再発多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ療法における 副作用発現頻度と発現時期の調査

横枝大貴¹, 久枝真一郎², 木下英樹³, 内田まやこ^{*4}, 池末裕明⁴, 三嶋一登⁴,
渡邊裕之⁴, 末安正典⁴, 宮本敏浩⁵, 江頭伸昭⁴, 大石了三⁴

川崎医科大学附属病院薬剤部¹, 大分赤十字病院薬剤部²,
総合病院山口赤十字病院薬剤部³, 九州大学病院薬剤部⁴,
九州大学大学院医学研究院病態修復内科学⁵

Investigation of Adverse Drug Reactions in Bortezomib Therapy for Relapsed Multiple Myeloma

Daiki Makieda¹, Shinichiro Hisaeda², Hideki Kinoshita³, Mayako Uchida^{*4},
Hiroaki Ikesue⁴, Kazuto Mishima⁴, Hiroyuki Watanabe⁴, Masanori Sueyasu⁴,
Toshihiro Miyamoto⁵, Nobuaki Egashira⁴ and Ryoza Oishi⁴

Department of Pharmacy, Kawasaki Medical School Hospital¹,
Department of Pharmacy, Oita Red Cross Hospital²,
Department of Pharmacy, Yamaguchi Red Cross Hospital³,
Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital⁴,
Department of Medicine and Biosystemic Science,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University⁵

[Received October 5, 2009]
[Accepted February 4, 2010]

Bortezomib was approved in 2006 for use in patients with multiple myeloma. Although a high frequency of adverse drug reactions (ADRs) was reported in some clinical studies on bortezomib, little information is available on the time of occurrence of the ADRs. Therefore, we investigated the ADRs in 15 patients with relapsed multiple myeloma who received bortezomib alone or combined with dexamethasone, for 2 cycles. The ADRs with high frequencies were constipation (80.0%), leucopenia (73.3%), anemia (73.3%), fatigue (73.3%), peripheral neuropathy (66.7%) and thrombocytopenia (66.7%). The number of leukocytes decreased to the minimum on the 9th day and had recovered on the 14th day. The number of platelets decreased to the minimum on the 13th day, and had recovered on the 19th day. Gastrointestinal adverse reactions including constipation, diarrhea, nausea and vomiting were observed from the 5th day.

Based on these results, we prepared a patient education sheet showing the times of occurrence of high frequency ADRs in the therapy schedule visually. This sheet should be useful in gaining the understanding of patients and their families regarding bortezomib therapy as well as enhancing its safety.

Key words bortezomib, multiple myeloma, adverse drug reactions, patient education sheet

結 言

安全で有効ながん化学療法を行うためには、医師、看護師および薬剤師をはじめとする各医療従事者が情報を共有し、患者を中心としたチーム医療の実践が必要不可欠である。化学療法を行う患者に対して事前に服薬指導を行い、抗がん剤の投与スケジュールや発現しやすい副

作用とその時期、副作用対策について説明することで、患者の化学療法に対する理解を深め不安を和らげることは、薬剤師の重要な役割の一つである。その際、それぞれの化学療法において注意すべき副作用や好発時期とその対策を記載した服薬指導シートは、薬剤師の服薬指導や患者および家族の理解を支援する資料としてきわめて有用である^{1,2)}。

ボルテゾミブは新規の分子標的治療薬で、海外で行わ

* 福岡市東区馬出 3 1 1 ; 3 1 1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 812 8582 Japan

れた第 相試験^{3,4)}および第 相試験⁵⁾において再発多発性骨髄腫に対する有効性が確認され、わが国でも 2006 年 11 月に承認された世界初のプロテアソーム阻害剤である。ボルテゾミブの主な副作用としては、海外第 相試験や国内第 / 相試験において、血小板減少症、白血球減少、末梢神経障害などが報告されている⁴⁻⁶⁾。

しかしながら、ボルテゾミブは国内承認後間もないため、日本人における副作用の発生頻度に関する情報は限られている⁷⁾。特に、副作用の発現時期に関する情報は国内外の臨床試験報告にも記載が少なく、ボルテゾミブによる治療を受ける患者に対して十分な副作用情報を提供できていないのが現状である。

本研究で、九州大学病院においてボルテゾミブの投与を受けた再発多発性骨髄腫患者を対象に副作用の発現頻度とその発現時期を調査し、そのデータに基づいて服薬指導シートを作成した。

