55.9	15	44.1	
血中乳酸脱水素酵素増加		2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	12	48.0	13	52.0	19	55.9	15	44.1	
血中アルカリホスファターゼ増加		3	100.0			4	66.7	2	33.3	17	68.0	8	32.0	24	70.6	10	29.4	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	18	72.0	7	28.0	25	73.5	9	26.5	
C-反応性蛋白増加		3	100.0			5	83.3	1	16.7	19	76.0	6	24.0	27	79.4	7	20.6	
体重減少		3	100.0			6	100.0			18	72.0	7	28.0	27	79.4	7	20.6	
血中アミラーゼ増加		3	100.0			5	83.3	1	16.7	21	84.0	4	16.0	29	85.3	5	14.7	
PO2低下		2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	30	88.2	4	11.8	
好中球数増加		3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8	
β2ミクログロブリン増加		2	66.7	1	33.3	6	100.0			24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9	
血中クレアチニン増加		3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9	
血中尿酸増加		3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9	

(Continued)



解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		有害事象				有害事象				有害事象				有害事象			
		なし		あり		なし		あり		なし		あり		なし		あり	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	単球数増加	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	尿中蛋白陽性	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	白血球数増加	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	P O <sub>2</sub> 上昇	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中クレアチニン減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中ビリルビン増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中ブドウ糖増加	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	血中重炭酸塩減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中重炭酸塩増加	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	血中尿酸減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	心電図QT補正間隔延長	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	総蛋白減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	総蛋白増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	体重増加	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	尿中血陽性	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	尿沈渣異常	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
傷害、中毒および処置合併症	処置後痛	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	頸部損傷	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	骨折	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	創傷	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	転倒	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	背部損傷	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9

## (2) 全副作用一覽

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応			
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
感染症および寄生虫	鼻咽頭炎	3	100.0			4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	29	85.3	5	14.7
	感染	3	100.0			6	100.0			21	84.0	4	16.0	30	88.2	4	11.8
	麦粒腫	3	100.0			4	66.7	2	33.3	23	92.0	2	8.0	30	88.2	4	11.8
	肺炎	3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	気管支肺炎	2	66.7	1	33.3	6	100.0			24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	口腔カンジダ症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	外耳炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	感染性腸炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	体部白癬	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	帯状疱疹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	単純ヘルペス	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	中耳炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	腸球菌性敗血症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	敗血症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	蜂巣炎	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	毛包炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	膀胱炎	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	齲歯	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
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)	腫瘍熱	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
血液およびリンパ系障害	貧血	1	33.3	2	66.7	1	16.7	5	83.3	7	28.0	18	72.0	9	26.5	25	73.5
	好中球減少症	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	14	56.0	11	44.0	19	55.9	15	44.1
	白血球減少症	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	14	56.0	11	44.0	20	58.8	14	41.2
	血小板減少症	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	14	56.0	11	44.0	21	61.8	13	38.2
	リンパ球減少症	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	16	64.0	9	36.0	22	64.7	12	35.3
	発熱性好中球減少症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
代謝および栄養障害	食欲不振	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	11	44.0	14	56.0	16	47.1	18	52.9
	高血糖	3	100.0			4	66.7	2	33.3	20	80.0	5	20.0	27	79.4	7	20.6
	低ナトリウム血症	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	20	80.0	5	20.0	27	79.4	7	20.6
	高カルシウム血症	3	100.0			4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	29	85.3	5	14.7
	低アルブミン血症	1	33.3	2	66.7	5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	29	85.3	5	14.7
	高カリウム血症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	高尿酸血症	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	低カリウム血症	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	高ナトリウム血症	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	脱水	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	高アマラーゼ血症	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	高コレステロール血症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
精神障害	不眠症	2	66.7	1	33.3	6	100.0			23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	うつ病	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
神経系障害	感覚減退	3	100.0			3	50.0	3	50.0	15	60.0	10	40.0	21	61.8	13	38.2
	頭痛	3	100.0			5	83.3	1	16.7	17	68.0	8	32.0	25	73.5	9	26.5
	末梢性感覚ニューロパシー	3	100.0			5	83.3	1	16.7	19	76.0	6	24.0	27	79.4	7	20.6
	味覚異常	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	22	88.0	3	12.0	28	82.4	6	17.6
	末梢性運動ニューロパシー	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応					
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
神経系障害	浮動性めまい	2	66.7	1	33.3	6	100.0			23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	傾眠	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	坐骨神経痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	神経障害性疼痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	神経痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	体位性めまい	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	錯感覚	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	灼熱感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	嗅覚錯誤	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	嗜眠	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
眼障害	結膜炎	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	角膜びらん	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	眼乾燥	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	眼部腫脹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	眼瞼出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	後天性涙腺炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	心臓障害	心嚢液貯留	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2
動悸	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9	
上室性頻脈	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9	
心室性期外収縮	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
心房性二段脈	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9	
不整脈	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
血管障害	末梢冷感	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	ほてり	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	起立性低血圧	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	高血圧	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	潮紅	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4
咽頭不快感		3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
咳嗽		2	66.7	1	33.3	6	100.0			23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
呼吸困難		3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
上気道の炎症		3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
咽喉頭疼痛		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
間質性肺疾患		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
気胸		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
胸膜炎		3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
無気肺		2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
胃腸障害	便秘	2	66.7	1	33.3	3	50.0	3	50.0	11	44.0	14	56.0	16	47.1	18	52.9
	下痢	3	100.0			4	66.7	2	33.3	10	40.0	15	60.0	17	50.0	17	50.0
	悪心	2	66.7	1	33.3	4	66.7	2	33.3	12	48.0	13	52.0	18	52.9	16	47.1
	嘔吐	3	100.0			6	100.0			15	60.0	10	40.0	24	70.6	10	29.4
	口内炎	1	33.3	2	66.7	6	100.0			21	84.0	4	16.0	28	82.4	6	17.6
	上腹部痛	3	100.0			6	100.0			21	84.0	4	16.0	30	88.2	4	11.8
	胃炎	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応					
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
胃腸障害	歯肉痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	消化不良	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	腹痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	胃腸出血	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	過敏性腸症候群	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	鼓腸	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	口の感覚鈍麻	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	口唇炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	歯周炎	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	耳下腺腫大	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
腸炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
肝胆道系障害	肝機能異常	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	肝障害	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
皮膚および皮下組織障害	発疹(Rash)	3	100.0			6	100.0			15	60.0	10	40.0	24	70.6	10	29.4
	丘疹	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
	蕁麻疹	3	100.0			5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	紅斑	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	紫斑	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	顔面腫脹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	紅色汗疹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	水疱性皮膚炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	多汗症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	脱毛症	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	点状出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	皮膚出血	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	薬疹	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	100.0			5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	30	88.2	4	11.8
	骨痛	2	66.7	1	33.3	6	100.0			23	92.0	2	8.0	31	91.2	3	8.8
	四肢痛	3	100.0			6	100.0			22	88.0	3	12.0	31	91.2	3	8.8
	筋痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	肩部痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	背部痛	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	関節炎	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	筋骨格系胸痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	筋骨格硬直	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	筋力低下	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
筋痙縮	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9	
腎および尿路障害	腎機能障害	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	22	88.0	3	12.0	29	85.3	5	14.7
	蛋白尿	2	66.7	1	33.3	6	100.0			24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
全身障害および投与局所様態	発熱	3	100.0			2	33.3	4	66.7	11	44.0	14	56.0	16	47.1	18	52.9
	疲労	1	33.3	2	66.7	4	66.7	2	33.3	18	72.0	7	28.0	23	67.6	11	32.4
	倦怠感	3	100.0			5	83.3	1	16.7	17	68.0	8	32.0	25	73.5	9	26.5
	無力症	3	100.0			6	100.0			20	80.0	5	20.0	29	85.3	5	14.7
	悪寒	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	注射部位反応	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0		投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計			
		0.7				1.0				1.3							
		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応		薬物有害反応					
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり				
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
全身障害および投与局所 様態	浮腫	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	末梢性浮腫	3	100.0			5	83.3	1	16.7	24	96.0	1	4.0	32	94.1	2	5.9
	カテーテル留置部位そう痒感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	カテーテル留置部位発疹	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	顔面浮腫	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	胸痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	口渇	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	穿刺部位出血	3	100.0			5	83.3	1	16.7	25	100.0			33	97.1	1	2.9
	注射部位そう痒感	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	注射部位紅斑	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	疼痛	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
臨床検査	リンパ球数減少	1	33.3	2	66.7	1	16.7	5	83.3	10	40.0	15	60.0	12	35.3	22	64.7
	好中球数減少	3	100.0			1	16.7	5	83.3	12	48.0	13	52.0	16	47.1	18	52.9
	白血球数減少	2	66.7	1	33.3	1	16.7	5	83.3	13	52.0	12	48.0	16	47.1	18	52.9
	血小板数減少	3	100.0			3	50.0	3	50.0	12	48.0	13	52.0	18	52.9	16	47.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	12	48.0	13	52.0	19	55.9	15	44.1
	血中乳酸脱水素酵素増加	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	12	48.0	13	52.0	19	55.9	15	44.1
	血中アルカリホスファターゼ増加	3	100.0			4	66.7	2	33.3	17	68.0	8	32.0	24	70.6	10	29.4
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	18	72.0	7	28.0	25	73.5	9	26.5
	体重減少	3	100.0			6	100.0			18	72.0	7	28.0	27	79.4	7	20.6
	C-反応性蛋白増加	3	100.0			5	83.3	1	16.7	20	80.0	5	20.0	28	82.4	6	17.6
	血中アミラーゼ増加	3	100.0			5	83.3	1	16.7	21	84.0	4	16.0	29	85.3	5	14.7
	P O <sub>2</sub> 低下	2	66.7	1	33.3	5	83.3	1	16.7	23	92.0	2	8.0	30	88.2	4	11.8
	血中クレアチニン増加	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	血中尿酸増加	3	100.0			6	100.0			23	92.0	2	8.0	32	94.1	2	5.9
	P O <sub>2</sub> 上昇	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中クレアチニン減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中ビリルビン増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中ブドウ糖増加	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	血中重炭酸塩減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	血中重炭酸塩増加	2	66.7	1	33.3	6	100.0			25	100.0			33	97.1	1	2.9
	血中尿酸減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	好中球数増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	心電図QT補正間隔延長	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	総蛋白減少	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	総蛋白増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	単球数増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	尿中血陽性	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	尿中蛋白陽性	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9
	尿沈渣異常	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9

