

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤) 毒薬・処方箋医薬品^注

葉価基準収載

ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」

注射用ボルテゾミブ

BORTEZOMIB for Injection [SAWAI]

^{注)}注意—医師等の処方箋により使用すること

適正使用ガイド

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。

1.3 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3.1 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。

1.3.2 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

適正使用のお願い

本適正使用ガイドでは、ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」(以下、「本剤」)を適正に使用するための留意点や、注意を要する副作用とその対策について解説しています。最新の電子添文及び本ガイドをご参照のうえ、適正かつ安全に本剤を使用してください。

CONTENTS

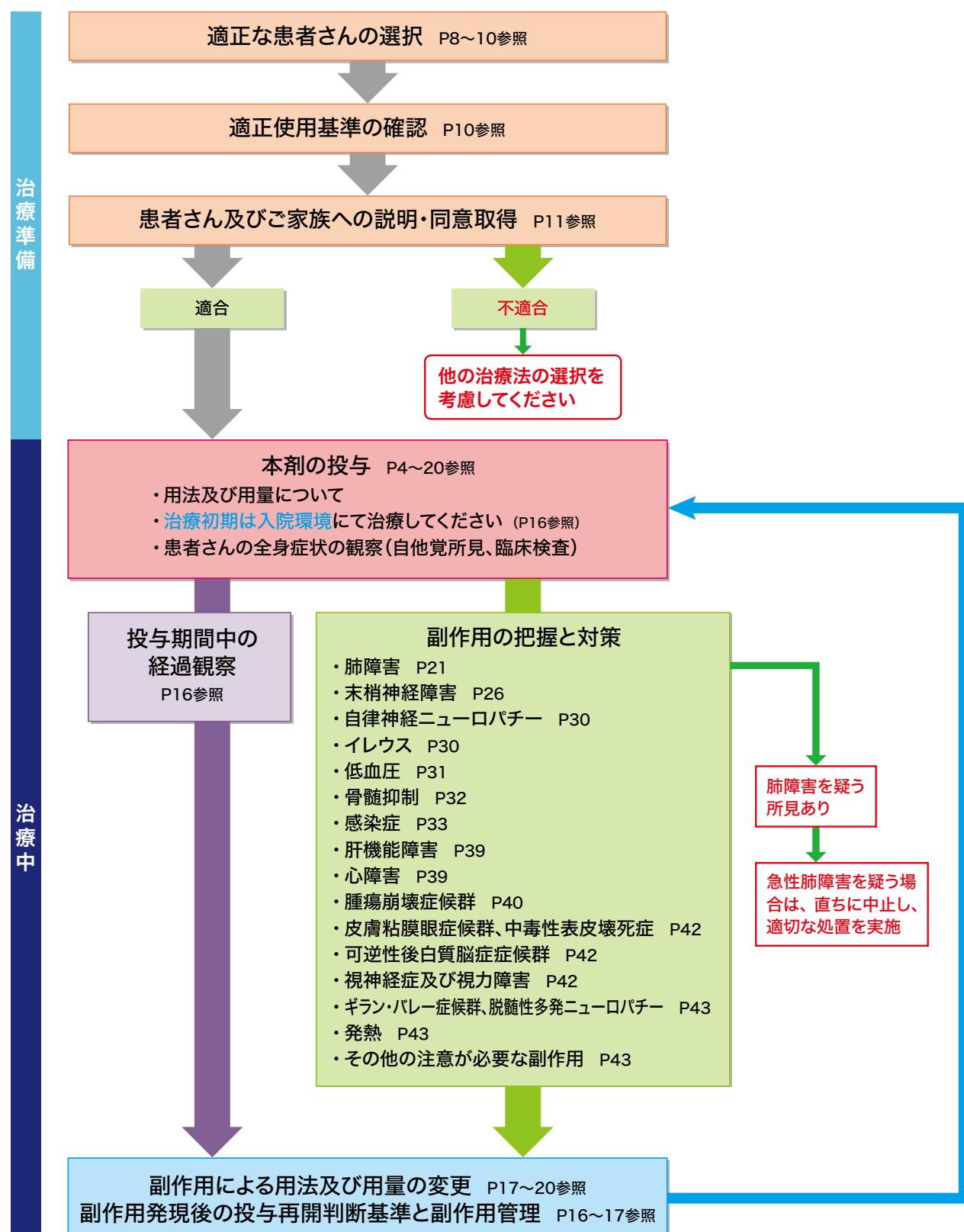
1. 適正使用に関する注意事項	3
ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」での治療について	3
2. 投与に際して	4
1) 効能又は効果について	4
2) 用法及び用量について	4
3) 投与に関する注意事項	8
● 適正な患者さんの選択	8
● 事前説明と同意の取得	11
4) 注射液の調製及び投与	14
5) 投与期間中の注意事項	16
6) 投与期間中の副作用管理	16
7) 副作用による用法及び用量の変更	17
3. 注意を要する副作用とその対策	21
・ 肺障害	21
・ 末梢神経障害	26
・ 自律神経ニューロパチー	30
・ イレウス	30
・ 低血圧	31
・ 骨髄抑制	32
・ 感染症	33
・ 肝機能障害	39
・ 心障害	39
・ 腫瘍崩壊症候群	40
・ 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症	42
・ 可逆性後白質脳症症候群	42
・ 視神経症及び視力障害	42
・ ギラン・バレー症候群、脱髓性多発ニューロパチー	43
・ 発熱	43
・ その他の注意が必要な副作用	43
DI (Drug Information)	44