方 法

1. 対象

九州大学病院血液腫瘍内科において、ボルテゾミブの使用が開始された 2007 年 1 月 19 日から 2009 年 5 月 31 日までに、ボルテゾミブを単独またはデキサメタゾンとの併用で投与された再発性多発性骨髄腫の患者 15 例を対象とした。

2. 副作用の発現状況調査

担当薬剤師が直接、週 1 回以上モニタリングを行うとともに診療録および看護記録を参照した。血液検査は週に 2 回以上、患者の状況に応じて行われた。また、副作用の重篤度分類は Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE, ver 3.0) に従った。自覚所見では grade 0 となった場合、検査値では正常値または治療開始時点の値より改善した場合を回復と定義した。なお、ボルテゾミブによる治療が開始される際、入院管理下にて慎重に安全性を確認された後に、他院に転院する患者も多いため、ボルテゾミブ投与開始後 2 サイクル目までをモニタリング期間とした。ただし、重大な副作用で一般に 2 サイクル以降に発現する末梢神経障害および帯状疱疹については、可能な限り長期に調査を行った。

3. 治療レジメンの概要

ボルテゾミブの投与スケジュールを図 1 に示す。なお、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を 1, 4, 8 および 11 日目に投与する 3 週 1 サイクル法と、維持療法として 1.3 mg/m² を 1, 8, 15 および 22 日目に投与する 5 週 1 サイクル法の 2 種類が承認されているが、本研究の対象患者はすべて導入治療である 3 週 1 サイクル法で投与された。

図 1. ボルテゾミブ療法の投与スケジュール (導入時)

結 果

1. 患者背景と治療経過

対象となった 15 例の患者背景を表 1 に示す。男性 10 例(66.7%)、女性 5 例(33.3%)で、初診からの経過月数の中央値は 45 カ月(範囲、3~192)であった。前治療の内容は、最も多かったのは VAD 療法 12 例(80.0%)で続いて自家造血幹細胞移植 8 例(53.0%)であった。ボルテゾミブ療法の治療を行った入院患者 15 例中 10 例で、ボルテゾミブ投与当日および翌日に肺障害予防のためデキサメタゾン(20 mg/回)が併用された。ボルテゾミブの投与回数の中央値は 8 回(範囲、2~47 回)で、15 例中 10 例は 8 回(2 サイクル)以上投与された。転院のため九州大学病院での投与が 8 回未満であった症例が 4 例、肺障害のために 2 回で投与を終了された症例が 1 例であった。なお、1 例は血小板減少のため投与 8 回目までに 1.0mg/m² に減量された。

2. 副作用の発現状況

本研究と国内第 / 相試験および海外第 相試験における副作用発現状況の比較を表 2 に示す。本研究で高頻度に認められた副作用は、便秘 12 例(80.0%)、白血球減少 11 例(73.3%)、ヘモグロビン減少 11 例(73.3%)、倦怠感 11 例(73.3%)、末梢神経障害 10 例(66.7%)、血小板減少 10 例(66.7%)、好中球減少 10 例(66.7%)、下痢 7 例(46.7%)、食欲不振 7 例(46.7%)などであり、全般的に先行の臨床試験と類似したものであった。その他、頻度は低いものの重篤な副作用症状として、肺障害および麻痺性イレウスがそれぞれ 1 例発現した。

血液毒性については、Grade 3 以上の好中球減少および血小板減少はともに 7 名(46.7%)で発現した(表 3)。白血球数および好中球数はそれぞれ 9 日および 10 日で最低値となり、ともに回復には 10 日を要した。血小板数はボルテゾミブ投与後に減少し、治療開始後 13 日目に最低値となり、その後休薬期間である 6 日後には回復した。なお、4 例で血小板輸血を必要とした。白血球数、好中球数および血小板数の減少は 2 サイクル目より強い傾向が認められた。一方、ヘモグロビン減少については、発現頻度は高かったものの、ボルテゾミブ投与開始

表 1. 患者背景

性別	
男性	10 例 (66.7%)
女性	5 例 (33.3%)
年齢, 中央値 (範囲)	61 歳 (50~74)
骨髄腫のタイプ	
IgG 型 / IgD 型 / BJP 型	11 / 1 / 6
初診からの経過月数, 中央値 (範囲)	45 ヶ月 (3~192)
前治療歴	
前治療の回数, 中央値 (範囲)	2 回 (1~5)
1 回 (%)	7 (46.7%)
2 回 (%)	3 (20.0%)
3 回以上 (%)	5 (33.3%)
前治療の内容	
VAD 療法 (%)	12 (80.0%)
MP 療法 (%)	6 (40.0%)
高用量デキサメタゾン療法 (%)	5 (33.3%)
サリドマイド (%)	3 (20.0%)
その他 (%)	6 (40.0%)
自家造血幹細胞移植 (%)	8 (53.0%)
メルファラン大量療法	7
エトポシド大量療法	2
シクロホスファミド大量療法	2
フルダラビン+シクロホスファミド療法	1