(Continued)

解析対象集団=安全性解析対象集団

MedDRA Version 8.0	投与群 (mg/m <sup>2</sup> )												計						
	0.7				1.0				1.3										
	薬物有害反応				薬物有害反応				薬物有害反応				薬物有害反応						
	なし		あり		なし		あり		なし		あり		なし		あり				
例数		%		例数		%		例数		%		例数		%		例数		%	
臨床検査	白血球数増加	3	100.0			6	100.0			24	96.0	1	4.0	33	97.1	1	2.9		

## 付録 2



## (1) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述

## 1) 死亡例の叙述

登録番号 17

登録番号	17	登録日	20 年 月 日
1 回投与量	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	33日目*
有害事象(医師記載名)	間質性肺炎	有害事象 (PT)	間質性肺疾患
重篤度	: 重篤	発現日	: 31日目*
程度	: Grade 5	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 死亡
重篤とした理由: 死亡			
有害事象(医師記載名)	気胸	有害事象 (PT)	気胸
重篤度	: 重篤	発現日	: 58日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: 可能性小	転帰	: 軽快
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	(感染, 血液その他) 敗血症	有害事象 (PT)	敗血症
重篤度	: 重篤	発現日	: 95日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: 多分なし	転帰	: 未回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕			
多発性骨髄腫の種類 (IgG-κ), 臨床病期 (II A), Disease status (再発後難反応例), 初発時期 (20 年 月), 軟部組織腫瘍 (なし), 溶骨性病変 (なし) 前治療歴: 化学療法 (3 次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (なし)			
〔背景〕			
既往歴: 手根管症候群			
合併症: 四肢痛, 頭痛, そう痒症, 貧血, 低ナトリウム血症, 低アルブミン血症, 疲労, 悪心, 浮動性めまい*, 咳嗽* (※投与開始時には消失)			
薬物アレルギー: なし			
KPS : 100			
〔経緯〕			
治験薬投与状況:			
サイクル1 投与日 1日目*, 5日目*, 8日目*, 11日目*			
サイクル2 投与日 22日目*, 25日目*, 29日目*			
191日前*	他院にて20 年より, Myeloma にて MP 療法, PSL で治療するも増悪が認められるとのことで, bortezomib 治験希望で当院を紹介受診。		
2日前*	治験目的で入院。胸部レ線; 異常なし。CT; 肺野にはレポートでは異常なし。後日, IP 発症後の検討では, 肺底部背側に僅かな間質影を認める。発熱, 咳嗽なく, PS 0。適格であることを再確認。		
1日目*	bortezomib の投与開始。Drug Fever を認めた以外は, 有害事象もなく第1コースを終了。		
23日目*	退院。		