1. 適正使用に関する注意事項

ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」での治療について

本剤の適正使用及び対象患者さんの選択についてのフローを示します。

本剤の投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、本剤の投与の可否を判断してください。



2. 投与に際して

1) 効能又は効果について

効能又は効果

- 多発性骨髓腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関する注意

（多発性骨髓腫及びマントル細胞リンパ腫）

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.1-17.1.5 参照]

2) 用法及び用量について

※併用薬剤については、各薬剤の最新の電子添文を参照してください。

用法及び用量：多発性骨髓腫【A法】

6. 用法及び用量（抜粋）

（多発性骨髓腫）

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間（1、8日目）投与し、13日間休薬（9～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

参考 ボルテゾミブの臨床試験時の治療スケジュール【未治療の多発性骨髓腫（NDMM）】

（ダラツムマブ、メルファラン、プレドニゾロンとの併用療法【DMPB療法】：ボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007）¹⁾

1～2サイクルの投与方法

- ダラツムマブ、メルファラン（M）及びプレドニゾロン（P）との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。
- 3週間を1サイクルとし、2サイクルまで投与を繰り返す（1～2サイクル）。

3～18サイクルの投与方法

- 3サイクル以降は、1日1回、2週間（1、8日目）投与した後、13日間（9～21日目）休薬する。
- 3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す（3～18サイクル）。

1～2サイクル

1サイクル（3週間）		
1週目	2週目	3週目
Day 1 (ボルテゾミブ) Day 1～4 (M : 9mg/m ² 経口投与) Day 2～4 (P : 60mg/m ² 経口投与) ^{※2}	Day 4 Day 8 Day 11 Day 15	Day 8 Day 11 Day 15 Day 12～21 (休薬)

3～18サイクル

1サイクル（3週間）		
1週目	2週目	3週目 (休薬)
Day 1 (ボルテゾミブ) Day 1～4 (M : 9mg/m ² 経口投与) Day 2～4 (P : 60mg/m ² 経口投与) ^{※2}	Day 8 Day 11 Day 15 Day 9～21 (休薬)	Day 8 Day 11 Day 15 Day 9～21 (休薬)