時点ですでに低値を示している患者が多く、ボルテゾミブの投与によるヘモグロビン値の減少は認められなかった (図 2)。

非血液毒性の重篤度と症状発現までの日数ならびに持続期間を表 4 に示す。便秘、下痢および悪心・嘔吐などの消化器症状はボルテゾミブ投与開始後 5~6 日目から発現した。便秘を認めた 12 例では、対症的に塩類下剤または大腸刺激性下剤が処方され、概ね排便コントロール可能であったが、grade 3 (排便) および grade 4 (麻痺性イレウス) がそれぞれ 1 例ずつ認められた。一方、末梢神経障害は 10 例 (66.7%) で認めたが、このうち 4 例はボルテゾミブ開始前から grade 1 または 2 の末梢神経障害の訴えがあり、3 例は症状が増悪し、1 名は grade が維持された。ボルテゾミブ開始後に末梢神経障害が発現したのは 6 例で、症状発現までの中央値は 15 日 (範囲 4~36 日) であった。末梢神経障害への対策としては、ガバペンチンおよびビタミン B12 製剤などが処方されたが明らかな症状改善は認められなかった。末梢神経障害を訴えた 10 例中 2 例で末梢神経障害のために投与が中止された。なお、転院等のため、症状軽快日まで長期に渡り症状をモニタリングできたのは 1 例 (132 日目) のみであった。

考 察

ボルテゾミブによる副作用の発現状況を調査した結

果、血液毒性、消化器症状、倦怠感、および末梢神経障害で高かった。ボルテゾミブは国内承認後間もない薬剤で、日本人における副作用情報は限られている⁷⁾。対象症例が 15 例と少ない本研究からは、正確な発現頻度を論じることとはできないが、本研究において、副作用発現頻度は国内第 Ⅰ 相試験⁶⁾および海外で行われた第 Ⅲ 相試験⁵⁾とほぼ同等の結果が得られ、さらに、副作用の好発時期と回復時期に関する情報が得られた。

血液毒性については、いずれも高頻度で発現したが、特に好中球減少および血小板減少で grade 3 以上の頻度が高かった。好中球減少は 2 サイクル目に顕著であり、転院等の理由により 3 サイクル目以降は調査できなかったが、3 サイクル目以降は外来治療に移行したり、他院で治療を受ける患者も多いことから、2 サイクル目までの検査値の推移を十分に把握して、血液毒性がより強く発現した患者に対しては、医療スタッフ間での注意喚起だけでなく、十分な服薬指導を行い緊急時の連絡先を伝えておく等の対応が必要だと考えられた。また、血小板減少数はボルテゾミブ投与後 13 日目に最低値となり、その後の休薬期間中に投与開始前と同程度まで回復し、この傾向は海外第 Ⅲ 相試験⁵⁾と類似していた。特に、4 例で血小板輸血を要しており、血小板数の推移には注意が必要であると考えられた。一方、ヘモグロビン減少については、治療開始時点ですでにヘモグロビン値が低下している患者が多く、ボルテゾミブ投与後に低下した患者は少なかった。むしろ、従来の報告⁴⁾と同様、治療効

表 2 . 本研究での副作用発現頻度と国内第 I / II 相試験および海外第 III 相試験との比較(%)

有害事象	本研究(人) [n=15]	国内第 I / II 相試験 [n=34]	海外第 III 相試験 [n=331]
便秘	80.0 (12)	56	42
倦怠感	73.3 (11)	62	42
白血球減少	73.3 (11)	91	—
ヘモグロビン減少	73.3 (11)	74	26
末梢神経障害(感覚性・運動性)	66.7 (10)	47	36
血小板減少	66.7 (10)	82	35
好中球減少	66.7 (10)	91	19
下痢	53.3 (8)	56	57
食欲不振	46.7 (7)	53	—
悪心	46.7 (7)	53	57
浮腫	40.0 (6)	—	—
嘔吐	40.0 (6)	32	35
発熱 (≥37.5℃)	33.3 (5)	53	35
皮疹	26.7 (4)	32	18
不眠	26.7 (4)	—	18
咳	20.0 (3)	—	21
带状疱疹	20.0 (3)	—	13
感染症(肺炎・腸炎などを含む)	13.3 (2)	—	—
頭痛	13.3 (2)	27	26
γ-GPT 上昇	13.3 (2)	—	—
CRP 上昇	13.3 (2)	21	—
AST 上昇	13.3 (2)	44	—
ALT 上昇	13.3 (2)	27	—