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号	17	登録日	20 年 月 日
1 回投与量	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	33日目*
有害事象(医師記載名)	間質性肺炎	有害事象 (PT)	間質性肺疾患
重篤度	: 重篤	発現日	: 31日目*
程度	: Grade 5	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 死亡
重篤とした理由: 死亡			
有害事象(医師記載名)	気胸	有害事象 (PT)	気胸
重篤度	: 重篤	発現日	: 58日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: 可能性小	転帰	: 軽快
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	(感染, 血液その他) 敗血症	有害事象 (PT)	敗血症
重篤度	: 重篤	発現日	: 95日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: 多分なし	転帰	: 未回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
25日目*	外来にて, 第2コースの Day4 を投与。24日目*より, やや食欲低下があるとの訴えがあったが, 特に重篤なものではなかった。咳嗽なし。		
29日目*	第2コース, Day8 のため外来受診。25日目*から27日目*まで 38°Cの発熱(27日目*は37°C台), 咳嗽(喀痰なし)があるとの訴えがあり, 外来にて胸部レ線を撮影し確認するも, 異常陰影は認めず, 呼吸音も異常ないため, 治験薬は予定どおり投与し帰宅。		
31日目*	近医より当直医に, 重度の低酸素血症との連絡があり, 緊急入院。血液検査, 血ガス, 胸部レ線の検査を実施。両側の急性肺炎と診断, チェナム, プロジフ, バクトラミンの投与と, mPSL によるパルス療法を開始。		
32日目*	BAL を実施するも, pathogen 同定されず(一般細菌, 結核菌も陰性)。血液検査でも beta-DG, CMV 抗原血症, influenza は陰性。尿中レジオネラも陰性。		
33日目*	肺炎は増悪し, 呼吸不全の状態となったため, 本人, 家族の同意を取得し, 気管挿管, 人工呼吸器装着実施。(治験中止)		
34日目*	レ線像, さらに増悪。		
35日目*	レ線像の改善傾向が確認。		
39日目*	気管切開施行。		
41日目*	CT 施行。間質影が著明であり胸水貯留+。BAL 再施行。		
42日目*	発熱, CRP の再上昇があり, 2 回目のパルス療法施行。		
44日目*	レ線像, 増悪。BAL では, 今回も pathogen 同定されず。リンパ球の増加+(BAL 吸引液)。		
46日目*	右胸腔穿刺。胸水からも pathogen 検出されず。		
55日目*	レ線像, 改善傾向。CPK が 51日目* より急増。下痢+。		
20 年*	ミカファンギン中止後, CPK, アミラーゼともにすみやかに低下。		
58日目*	右気胸発症し, 右胸腔ドレーン(アスピレーションカテーテル)挿入。		
59日目*	セデーション中止後, 意識状態改善傾向(JCS II-30 程度)。		

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号	17	登録日	20 年 月 日
1 回投与量	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	33日目*
有害事象(医師記載名)	間質性肺炎	有害事象 (PT)	間質性肺疾患
重篤度	: 重篤	発現日	: 31日目*
程度	: Grade 5	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 死亡
重篤とした理由: 死亡			
有害事象(医師記載名)	気胸	有害事象 (PT)	気胸
重篤度	: 重篤	発現日	: 58日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: 可能性小	転帰	: 軽快
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	(感染, 血液その他) 敗血症	有害事象 (PT)	敗血症
重篤度	: 重篤	発現日	: 95日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*
因果関係	: 多分なし	転帰	: 未回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
64日目*	気胸改善ないため, 右 B5 気管支塞栓術施行。炎症所見, 肝・腎機能障害は改善傾向。		
69日目*	右気胸改善傾向であるが, 少量の Air leak 続くため, 再度右 B5 気管支塞栓術施行。		
71日目*	気胸残存するため胸腔ドレーン入れ替え施行(28Fr.トロッカーカテーテル挿入)。		
74日目*	ステロイド漸減中, 炎症所見再上昇傾向あり, 抗生剤投与などにて経過観察。意識状態清明となる。下痢は軽快傾向。		
76日目*	胸部 CT 施行。肺や全体はすりガラス影が主体であるが, 両下肺野は traction bronchiectasis あり volume loss の傾向あり。		
78日目*	気胸継続するため, 右 B5 気管支塞栓術施行。Air leak は減少。		
79日目*	発熱および炎症所見の上昇を認めるも, レ線上は間質影増悪無く, 抗生剤投与にて経過観察。各種感染症の検査提出。		
82日目*	炎症所見は改善傾向。気胸も改善し, 胸腔ドレーン抜去。		
87日目*	1 回換気量低下傾向であり, 拘束性肺障害進行。SpO <sub>2</sub> 低下傾向(80%後半)。右胸水貯留を認める。		
88日目*	意識レベル低下あり。PaCO <sub>2</sub> 58.6 mmHg と二酸化炭素蓄積傾向。FiO <sub>2</sub> ; 0.75 としても PaO <sub>2</sub> ; 53.8 mmHg。レ線上も増悪を認め, 3 回目のステロイドパルス施行。		
90日目*	レ線上, opacity の改善あり, 酸素化も改善。		
95日目*	CNS*敗血症を併発。 (※コアグラウゼ陰性ブドウ球菌)		
98日目*	全身浮腫著明, 全身状態悪化, 呼吸状態悪化。		
102日目*	酸素化さらに悪化傾向。右胸水貯留増加を認め胸腔ドレナージ施行。		
103日目*	ドレナージ後, 酸素化, やや改善傾向を認めた。		
106日目*	炎症所見改善傾向。		
107日目*	CNS*敗血症改善。 (※コアグラウゼ陰性ブドウ球菌)		

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号	17	登録日	20 年 月 日			
1回投与量	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日			
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日			
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	33日目*			
有害事象(医師記載名)	間質性肺炎	有害事象 (PT)	間質性肺疾患			
重篤度	: 重篤	発現日	: 31日目*			
程度	: Grade 5	転帰判定日	: 117日目*			
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 死亡			
重篤とした理由: 死亡						
有害事象(医師記載名)	気胸	有害事象 (PT)	気胸			
重篤度	: 重篤	発現日	: 58日目*			
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*			
因果関係	: 可能性小	転帰	: 軽快			
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長						
有害事象(医師記載名)	(感染, 血液その他) 敗血症	有害事象 (PT)	敗血症			
重篤度	: 重篤	発現日	: 95日目*			
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 117日目*			
因果関係	: 多分なし	転帰	: 未回復			
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長						
109日目*	再度, 発熱を認め, 酸素化再増悪 (FiO <sub>2</sub> ; 1.00 にて SpO <sub>2</sub> ; 80%台)					
111日目*	腎機能障害出現。炎症所見悪化。					
112日目*	意識レベル JCS にて III-100~と低下。					
113日目*	レ線上, 増悪傾向。					
117日目*	呼吸状態, 全身状態改善せず, 永眠された。 剖検実施。					
KL-6 (U/mL)	8日目*	25日目*	29日目*	32日目*	39日目*	42日目*
	425	682	758	1,510	9,060	7,650
	50日目*	60日目*	67日目*	74日目*		
	5,510	4,970	4,090	2,590		
〔治験薬との関連性〕						
間質性肺炎: 急性の間質性肺炎であり, かつ, 2回の気管支肺胞洗浄液, 挿管チューブからの吸引液, 胸水からは, 細菌, 真菌, 原虫は検出されず, influenza virus, CMV 感染も否定されている。その後も pathogen は検出されず, 感染性肺炎の可能性はきわめて低いと判断する。						
敗血症: 間質性肺炎の治療により二次的に発症した可能性が高い。						

