

ベルケイド®注射用 3mg
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした
特定使用成績調査
安全性解析結果

ヤンセンファーマ株式会社

2014年4月24日



はじめに

ボルテゾミブは、本邦では2006年10月に再発又は難治性の多発性骨髄腫の適応症で製造・販売承認を取得し、同年12月よりベルケイド®として販売が開始されました。同時に本邦における本剤の使用実態下の安全性、有効性について調査することを目的として、本剤の投与を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫の全症例を対象に「ベルケイド®注射用3 mg特定使用成績調査(以下、本調査)」が開始されました。

つきましては、海外臨床試験成績と比べ副作用の発現傾向が異なる可能性があるとして重点調査項目に設定された9項目(急性肺障害・間質性肺炎、心機能障害、末梢性ニューロパチー、皮膚障害、消化管障害、腫瘍崩壊症候群、血液毒性、発熱、低血圧)について、1010例を対象とした安全性解析結果をご報告申し上げます。

対象と方法

2006年12月1日から2007年11月30日の期間に登録された再発又は難治性の症例1047例(279施設)のうち、2011年4月4日までに調査票が固定された1010例を安全性解析対象とし(安全性解析除外症例なし)、観察期間は本剤投与開始から最長3年間としました。

調査項目は、患者背景(性、年齢、病歴、前治療歴等)、治療内容(本剤投与状況、併用薬等)、検査結果(臨床検査、理学検査)、臨床経過(臨床症状、転帰、有害事象、抗腫瘍効果等)としました。

統計解析は、要因2区分の場合はFisherの直接確率計算を用い、要因3区分以上の場合には $2 \times n$ の χ^2 検定を用いました。有意水準は両側5%としました。

結果

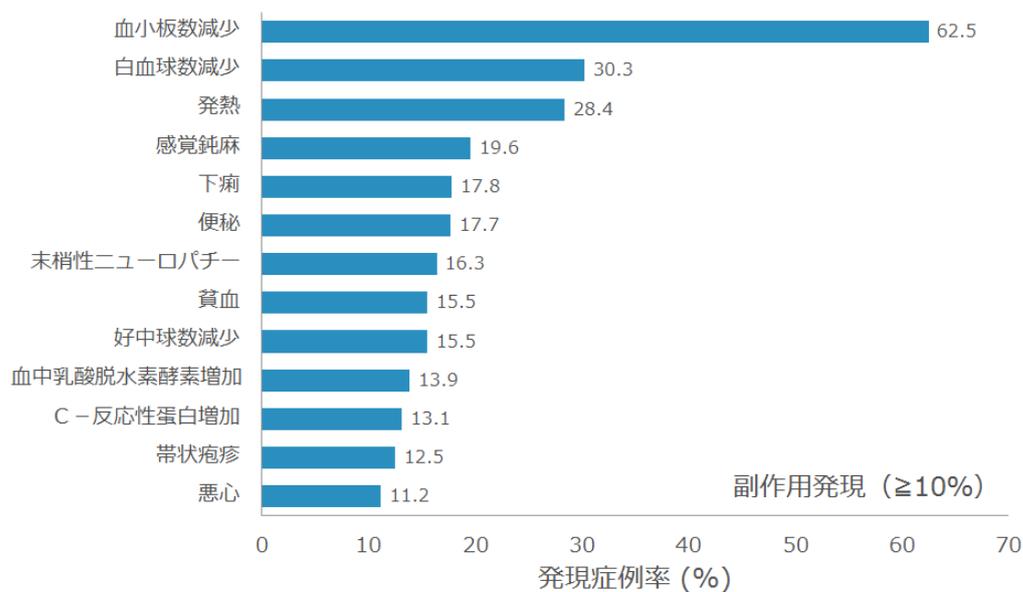
安全性解析対象症例 1010 例の患者背景を表 1 に示します。解析対象症例の年齢平均値(±SD)は 63.48 (±9.03)歳であり, 65 歳以上の症例は 45.84% (463/1010 例)でした。