本研究において 10% 以上の頻度で発現した副作用を示す。

- : 文献中に記載なし

表 3 . 血液毒性と重篤度分類

血液毒性	発現率 (%)	人数 [n=15]	Grade (CTCAE ver 3.0)				最低値となった日 中央値(範囲)	回復するまでの日 中央値(範囲)
			1	2	3	4		
白血球減少	73.3	11	4	4	2	1	9(5-21)	5(2-9)
好中球減少	66.7	10	1	2	3	4	10(5-19)	5(3-9)
ヘモグロビン減少	73.3	11	2	5	3	1	7(1-21)	3(1-7)
血小板減少	66.7	10	1	2	4	3	13(6-17)	6(1-11)

果とともにヘモグロビン値も改善する傾向が認められた。なお、表 2 より、日本人では血液毒性の頻度が海外第 III 相試験⁵⁾より高い傾向にあった。日本人では欧米人に比べサリドマイドによる血液毒性の頻度が高いことが報告されて⁹⁾、ボルテゾミブにおいても日本人では血液毒性がより強い可能性が示唆された。

本調査では、便秘が最も高頻度に発現した。多くは緩下薬によって 1 週間以内に症状のコントロールが可能だったが、麻痺性イレウスに至った例が 1 例認められた。ボルテゾミブによる便秘の発現機序は明らかではな

いが、より積極的な緩下薬の投与を考慮すべきかもしれない。一方、下痢も比較的軽度だが 8 名の患者で発現した。6 名では下痢に先行して便秘が発現し、このうち 4 名は緩下薬を使用しているため、便秘時に使用した緩下薬の影響で下痢を発現した可能性も考えられる。国内の臨床試験⁹⁾では便秘と下痢が同程度発現していることから、治療開始に当たっては、患者に対して便秘時には早めに医療従事者に伝えるよう指導するとともに、排便状況に応じて緩下薬を適宜調節していくことが重要だと考えられた。悪心・嘔吐については、ボルテゾミブは

図2．ボルテゾミブ投与開始後2サイクルにおける血球数の推移
(A)白血球数および好中球数の推移
(B)血小板数およびヘモグロビン値の推移
各値は平均値±標準誤差で表した．

表4．非血液毒性と重篤度分類

非血液毒性	発現率 (%)	人数 [n=15]	Grade (CTCAE ver 3.0)				症状の発現日 中央値(範囲)	回復に要した期間 中央値(範囲)
			1	2	3	4		
消化器症状								
便秘	80.0	12	6	4	1	1	7(1-20)	12(2-16)
下痢	53.3	8 ^a	6	2	0	0	6(2-19)	5(2-7)
悪心	46.7	7	3	4	0	0	5(1-12)	7(5-9)
嘔吐	40.0	6	2	4	0	0	7(1-15)	5(4-11)
末梢神経障害								
全患者	66.7	10	2	5	3	0	9(1-36)	NA
投与後に発現した患者	40.0	6	1	3	2	0	15(4-36)	NA

NA：症状回復まで長期に渡りモニタリングできた症例が1例のみのため、回復に要した期間は不明．

^a：便秘時に使用した緩下薬の影響によると考えられる患者4例を含む．

National Comprehensive Cancer Network(NCCN)(<http://www.nccn.org/index.asp>)の制吐療法ガイドラインで最低リスクに分類されているにもかかわらず、本研究では40%以上の患者で認められた。投与開始後5~6日目に初めて症状を訴える患者も多かったが、多くはドパミンD₂遮断薬によって改善された。

末梢神経障害は全患者の66.7%で発現したが、治療開始前から末梢神経障害の訴えのあった患者を除く発現率は40.0%で、発現日の中央値は15日であった。海外の第Ⅲ相試験⁵⁾では5サイクル目で約40%の患者に、国内の第Ⅲ相試験⁶⁾では治療期間中央値79日の時点で47%の患者に末梢神経障害が発現したと報告されている。本研究では、開始時点でしびれの訴えがあった4例を含め合計7名の患者が1サイクル終了時点で指先のしびれなどを訴えた。より早期に末梢神経障害が発現した理由は不明であるが、前治療においてピンクリスチンやサイドマイドなどの末梢神経障害を惹起しやすい薬剤を投与されていたことが影響しているのかもしれない。このボルテゾミブ療法による末梢神経障害に対する有効な対策は現時点では確立されていないが、症状に応じてボ