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

治験中止後、治験薬投与終了後1ヵ月以内（最終投与後22日）の早期死亡例

登録番号 01

登録番号	01	登録日	20■■年■■月■■日	
1回投与量	0.7 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20■■年■■月■■日	
性別	男性	投与開始日	20■■年■■月■■日	
生年月日(発現時年齢)	19■■年■■月■■日(6■■歳)	中止日	25日目*	
有害事象(医師記載名)	肺炎	有害事象(PT)	肺炎	
重篤度	: 重篤	発現日	: 40日目*	
程度	: Grade 4	転帰判定日	: 45日目*	
因果関係	: 関連なし	転帰	: 死亡	
重篤とした理由: 死亡				
〔診断〕 多発性骨髄腫の種類 (IgG-λ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (再発後難反応例), 初発時期 (19■■年■■月), 軟部組織腫瘍 (あり), 溶骨性病変 (あり) 前治療歴: 化学療法 (4次治療), 手術歴 (あり), 放射線療法 (あり)				
〔背景〕 既往歴: 単径ヘルニア, 四肢損傷, 肝機能異常, 一過性脳虚血発作, 薬疹, 心房細動, 肺炎 合併症: 乱視, 斜視, 高カルシウム血症, 低酸素症, 骨痛, アルカローシス, 貧血 薬物アレルギー: インターフェロン アルファ-2a (Grade 1), サリドマイド (Grade 2) KPS : 80				
〔経緯〕 治験薬投与状況: サイクル1投与日 1日目*, 4日目*, 8日目*, 11日目* サイクル2投与日 23日目*				
25日目*	明らかなPDのため中止 (サイクル2 / Day 3)			
26日目*	デキサメタゾン注の投与開始 (~ 29日目*)			
29日目*	CXRにて肺野異常なし			
30日目*	放射線療法開始 (股関節, 両肋骨)			
33日目*	デキサメタゾン注+メルファランによる化学療法開始 (~ 36日目*)			
40日目*	肺炎の発現			
43日目*	CXR(ポータブル)にて consolidation pneumonia			
45日目*	肺炎により死亡			
白血球数 ( /mm <sup>3</sup> )	24日目*	36日目*	40日目*	43日目*
	5,420	3,330	2,360	110
〔治験薬との関連性〕 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、治験薬との因果関係はない。				

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

## 2) その他の重篤な有害事象の叙述

登録番号 08

登録番号	08	登録日	20 年 月 日
1 回投与量	1.0 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	男性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	116日目*
有害事象(医師記載名)	胸水(左)	有害事象(PT)	胸水
重篤度	重篤	発現日	100日目*
程度	Grade 3	転帰判定日	131日目*
因果関係	可能性小	転帰	軽快
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 多発性骨髄腫の種類 (Bence Jones 型-κ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (初回難反応例), 初発時期 (19 年 月), 軟部組織腫瘍 (あり), 溶骨性病変 (あり) 前治療歴: 化学療法 (2 次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (あり)			
〔背景〕 既往歴: 腸重積症, 帯状疱疹 合併症: 骨痛, 上腕骨骨折, 貧血, 脊椎圧迫骨折, 末梢性感覚ニューロパシー, 陰嚢水腫 薬物アレルギー: なし KPS : 80			
〔経緯〕 治験薬投与状況: サイクル1 投与日 1日目*, 4日目*, 8日目*, 11日目* サイクル2 投与日 29日目*, 32日目*, 36日目*, 39日目* サイクル3 投与日 50日目*, 53日目*, 57日目*, 60日目* サイクル4 投与日 84日目*, 87日目*, 91日目*, 94日目* 113日目* 来院した際, 本人より昨年末より咳及び労作時息切れを認めているとの訴えがあった。100日目* の胸部 CT 及び 113日目* の胸部 X-P 検査で左胸水増加, CRP の上昇を認めていたため 113日目* からラシックス錠 20 mg/day とフロモックス錠 300 mg 3×/day の投与を開始した。116日目* 時点で咳, 労作時息切れの持続, SpO <sub>2</sub> 低下 (Room air 90%), 発熱なし, 左呼吸音減弱, 胸部 X-P 検査で左胸水のさらなる増加を認めたため, 精査加療目的で同日緊急入院とした。入院時に胸腔穿刺を施行。Vital Sign : BP 138/87, 体温 37.2°C, HR80(P.E), Lungs : Lt, 呼吸音減弱, 胸部に骨折のためと思われる膨隆あり。右上肢は骨折後のため可動域制限あり。胸水 150 ml の性状は血性で, 比重 1.033, 細胞数 1,030 (好中球 34%, リンパ球 17%, 組織球 47%, 中皮細胞 1%, 好酸球 1%, 好塩基球 0%, 異型細胞 0%, その他 0%), TP 4.7, LDH 158, glu 130 であった。臨床検査値は, WBC 4,200 (好中球 88%, リンパ球 8%), Hb 9.8, Ht 29.9, PLT 17.4, Na 142, K 4.4, Cl 102, BUN 10, Cr 0.8, glu 101, GOT 17, GPT 7, LDH 207, Ca 9.4, CRP 3.50 であった。胸水の smear 上 Plasma cell を認めなかったため細胞表面マーカー検査は施行しなかった。細胞診の報告は, ClassIII Atypical Plasma cells seen であった。また胸水の培養検査では, 菌は検出されなかった。ADA 10.0 IU/L (基準値: 6.8-18.2), ヒアルロン酸 8,630, CEA 0.6, 胸水の好酸菌染色及び好酸菌培養陰性であり結核性胸膜炎は否定的であったが, 治験は一時 OFF となった。116日目* に提出した胸水では, 確定診断が困難であったため, 123日目* に再度, 胸水穿刺を施行した。胸水約 700 mL を採取。細胞数 500 (好中球 2%, リンパ球 46%, 組織球 45%, 中皮細胞 1%, 好酸球 3%, 好塩基球 1%, 異型細胞 0%, その他 2%), 細胞診では, ClassIII			