表 1 患者背景

調査項目	調査症例数	調査項目	調査症例数
安全性解析対象症例	1010	多発性骨髄腫の初発時期 (平均値±SD)	3.84±4.29年
性別		最短	0.12年
男	541	最長	67.98年
女	469	PS	
年齢 (平均値±SD)	63.48±9.03歳	0	363
最少	31歳	1	409
最高	92歳	2	215
骨髄腫のタイプ (重複選択)		3	18
IgG	563	4	5
IgA	227	未記載	0
IgD	48	肺疾患の合併症	
IgE	0	無	913
IgM	3	有	97
Bence Jones型	182	不明	0
κ	458	未記載	0
λ	312	心疾患の合併症	
非分泌型	35	無	905
その他	4	有	105
不明	0	不明	0
臨床病期 (ISS)		未記載	0
病期 I	85	末梢神経障害の合併症	
病期 II	160	無	690
病期 III	315	有	318
未記載	450	不明	2
臨床病期 (D&S)		未記載	0
病期 I	30	デキサメタゾン併用	
病期 II	138	無	232
病期 III	734	有	778
未記載	108	不明	0
		未記載	0

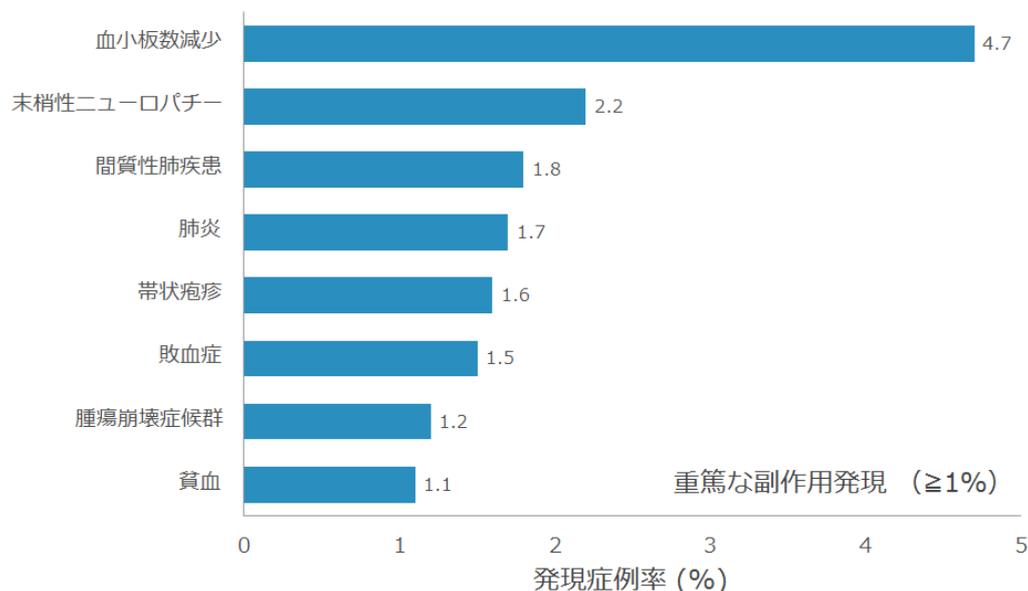
副作用発現症例率は95.64% (966/1010例)であり、器官別大分類では臨床検査の発現症例率が77.23% (780/1010例)と最も高く、次いで胃腸障害42.08% (425/1010例)、神経系障害41.09% (415/1010例)の順でした (図1A)。

図1A 副作用発現



重篤な副作用発現症例率は23.86% (241/1010例)であり、種類別の発現症例率は高い順に、血小板数減少4.65% (47/1010例)、末梢性ニューロパチー2.18% (22/1010例)、間質性肺疾患1.78% (18/1010例)、带状疱疹1.58% (16/1010例)等でした (図1B)。

図1B 重篤な副作用発現



副作用発現症例率を年齢別（65歳未満，65歳以上）に解析したところ，65歳以上の症例で心機能障害関連副作用が有意に高く認められました($p < 0.01$ ，表2)。

表2 年齢別副作用発現

年齢	<65歳	65歳≤	未記載	計	Fisher
対象症例数	546	463	1	1010	
副作用全体					
発現症例数	526	439	1	966	$p = 0.2794$
発現症例率 %	96.34	94.82	100	95.64	
重篤な副作用					
発現症例数	127	114	0	241	$p = 0.6567$
発現症例率 %	23.26	24.62	0	23.86	
急性肺障害・間質性肺炎					
発現症例数	93	66	1	160	$p = 0.2597$
発現症例率 %	17.03	14.25	100	15.84	
ボルテゾミブ関連肺障害					
発現症例数	22	23	0	45	$p = 0.5411$
発現症例率 %	4.03	4.97	0	4.46	
心機能障害					
発現症例数	12	29	0	41	$p = 0.0012$
発現症例率 %	2.20	6.26	0	4.06	