ルテゾミブを減量または一時中止することで、治療効果を損なうことなく末梢神経障害を軽減できると考えられている⁹⁻¹¹⁾。このため、末梢神経障害に対してはより注意深いモニタリングと迅速な対応が必要であると思われる。

また、本調査結果に基づき服薬指導シート(図3)を作成した。服薬指導シートの上段には、薬剤名を記載し、投与スケジュールを把握しやすいよう投与日を注射マークで示し、経過日数および曜日も記載した。またシート中段には、副作用を自覚症状と検査値に分けて記載した。また、副作用の発現日および症状回復に要した日の結果を反映し、好発時期に色を塗って視覚的に表現し、患者の理解を支援するため副作用に関する簡単な説明や注意事項を加えた。好発時期については、発現が認められた副作用のうち、80%以上の事例の発現時期を含むよう設定した。さらに、シート欄外には「その他の注意する副作用」として、頻度は低いものの重篤と考えられる肺障害、心毒性および帯状疱疹を記載した。これらの血液毒性、消化器症状、末梢神経障害などの副作用症状の好発時期を視覚的に示した服薬指導シートは、患者の

【ボルテゾミブ療法について】

お薬の名前と治療のスケジュール

薬剤名	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目	15日目	16日目	17日目	18日目	19日目	20日目	21日目
ベルケイド注	抗がん剤																				
デカドロン注	ステロイド剤																				

治療による主な副作用と起こりやすい時期

副作用	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目	15日目	16日目	17日目	18日目	19日目	20日目	21日目
発熱																					
食欲不振																					
吐き気																					
倦怠感																					
便秘																					
下痢																					
手足のしびれ																					
白血球の減少 (免疫力の低下)																					
血小板の減少 (出血しやすくなる)																					

38℃以上あるときは教えてください。

食欲が低下することがあります。食べやすいものを食べましょう。

投与直後、または数日後に吐き気が起こることがあります。投与する日は食べ過ぎないように注意しましょう。

体のだるさ・重さを感じる場合があります。

3日以上排便がないときは早めに教えてください。

排便の回数が多くなったり、激しい腹痛を伴ったり、水様性の便が出る場合は教えてください。

投与を続けていると手足のしびれ、脱力感を感じやすくなります。症状が出始めたら早めに教えてください。

抵抗力が弱くなり感染しやすくなります。手洗いやうがいをしっかりしましょう。

出血しやすくなり、手足に赤い点やあざがでたり、歯ぐきから出血しやすくなります。

以下の副作用は、起こりやすい時期はわかっていますが、早めの対応が必要な副作用です。気づいたことがあればお知らせください。
 熱・悪寒・悪苦しさ、心臓への影響（高血圧、胸の圧迫感、足のむくみ）、帯状疱疹（皮膚のチクチクするような痛みから始まる発疹・水ぶくれ）
 その他の副作用・・・発熱・悪寒、貧血、不眠 など

上の表は主な副作用の発現時期を大体的目安を示したものです。必ずこの通りになるとは限りません。
 この他にも様々な副作用がでることがあります。
 それぞれの副作用に対して必要に応じて、お薬を使うこともあります。何か気になる症状が出たり、
 お聞きになりたいことなどありましたら、お気軽に医師・看護師・薬剤師にお尋ねください。

薬剤師

図3. ボルテゾミブ療法の服薬指導シート

意識を向上させるとともに副作用モニタリングのツールとして活用でき、医療チーム内での情報共有も支援するため、副作用に対してより早期の対応を可能にするものと考えられる。

本研究では1例に肺障害を認めた。日本人におけるボルテゾミブとの因果関係が否定できない肺障害の発現頻度は15%であった¹²⁾と報告されており、注意すべき副作用であると考えられる。また、带状疱疹も注意すべき副作用の一つで¹³⁾、2サイクル以上治療を続け患者3例で発現した。そこでこれらの重大な副作用については、患者への説明が漏れないよう、服薬指導シート下段に肺障害および带状疱疹に関する注意事項を記載した。