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号	08	登録日	20 年 月 日			
1 回投与量	1.0 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日			
性別	男性	投与開始日	20 年 月 日			
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (4 歳)	中止日	116日目*			
有害事象(医師記載名)	胸水(左)	有害事象(PT)	胸水			
重篤度	重篤	発現日	100日目*			
程度	Grade 3	転帰判定日	131日目*			
因果関係	可能性小	転帰	軽快			
重篤とした理由:入院又は入院期間の延長						
Atypical Plasma cells seen であったが、ごく少数の形質細胞の存在のみで明らかな原病の増悪とは判断できなかった。また胸水の好酸菌染色及び好酸菌培養も前回同様、陰性であった。入院後、スオード錠 400 mg 2×/day 及び利尿剤(ラシックス錠 20 mg/day)の投与を継続したところ胸水の増加なく、129日目*に抗生剤を中止し、131日目*に退院となった。入院期間中、発熱なく、SpO <sub>2</sub> の低下も認められず酸素療法等は必要としなかった。						
退院時処方:						
①アリナミンF(25) 3T 3× ndE						
②ミオナール(50) 3T 3× ndE						
③ロキソニン(60) 1T 1× 疼痛時						
④MS コンチン(10) 10T 2×						
⑤Lasix 1T 1× M						
検査項目	113日目*	116日目*	120日目*	123日目*	127日目*	130日目*
WBC (/μL)	3,700	4,200	2,700	2,500	3,000	2,500
Hb (g/dL)	9.3	9.8	8.6	8.1	8.5	8.3
PLT (×10 <sup>4</sup> /μL)	15.1	17.4	16.1	15.8	16.3	15.8
Neutro (/μL)	2,616	3,696	1,647	1,275	1,887	1,550
Lympho (/μL)	692	336	459	775	687	525
CRP (mg/dL)	5.40	3.50	1.14	0.48	1.12	0.80
SpO <sub>2</sub> (%)	-	98	98-99	97-98	99	99
体温 (°C)	-	37.2	36.6	36.6	37.2	36.8
一日尿量 (mL)	-	-	1,700	1,540	1,920	-
〔治験薬との関連性〕						
左胸水は骨髄腫細胞を検出できず、細菌培養も陰性であり、利尿剤投与で増加を認めなくなったことから原病の増悪や感染症は確認されず治験薬との因果関係は否定できないと考える。						

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号 15

登録番号	15	登録日	20 年 月 日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	男性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	20 年 月 日
有害事象(医師記載名)	血尿	有害事象 (PT)	血尿
重篤度	重篤	発現日	1日目*
程度	Grade 4	転帰判定日	4日目*
因果関係	関連なし	転帰	回復
重篤とした理由：入院又は入院期間の延長			
〔診断〕 多発性骨髄腫の種類 (IgA-λ, BIP-λ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (再発後難反応例), 初発時期 (19 年 月 日), 軟部組織腫瘍 (なし), 溶骨性病変 (あり) 前治療：化学療法 (7次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (あり)			
〔背景〕 既往歴：椎間板突出, 痔瘻 合併症：高血圧, 疲労, 便秘, 貧血, 感覚減退, 骨痛 KPS : 90 薬物アレルギー：なし			
〔経緯〕 治験薬投与状況： サイクル1 投与日 1日目*			
1日目*	JNJ-26866138 投与 (2.16 mg)。自他覚症状変わりなく経過していたが、夕刻より排尿困難出現。22時頃排便時、怒責をかけたところ肉眼的血尿に気付く。導尿し 25 ml 尿流出あるも不快感除去出来ず。ネラトンカテーテルサイズアップするも凝血塊により、排尿誘導不可。腹部エコーにより膀胱内の固形物確認される。再度導尿し、黄色尿 150 ml あるも再び血尿となる。		
2日目*	膀胱洗浄にて一時的に血尿減少するものの止血に至らず、還流膀胱開始し、持続していた下腹部緊満感及び左側腹部疼痛軽減す。Hb 6.8 g/dl と低下したため MAP2 単位輸血。Cystoscopy 実施により膀胱内に出血部位を確認し止血。直腸診による前立腺癌の疑いがあり、前立腺生検施行。		
8日目*	生検の結果 Adenocarcinoma と診断。JNJ-26866138 は事後不適格とする。		
〔治験薬との関連性〕 2日目* 朝の血尿は高度で膀胱洗浄しても再び凝血塊がつまる状態であり、膀胱鏡下に止血処置を要した。このため Grade 4 (重篤) と判断した。臨床的には前立腺癌が疑われた。登録前の尿潜血は陰性、CT でも異常影は認められなかった。組織検査により myeloma cell 浸潤の可能性もあり得たが、生検により Adenocarcinoma と診断がつき、本臨床試験の登録の際の除外基準に抵触し、事後不適格と判明する。よって治験薬との因果関係はなしと判断するに至る。			

\*：新薬承認情報提供時に置き換え



登録番号 18

登録番号	18	登録日	20 年 月 日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	男性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	—
有害事象(医師記載名)	発熱性好中球減少症	有害事象 (PT)	発熱性好中球減少症
重篤度	: 重篤	発現日	: 32日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 36日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	血小板減少症	有害事象 (PT)	血小板減少症
重篤度	: 重篤	発現日	: 33日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 40日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
<p>〔診断〕  多発性骨髄腫の種類 (IgG-κ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (再発後難反応例),  初発時期 (19 年), 軟部組織腫瘍 (なし), 溶骨性病変 (あり)  前治療歴: 化学療法 (6 次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (なし)</p> <p>〔背景〕  既往歴: 虫垂炎  合併症: 貧血, リンパ球減少症, 骨粗鬆症  薬物アレルギー: なし  KPS : 100</p> <p>〔経緯〕  治験薬投与状況: サイクル 3 より 1.0 mg/m<sup>2</sup> に減量。  サイクル 1 投与日 1日目*, 4日目*, 8日目*, 11日目*  サイクル 2 投与日 22日目*, 25日目*, 29日目*, 32日目*  サイクル 3 投与日 50日目*, 53日目*, 57日目*, 60日目*  サイクル 4 投与日 71日目*, 74日目*, 78日目*, 81日目*  サイクル 5 投与日 99日目*, 102日目*, 106日目*, 109日目*  サイクル 6 投与日 124日目*, 127日目*, 131日目*, 134日目*</p> <p>32日目* 外来受診, サイクル 2/Day11 の治験薬投与 (WBC : 1,170, NEUT : 720, PLT : 3.9 万/μL) 帰宅後, 夜間に発熱。(39.5℃)</p> <p>33日目* 緊急入院, 抗生剤の点滴開始。(休日につき好中球数確認できないため) (WBC : 1,600, PLT : 1.9 万/μL)</p> <p>36日目* 入院後は 38℃ 以上の発熱なし, 血小板減少症続くため, 入院継続中。 (WBC : 1,000, NEUT : 560, PLT : 1.6 万/μL)</p> <p>40日目* 入院後経過は安定しており末梢血の回復傾向を認めたため退院。 (WBC : 1,600, NEUT : 880, PLT : 5.3 万/μL)</p> <p>46日目* 外来受診, 次サイクル移行と判断。 (WBC : 2,320, NEUT : 1,438, PLT : 11.2 万/μL)</p> <p>〔治験薬との関連性〕  bortezomib による好中球減少症, 血小板減少症と判断する。</p>			