PS (performance status) 別の解析においては，重篤な副作用，急性肺障害・間質性肺炎、ボルテゾミブ関連肺障害，心機能障害の発現症例率がPSの悪い症例で有意に高く認められました（いずれも $p < 0.005$ ，表3）。

表3 PS別副作用発現

PS	PS 0	PS 1	PS 2	PS 3≤	計	χ^2
対象症例数	363	409	215	23	1010	
副作用全体						
発現症例数	347	395	201	23	966	$p = 0.2306$
発現症例率 %	95.59	96.58	93.49	100	95.64	
重篤な副作用						
発現症例数	72	88	68	13	241	$p < 0.0001$
発現症例率 %	19.83	21.52	31.63	56.52	23.86	
急性肺障害・間質性肺炎						
発現症例数	51	47	53	9	160	$p < 0.0001$
発現症例率 %	14.05	11.49	24.65	39.13	15.84	
ボルテゾミブ関連肺障害						
発現症例数	15	10	17	3	45	$p = 0.0029$
発現症例率 %	4.13	2.44	7.91	13.04	4.46	
心機能障害						
発現症例数	10	12	18	1	41	$p = 0.0042$
発現症例率 %	2.75	2.93	8.37	4.35	4.06	

本調査では、腎機能障害症例 252 例、肝機能障害症例 51 例が含まれていましたが、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無で副作用発現症例率に差異は認めませんでした（表 4）。

表4 腎機能障害/肝機能障害有無別の副作用発現

	症例数	発現症例数	発現症例率 (%)	Fisher
腎機能障害合併 無	757	724	95.64	p =1.0000
腎機能障害合併 有	252	241	95.63	
不明	1	1	100.00	
	症例数	発現症例数	発現症例率 (%)	Fisher
肝機能障害合併 無	958	914	95.41	p =0.1626
肝機能障害合併 有	51	51	100.00	
不明	1	1	100.00	

重点調査項目について

重点調査項目 9 項目の副作用発現症例率及び重篤な副作用発現症例率を表 5 に示します。

表5 重点調査項目の副作用発現

重点調査項目 (N=1,010)	副作用		重篤な副作用	
	発現症例数	%	発現症例数	%
急性肺障害・間質性肺炎 (肺炎、間質性肺疾患、細菌性肺炎、咳嗽、気管支肺炎アスペルギルス症、気管支肺炎、喘息等)	160	15.84	58	5.74
ボルテゾミブ関連肺障害 (肺障害、肺臓炎、間質性肺疾患、低酸素症、酸素飽和度低下、非心原性肺水腫、毛細血管漏出症候群)	45	4.46	21	2.08
心機能障害	41	4.06	15	1.49
末梢性ニューロパチー (感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー等)	379	37.52	40	3.96
皮膚障害	152	15.05	2	0.20
消化管障害	425	42.08	31	3.07
腫瘍崩壊症候群	59	5.84	12	1.19
血液毒性 (血小板数減少、白血球数減少、貧血、好中球数減少等)	786	77.82	63	6.24
発熱 (発熱、発熱性好中球減少症、腫瘍熱)	298	29.50	6	0.59
低血圧 (低血圧、起立性低血圧、血圧低下)	53	5.25	9	0.89

急性肺障害・間質性肺炎/ボルテゾミブ関連肺障害

急性肺障害・間質性肺炎に関連した副作用のうち、肺臓炎、肺障害、間質性肺疾患、低酸素症、酸素飽和度低下、非心原性肺水腫及び毛細血管漏出症候群をボルテゾミブ関連肺障害と定義しました。ボルテゾミブ関連肺障害の重篤な副作用発現症例率は2.08% (21/1010例)でした(間質性肺疾患18例,肺障害2例,非心原性肺水腫1例)。ボルテゾミブ関連肺障害の副作用は全て投与開始後3サイクル以内(9週間以内)での発現であり、治療サイクルの初期段階で発現する傾向が見られました(表6)。急性肺障害・間質性肺炎関連の副作用の転帰は178件中143件が軽快又は回復、15件が未回復、17件が死亡(細菌性肺炎6件,間質性肺疾患,肺炎各5件,呼吸不全1件)でした。デキサメタゾン併用の有無により副作用発現症例率を解析したところ、肺障害関連の発現症例率に有意な差はありませんでしたが(p=0.11)、ボルテゾミブ関連肺障害の発現症例率はデキサメタゾン併用時に有意に低下していました(p=0.04,表7)。