以上、ボルテゾミブ療法における副作用発現頻度とその発現時期を調査し、その結果に基づいて服薬指導シートを作成した。治療を受ける患者自身が注意すべき点を理解しやすくなるよう心がけた本シートは、患者への服薬指導や副作用モニタリングのツールとしてだけではなく、医療チーム内での副作用情報を共有する上でもきわめて有用な資料であり、より安全かつ効果的なボルテゾミブ療法に寄与するものと考えられる。

なお、本研究は日本病院薬剤師会がん専門薬剤師研修事業の一環として取り組んだ研修課題である。

引用文献

- 1) 池末裕明, 平川雅章, 川重誠, 吉川学, 中尾泰史, 伊藤善規, 大石了三, 癌化学療法における薬剤管理指導業務 - 副作用の発現予測による質的向上並びに効率化, 日病薬誌, **38**, 869 872 (2002).
- 2) 大石了三, 池末裕明, 伊藤善規編. “がん化学療法ワークシート第3版”, じほう, 2008, pp.3 16.
- 3) S. Jagannath, B. Barlogie, J. Berenson, D. Siegel, D. Irwin, P.G. Richardson, R. Niesvizky, J. Alexanian, S.A. Limen-tani, M. Alsina, J. Adams, M. Kauffman, D.L. Esseltine, D. P. Schenkein, K.C. Anderson, A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma, *Br. J. Haematol.*, **127**, 165 172 (2004).
- 4) P.G. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson, S. Singhal, S. Jagannath, D. Irwin, S.V. Rajkumar, G. Skalovic, M. Alsina, R. Alexanian, D. Siegel, R.Z. Orlowski, D. Kuter, S. A. Limen-tani, S. Lee, T. Hideshima, D.L. Esseltine, M. Kauff-man, J. Adams, D.P. Schenkein, K.C. Anderson, A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma, *N. Engl. J. Med.*, **348**, 2609 2617 (2003).
- 5) P.G. Richardson, P. Sonneveld, M.W. Schuster, D. Irwin, E. A. Stadtmauer, T. Facon, J.-L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, H. Goldschmidt, D. Reece, J.F. San-Miguel, J. Blade, M. Boccadoro, J. Cavenagh, W.S. Dalton, A.L. Boral, D.L. Esseltine, J.B. Porter, D. Schenkein, K.C. Anderson, Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.*, **352**, 2487 2498 (2005).
- 6) Y. Ogawa, K. Tobinai, M. Ogura, K. Ando, T. Tsuchiya, Y. Kobayashi, T. Watanabe, D. Maruyama, Y. Morishima, Y. Kagami, H. Taji, H. Minami, K. Itoh, M. Nakata, T. Hotta, Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *Cancer. Sci.*, **99**, 140 144 (2008).
- 7) 和賀信継, 小笠原信敬, 岡田浩司, 千代川千代吉, 和野雅治, 多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ療法の有害事象の解析, 医療薬学, **35**, 387 394 (2009).
- 8) H. Murakami, K. Shimizu, M. Sawamura, K. Suzuki, I. Sugiura, H. Kosugi, C. Shimazaki, M. Taniwaki, M. Abe, T. Takagi. Phase and pharmacokinetic study of thalidomide in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int. J. Hematol.*, **89**, 636 641 (2009).
- 9) P.G. Richardson, P. Sonneveld, M.W. Schuster, E.A. Stadtmauer, T. Facon, J.L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, H. Goldschmidt, D. Reece, J. Blade, M. Boccadoro, J. D. Cavenagh, A.L. Boral, D.L. Esseltine, P.Y. Wen, A.A. Amato, K.C. Anderson 1, J.S. Miguel, Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline, *Br. J. Haematol.*, **144**, 895 903 (2009).
- 10) G.K. Reddy, T.I. Mughal, S. Lonial, Optimizing the management of treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma, *Support. Cancer. Ther.*, **4**, 19 22 (2006).
- 11) A.A. Argyriou, G. Iconomou, H.P. Kalofonos, Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature, *Blood.*, **112**, 1593 1599 (2008).
- 12) A. Gotoh, K. Ohyashiki, K. Oshimi, Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the “lung injury by bortezomib” joint committee of the Japanese society of hematology and the Japanese society of clinical hematology, *Int. J. Hematol.*, **84**, 406 412 (2006).
- 13) A. Chanan-Khan, P. Sonneveld, M.W. Schuster, E.A. Stadtmauer, T. Facon, J.L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, H. Goldschmidt, D. Reece, R. Neu-wirth, K.C. Anderson, P.G. Richardson, Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase APEX study. *J. Clin. Oncol.*, **26**, 4784 4790 (2009).