\* : 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号 20

登録番号	20	登録日	20 年 月 日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (7 歳)	中止日	49日目*
有害事象(医師記載名)	敗血症	有害事象 (PT)	腸球菌性敗血症
重篤度	: 重篤	発現日	: 48日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 61日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	肺炎	有害事象 (PT)	肺炎
重篤度	: 重篤	発現日	: 49日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 63日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
<p>〔診断〕  多発性骨髄腫の種類 (IgG-κ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (再発例),  初発時期 (19 年 月), 軟部組織腫瘍 (なし), 溶骨性病変 (あり)  前治療歴: 化学療法 (2次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (なし)</p> <p>〔背景〕  既往歴: 高血圧  合併症: 子宮平滑筋腫, 高アミラーゼ血症, 貧血, 骨折, 脂漏性皮膚炎  薬物アレルギー: なし  KPS : 100</p> <p>〔経緯〕  治験薬投与状況:  サイクル1 投与日 1日目*, 4日目*, 8日目*, 11日目*  サイクル2 投与日 35日目*, 39日目*, 42日目*, 46日目*</p> <p>〔経緯〕  35日目*より2コース目を開始した。46日目* (day11) 来院時, 42日目* (day8) 投与後から Grade 2 の全身倦怠感と食欲不振が持続していたが, 同日の血液検査 (WBC 2,300/μL, Neutro 1,449/μL, Lympho 322/μL, Hb 11.0 g/dL, PLT 3.9×10<sup>4</sup>/μL, GOT 22 U/L, GPT 11 U/L, BUN 18 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Ca 9.3 mg/dL, T-bil 0.6 mg/dL, CRP &lt; 0.09 mg/dL) でも, 休薬基準に合致しないと判断し, day11 に JNJ-26866138 1.81 mg/body (1.3 mg/m<sup>2</sup>) を投与した。</p> <p>48日目* (day13) より 39度台の発熱あり, 敗血症疑いで 49日目* 緊急入院とした。入院時 40℃の発熱あり, 血液検査で WBC 10,700/μL, Neutro 9,651/μL, Lympho 685/μL, Hb 11.4 g/dL, PLT 1.8×10<sup>4</sup>/μL, GOT 28 U/L, GPT 16 U/L, BUN 29 mg/dL, Cr 1.2 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 97 mEq/L, Ca 8.5 mg/dL, T-bil 1.4 mg/dL, CRP 9.79 mg/dL であった。胸部 X-P 上, 肺炎を疑う所見は認められなかったが, 50日目* より左肺野に fine crackle を聴取。同日の胸部 X-P で左下肺野に肺炎像を認めた。また, 49日目*, 50日目*に採取した血液培養の結果, <i>Enterococcus durans/hirae</i> が検出された。上記から敗血症, 肺炎と診断し, 抗生剤等の投与を開始した。抗生剤投与後, 徐々に解熱し, CRP および血液培養も陰性化した。また, 63日目* の胸部 X-P 上, 肺炎像改善したため, 72日目* に退院とした。</p>			

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号	20	登録日	20■■年■■月■■日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20■■年■■月■■日
性別	女性	投与開始日	20■■年■■月■■日
生年月日(発現時年齢)	19■■年■■月■■日(7■■歳)	中止日	49日目*
有害事象(医師記載名)	敗血症	有害事象(PT)	腸球菌性敗血症
重篤度	: 重篤	発現日	: 48日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 61日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	肺炎	有害事象(PT)	肺炎
重篤度	: 重篤	発現日	: 49日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 63日目*
因果関係	: ほぼ確実	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
〔治験薬との関連性〕			
今回の事象は、治験薬の投与との時間的相関などから治験薬による可能性が大きいと判断した。			

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号 31

登録番号	31	登録日	20 年 月 日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	160日目*
有害事象(医師記載名)	腸炎(非感染性)	有害事象(PT)	腸炎
重篤度	: 重篤	発現日	: 151日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 157日目*
因果関係	: 可能性大	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	気管支肺炎	有害事象(PT)	気管支肺炎
重篤度	: 重篤	発現日	: 148日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 160日目*
因果関係	: 可能性大	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
<p>〔診断〕  多発性骨髄腫の種類 (IgA-λ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (再発例),  初発時期 (20 年 月), 軟部組織腫瘍 (なし), 溶骨性病変 (あり)  前治療歴: 化学療法 (1 次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (あり)</p> <p>〔背景〕  既往歴: 帯状疱疹, 足部白癬, 歯髄炎  合併症: 脊椎圧迫骨折, 不眠症, 背部痛, 貧血  薬物アレルギー: なし  KPS : 90</p> <p>〔経緯〕  治験薬投与状況: サイクル 2 より 1.0 mg/m<sup>2</sup> に減量。  サイクル 1 投与日 1日目*, 5日目*  サイクル 2 投与日 22日目*, 25日目*, 29日目*, 32日目*  サイクル 3 投与日 43日目*, 46日目*, 50日目*, 53日目*  サイクル 4 投与日 78日目*, 81日目*, 85日目*, 89日目*  サイクル 5 投与日 113日目*, 116日目*, 120日目*, 123日目*  サイクル 6 投与日 141日目*, 144日目*, 148日目*, 151日目*  151日目* の臨床検査は, WBC 1,700/μL, Neutro 918/μL, Hb 11.5 g/dL, PLT 3.3×10<sup>4</sup>/μL,  GOT 33 U/L, GPT 18 U/L, LDH 693 U/L, ALP 185 U/L, Amy 120 U/L, BUN 13 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL,  Na 135 mEq/L, K 4.7 mEq/L, C1 99 mEq/L, Ca 10.1 mg/dL, T-bi1 0.2 mg/dL, CRP 1.80 mg/dL で,  「風邪をひいた」との訴えがあったが軽度の咳嗽, 咽頭発赤を認めるのみであったため, PL 顆  粒 3 g 3×/day, トランサミンカプセル 750 mg 3×/day 休薬基準に合致しないと判断し, 同日 6  サイクル目 day11 として JNJ-26866138 1.46 mg/body を投与した。Day11 投与日の夜間より 39 度  台の発熱 (最高 39.7℃), 及び Grade 3 の下痢 (水様便, 3 回以上/日, 便失禁あり), 嘔吐 (Grade  2) が出現したが自己判断で様子を見ていた。症状改善なく, 喘鳴と息苦しさも自覚したため  153日目*外来受診した。受診時, 体温 36.9℃, SpO<sub>2</sub> 96%, 咳嗽, 喀痰, 咽頭発赤, 呼吸困難感あ  り, 聴診で右下葉に喘鳴, 腸蠕動亢進を認めた。WBC 4,400/μL, Neutro 3,700/μL, Hb 13.2 g/dL,  PLT 2.8×10<sup>4</sup>/μL, GOT 63 U/L, GPT 26 U/L, LDH 1,224 U/L, ALP 197 U/L, Amy 137 U/L, BUN  23 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 3.4 mEq/L, C1 96 mEq/L, Ca 10.6 mg/dL, T-bi1 0.4 mg/dL,  CRP 18.51 mg/dL, インフルエンザ抗原 (-), 胸部 X-P 上, 肺炎像なし。下痢, 発熱による脱水</p>			