表6 投与サイクル数別副作用発現

サイクル		1	2	3	4	5	6	7	8	9≤	不明	計
症例数		1010	835	394	334	251	212	174	148	120	-	1010
急性肺障害・間質性肺炎	発現件数	92	58	8	4	2	7	1	1	3	2	178
	%*	9.11	6.95	2.03	1.20	0.80	3.30	0.57	0.68	2.50	-	-
ボルテゾミブ関連肺障害	発現件数	30	15	1	0	0	0	0	0	0	-	46
	%*	2.97	1.80	0.25	0	0	0	0	0	0	-	-
心機能障害	発現件数	31	3	3	1	3	0	0	1	2	2	46
	%*	3.07	0.36	0.76	0.30	1.20	0	0	0.68	1.67	-	-
末梢性ニューロパチー	発現件数	158	134	40	27	18	5	3	4	8	11	408
	%*	15.64	16.05	10.15	8.08	7.17	2.36	1.72	2.70	6.67	-	-
皮膚障害	発現件数	80	53	18	5	3	3	1	1	3	4	171
	%*	7.92	6.35	4.57	1.50	1.20	1.42	0.57	0.68	2.50	-	-
消化管障害	発現件数	390	170	58	27	13	9	3	4	10	3	687
	%*	38.61	20.36	14.72	8.08	5.18	4.25	1.72	2.70	8.33	-	-
腫瘍崩壊症候群	発現件数	55	2	0	1	0	0	0	0	0	1	59
	%*	5.45	0.24	0	0.30	0	0	0	0	0	-	-
血液毒性	発現件数	1160	321	56	29	6	12	6	3	7	3	1603
	%*	114.85	38.44	14.21	8.68	2.39	5.66	3.45	2.03	5.83	-	-
発熱	発現件数	234	49	10	3	1	2	0	3	0	0	302
	%*	23.17	5.87	2.54	0.90	0.40	0.94	0	2.03	0	-	-
低血圧	発現件数	27	17	1	2	2	0	0	2	1	1	53
	%*	2.67	2.04	0.25	0.60	0.80	0	0	1.35	0.83	-	-

*各サイクルにおける本剤治療症例に対する発現率(件数%)

ボルテゾミブ関連肺障害の副作用の転帰は、軽快又は回復38例、未回復3例、死亡5例(全て間質性肺疾患,うち3例はボルテゾミブ関連肺障害が死因)でした。本調査におけるボルテゾミブ関連肺障害の発現頻度は4.46%(45/1010例)であり(表5)、既報の823例を対象とした特定使用成績調査結果の3.77%よりやや高い数値となっている

ますが(向井ら, 臨床血液. 2011, 52:1859-1869), 本調査の患者背景と大きな違いはなく有意な増加ではないと考えられます (χ^2 乗検定; p=0.461)。また, その発現頻度は海外(0.1%未満)と比べて高かったものの, 発売前に実施された日本血液学会による個人輸入使用の実態調査で報告された発現率 15.2%より低値でした(後藤ら, 臨床血液. 2006, 47:1521-1527, Gotoh A, et al., Int J Hematol. 2006, 84:406-412)。減少理由としては, 専門委員会の勧告を受けボルテゾミブ投与を原則的に PS 良好 (0-2) 症例に限定したこと, 前治療回数の減少, 本剤投与時のステロイド剤併用率の増加等が考えられます。本調査では 7 割を超える症例でデキサメタゾンが併用されており、加えてデキサメタゾン非併用時よりもデキサメタゾン併用時にボルテゾミブ関連肺障害の発現症例率が有意に低かったことから (p=0.04, 表 7), ステロイド剤の併用はボルテゾミブ関連肺障害に対する予防効果があると考えられます。