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

登録番号	31	登録日	20 年 月 日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日
性別	女性	投与開始日	20 年 月 日
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (6 歳)	中止日	160日目*
有害事象(医師記載名)	腸炎(非感染性)	有害事象(PT)	腸炎
重篤度	: 重篤	発現日	: 151日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 157日目*
因果関係	: 可能性大	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
有害事象(医師記載名)	気管支肺炎	有害事象(PT)	気管支肺炎
重篤度	: 重篤	発現日	: 148日目*
程度	: Grade 3	転帰判定日	: 160日目*
因果関係	: 可能性大	転帰	: 回復
重篤とした理由: 入院又は入院期間の延長			
<p>も認めため、精査加療目的で同日緊急入院とした。緊急入院後、抗生剤、抗菌剤、気管支拡張剤、去痰剤の投与を開始した。</p> <p>153日目* の痰培養で <i>Candida albicans</i> 1+と <i>Pseudomonas fluorescens</i> が少数検出されたが、血液培養は153日目*, 154日目*ともに陰性であった。154日目* の喀痰検査 [TB(PCR), MAC(PCR)] も陰性であった。また、155日目* の KL6 238 IU/mL, SPD&lt;17.2 ng/mL, <math>\beta</math>D グルカン 9.3 pg/mL で間質性肺炎や真菌性肺炎を示唆する結果は認めなかった。</p> <p>154日目* に CT 検査施行。CT 所見は、①小葉中心性粒状影が肺野末梢に認められる、②中・末梢気道の肥厚像は明らかでない、③透過性肺水腫を示唆する所見も明らかでない、④心拡大なし、であった。同日の血液ガス分析では、pH 7.482, PCO<sub>2</sub> 31.6 Torr, PO<sub>2</sub> 70 Torr, BE 0.6 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.1 mEq/L, 両側中下肺野に fine crackle 聴取, wheeze はなし。</p> <p>入院後の最高体温は 154日目* の 38.6°Cで、155日目*には 36°C台に回復し、155日目* の胸部 X-P 上も肺炎像消失した。</p> <p>また 157日目* には腸炎も回復、160日目* の血液検査は、WBC 3,500 /<math>\mu</math>L, Neutro 2,307 /<math>\mu</math>L, Hb 10.5 g/dL, PLT 5.5 <math>\times</math> 10<sup>4</sup> /<math>\mu</math>L, GOT 47 U/L, GPT 48 U/L, LDH 588 U/L, ALP 199 U/L, Amy 130 U/L, BUN 12 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, Na 142 mEq/L, K 4.5 mEq/L, C1 104 mEq/L, Ca 10.0 mg/dL, T-bil 0.5 mg/dL, CRP 0.61 mg/dL で炎症反応も陰性化した。159日目* から抗生剤を経口薬に変更し、5日間で飲みきり中止とした。その後、腸炎および気管支肺炎の再燃は認めていない。</p> <p>[治験薬との関連性]</p> <p>治験薬投与後の好中球減少期に発症していることから、治験薬との因果関係は否定できないと考える。</p>			

登録番号 34

登録番号	34	登録日	20 年 月 日																				
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20 年 月 日																				
性別	男性	投与開始日	20 年 月 日																				
生年月日(発現時年齢)	19 年 月 日 (5 歳)	中止日	25日目*																				
有害事象(医師記載名)	間質性肺炎	有害事象 (PT)	間質性肺疾患																				
重篤度	重篤	発現日	25日目*																				
程度	Grade 1	転帰判定日	29日目*																				
因果関係	関連なし*	転帰	軽快																				
重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態																							
〔診断〕 多発性骨髄腫の種類 (Bence Jones 型-λ), 臨床病期 (IIIA), Disease status (再発例), 初発時期 (20 年 月), 軟部組織腫瘍 (なし), 溶骨性病変 (あり) 前治療歴: 化学療法 (1次治療), 手術歴 (なし), 放射線療法 (なし)																							
〔背景〕 既往歴: なし 合併症: 脊椎圧迫骨折, 疼痛, 不眠症, 食欲不振, 高尿酸血症, 低蛋白血症, 血中乳酸脱水素酵素増加*, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, 血中クレアチニン増加, 高血圧, 白血球数増加*, 低カルシウム血症*, 骨粗鬆症, 頭痛* (※投与開始時には消失)																							
薬物アレルギー: なし KPS : 100																							
〔経緯〕 治験薬投与状況: サイクル1 投与日 1日目*, 5日目*, 8日目*, 11日目* サイクル2 投与日 22日目* 22日目* サイクル2, day1 投与 (PaO <sub>2</sub> : 70.9)。退院。 25日目* 外来受診。胸部 CT 検査により背側に間質影が確認され (PaO <sub>2</sub> : 75.8), 投与及び治験中止と判断した。																							
<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤投与前, 発現後の CT を含めた胸部 CT, XP 所見の推移 <ul style="list-style-type: none"> <li>28日前* CT 右肺背側に陰影みとめるも重力の影響と考えられた</li> <li>6日前* 胸部 X-P 正常</li> <li>25日目* 背側に reticular shadow(+) IP の陰影</li> <li>29日目* 背側の reticular shadow は改善傾向で, 入院時(28日前*)とほぼ変わらない程度となっている</li> </ul> </li> <li>感染に関する検査値 (β-D グルカン, CRP, 喀痰検査) <ul style="list-style-type: none"> <li>β-D グルカン, 喀痰検査は実施せず。</li> </ul> </li> </ul>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>5日前*</th> <th>11日目*</th> <th>19日目*</th> <th>25日目*</th> <th>29日目*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> <td>-</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>465</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>378</td> <td>424</td> </tr> </tbody> </table>						検査項目	5日前*	11日目*	19日目*	25日目*	29日目*	CRP (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	-	0.1	KL-6 (U/mL)	465	-	-	378	424
検査項目	5日前*	11日目*	19日目*	25日目*	29日目*																		
CRP (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	-	0.1																		
KL-6 (U/mL)	465	-	-	378	424																		

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

[治験薬との関連性]

薬剤反応である可能性が高い

[20■■年■■月■■日開催の国際間肺障害検討委員会の見解]

bortezomib との関連性は「not related」と判定。本剤投与前の CT 画像で、異常所見と断定できるほどではないが間質性の陰影が認められている。また投与後に PaO<sub>2</sub> の低下はあるものの投与前後で画像所見上の有意な悪化はないとして、薬剤との因果関係は否定された。

[効果・安全性評価委員会の見解]

臨床医の立場からは主治医の慎重な判断と対応は評価できる。ただし臨床試験としてデータを第三者的に評価した場合、画像上の投与前からの明らかな悪化は確認できないとの画像診断専門医による結果が出ており、本事象を治験薬による間質性肺炎と断定するのは困難である。本委員会としては国際間肺障害検討委員会の見解（因果関係なし）を支持する。ただし、本剤投与後の PaO<sub>2</sub> 低下などの呼吸器症状の発現については市販後においても十分な注意が必要である。

※：主治医判定は「ほぼ確実」であるが、効果・安全性評価委員会での検討の結果、「関連なし」と判定された。

登録番号 10 の報告事象「腎細胞癌」は、本剤の継続又は再投与試験（試験番号：JNJ-26866138-JPN-MM-201）の投与中止後に確定診断された。過去の CT 画像を再読影したところ、本試験のサイクル 2 よりわずかに異常陰影が認められた。本症例の叙述を示す。

登録番号 10（継続又は再投与試験では、登録番号 10-1E）

登録番号	10	登録日	20■■年■■月■■日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20■■年■■月■■日
性別	男性	投与開始日	20■■年■■月■■日
生年月日（発現時年齢）	19■■年■■月■■日（5■■歳）	中止日	221日目*
有害事象（医師記載名）	腎細胞癌（T <sub>1a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ）	有害事象（PT）	腎細胞癌，病期不明
重篤度	重篤	発現日	255日目*
程度	Grade 2	転帰判定日	255日目*
因果関係	可能性小	転帰	回復
重篤とした理由：その他の医学的に重要な状態			
〔診断〕			
多発性骨髄腫の種類（IgG-κ），臨床病期（IIA），Disease status（再発後難反応例），初発時期（20■■年■■月），軟部組織腫瘍（なし），溶骨性病変（あり）			
前治療歴：化学療法（4次治療），手術歴（なし），放射線療法（なし）			
〔背景〕			
既往歴：遺伝性球状赤血球症			
合併症：胆嚢ポリープ，腎嚢胞，胸水，右脚ブロック，背部痛，貧血，リンパ球数減少，脊椎圧迫骨折			
薬物アレルギー：なし			
KPS : 90			
〔経緯〕			
治験薬投与状況			
第 I/II 相試験：6 サイクル投与完了（休薬，減量なし）			
継続又は再投与試験：3 サイクルまで投与（休薬，減量なし）			
1日目*	第 I / II 相試験投与開始。		
148日目*	継続又は再投与試験に移行。		
183日目*	継続投与 2 サイクル（第 I/II 相試験からの総数は 8 サイクル）後の CT 検査で左腎下極に直径 1 cm 大の微かな腫瘍陰影を認めたため，腎細胞癌を疑い精査を行った。		
197日目*	腹部 MRI 検査の読影結果は，「左腎下極に皮膜を反映すると思われる低信号域で囲まれた約 12 cm 大の結節性病変を認め，内部の信号強度はやや不均一で，局所的には嚢胞変性を示唆するような高信号域として描出されている部分も認める。Dynamic study では，早期から腎皮質と同等，あるいはそれ以上に不均一な造影効果を示している。静脈内腫瘍塞栓やリンパ節転移を示唆する所見なし。CT の所見と併せると平衡相では低濃度域として描出される病変と考えられる。」であり，腎細胞癌が強く疑われた。		
254日目*	入院。		
255日目*	体腔鏡下左腎部分切除術を施行し，直径 2 cm の腫瘍を摘出した。組織診の結果，腎細胞癌：clear cell carcinoma の診断であった。		

\*：新薬承認情報提供時に置き換え



登録番号	10	登録日	20■■年■■月■■日
用量レベル	1.3 mg/m <sup>2</sup>	同意日	20■■年■■月■■日
性別	男性	投与開始日	20■■年■■月■■日
生年月日(発現時年齢)	19■■年■■月■■日(5■■歳)	中止日	221日目*
有害事象(医師記載名)	腎細胞癌 (T <sub>1a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	有害事象 (PT)	腎細胞癌, 病期不明
重篤度	: 重篤	発現日	: 255日目*
程度	: Grade 2	転帰判定日	: 255日目*
因果関係	: 可能性小	転帰	: 回復
重篤とした理由: その他の医学的に重要な状態			
<p>260日目* 術中, 術後の経過良好で退院し, 以後経過観察となった。</p> <p>腎細胞癌の診断後, 過去の CT film を再読影したところ, 39日目* (第 I/II 相試験の 2 サイクル後) から左腎下極にわずかに陰影を認めていたが, 96日目* (第 I/II 相試験の 4 サイクル後) には, 撮影条件により陰影は認められていなかった。本症例は, 早期に発見された腎細胞癌であり, 第 I/II 相試験の 2 サイクル後の画像で, 腎細胞癌を発見することは, 非常に難しい状況であった。このため, JNJ-26866138 1.3 mg/m<sup>2</sup>の投与が計 9 サイクルまで継続された。</p> <p>〔治験薬との関連性〕</p> <p>腎細胞癌と治験薬との関連性については, 画像上 2 サイクル後より左腎下極に陰影を認めていることから, 否定できないと考える。</p>			