表7 患者背景別副作用発現

急性肺障害・間質性肺炎	デキサメタゾン併用*			Fisher p = 0.1055
	有	無	計	
有	108	47	155	除外5例 発現日不明 2例 デキサメタゾン投与日不明 3例
無	647	203	850	
計	755	250	1005	
ボルテゾミブ関連肺障害	デキサメタゾン併用*			Fisher p = 0.0428
	有	無	計	
有	27	16	43	除外2例 デキサメタゾン投与日不明 2例
無	742	223	965	
計	769	239	1008	
帯状疱疹	抗ウイルス薬使用			Fisher p = 0.0004
	有	無	計	
有	8	119	127	除外2例 投与開始日不明 2例
無	159	722	881	
計	167	841	1008	
末梢性ニューロパチー	末梢神経障害合併及び既往			Fisher p = 0.0469
	有	無	計	
有	128	252	380	
無	174	456	630	
計	302	708	1010	
末梢性ニューロパチー	ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の使用歴			Fisher p = 0.0035
	有	無	計	
有	327	53	380	
無	496	134	630	
計	823	187	1010	

*副作用発現日より前にデキサメタゾンの投与が確認できたものを併用有として集計

心機能障害

心機能障害の 73.91% (34/46 件)は投与後 2 サイクル以内(6 週間以内)の発現でした(表 6)。46 件中 35 件が軽快又は回復しており, 転帰未回復は 6 件, 転帰死亡は 4 件(心不全 2 件, 急性心不全, 頻脈各 1 件)でした。

末梢性ニューロパチー

末梢性神経障害の病歴を有する症例、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する症例において、これらを有さない症例に比べ、末梢性ニューロパチーの発現症例率が有意に高く（それぞれ $p=0.047$, $p=0.004$, 表 7）、408 件中 189 件が軽快又は回復しており、転帰未回復は 199 件、転帰回復したが後遺症ありは 2 件、転帰死亡は多発ニューロパチー 1 件でした。ボルテゾミブ誘発性の末梢性ニューロパチーは累積投与量依存的に発現率が高くなることが知られていますが (Richardson PG, et al., Br J Haematol. 2009, 144:895-903, Dimopoulos MA, et al., Eur J Haematol. 2011, 86:23-31), 本調査においては累積投与量 25 mg/body 以上で末梢性ニューロパチーの発現率が 17.31% (49 件/283 例) と最も高く、続いて累積投与量 10 mg/body 未満の 13.42% (128 件/954 例), 15 mg/body 未満の 11.08% (86 件/776 例), 20 mg/body 未満の 10.60% (55 件/519 例) の順となっており、累積投与量の増加に伴い末梢性ニューロパチーの発現が増加する傾向は認められませんでした。

皮膚障害

皮膚障害関連副作用の 77.78% (133/171 件) は投与後 2 サイクル以内 (6 週間以内) での発現でした (表 6)。帯状疱疹発現に影響を与える要因について検討したところ、抗ウイルス薬の併用時に発現症例率が有意に低いことがわかりました ($p<0.001$, 表 7)。

消化管障害

消化管障害関連副作用の 81.51% (560/687 件) は投与後 2 サイクル以内 (6 週間以内) での発現であり、各サイクルでの本剤治療症例に対する発現症例率は、サイクル 1 では 38.61% (390 件/1010 例), サイクル 2 では 20.36% (170 件/835 例) でした (表 6)。687 件中 619 件が軽快又は回復しており、転帰未回復は 61 件、転帰死亡は虚血性大腸炎 1 件でした。

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群の 93.22% (55/59 件) は投与後 1 サイクル以内 (3 週間以内) に発現していました (表 6)。59 件中 54 件が軽快又は回復しており、転帰未回復は 2 件、転帰死亡は 3 件でした。

血液毒性・発熱・低血圧

血液毒性関連副作用の 92.39% (1481/1603 件), 発熱の 93.71% (283/302 件), 低血圧の 83.02% (44/53 件) は投与後 2 サイクル以内 (6 週間以内) での発現でした

(表 6)。転帰死亡は血液毒性で 3 件 (血小板数減少, 好中球数減少, 出血性素因各 1 件), 発熱で 1 件認められました。

謝 辞

本特定使用成績調査にご協力を賜り, 貴重なデータをご提供いただきました 279 の医療機関及び先生方に深く感謝申し上げます。