19サイクル以降

1サイクル（4週間）			
1週目	2週目 (休薬)	3週目 (休薬)	4週目 (休薬)
Day 1 (ダラツムマブ)			Day 1 (ダラツムマブ)

※1：Mは、奇数サイクルのDay1～4に投与。
※2：Pは、奇数サイクルのDay2～4に投与し、Day1はダラツムマブのInfusion reaction予防のための前投与としてデキサメタゾン20mgを投与

1) Mateos, M. V. et al.: N. Engl. J. Med., 2018; 378: 518-528

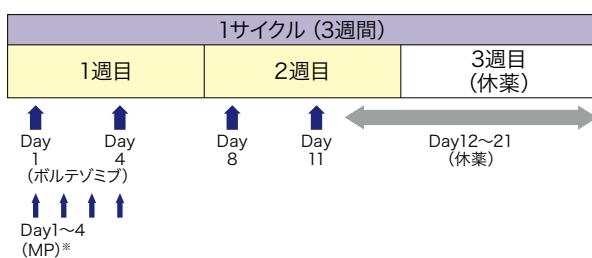
2. 投与に際して

〈メルファラン、プレドニゾロンとの併用療法[MPB療法]：ボルテゾミブ海外第Ⅲ相試験(MMY3002)¹⁾

1～8サイクルの投与方法

- メルファラン(M)及びプレドニゾロン(P)との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。
- 3週間を1サイクルとし、8サイクルまで投与を繰り返す(1～8サイクル)。

1～8サイクル

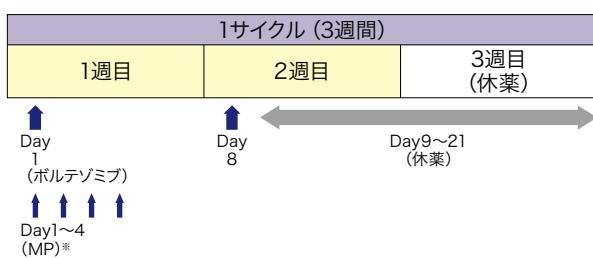


*MPは、奇数サイクルのDay1～4に投与

9～18サイクルの投与方法

- 9サイクル以降は、1日1回、2週間(1、8日目)投与した後、13日間休薬(9～21日目)する、3週間サイクル投与を繰り返す。

9～18サイクル



用法及び用量：多発性骨髄腫【B法(再発又は難治性の場合に限る)】

6. 用法及び用量(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

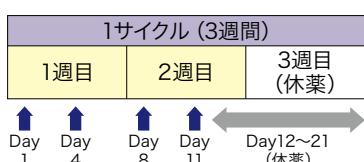
通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。
本剤は最低72時間空けて投与すること。

B法(再発又は難治性の場合に限る)：

週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

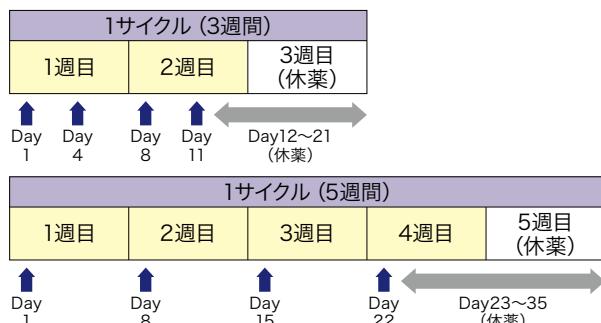
1～8サイクルの投与方法

- 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。
- 3週間を1サイクルとし、8サイクルまで投与を繰り返す(1～8サイクル)。



9サイクル以降の投与方法

- 8サイクルを超えて継続投与する場合には3週間サイクル投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する、5週間サイクル投与を繰り返す。



1) San Miguel, J. F. et al.: N. Engl. J. Med., 2008; 359: 906-917

用法及び用量：マントル細胞リンパ腫

6. 用法及び用量（抜粋）

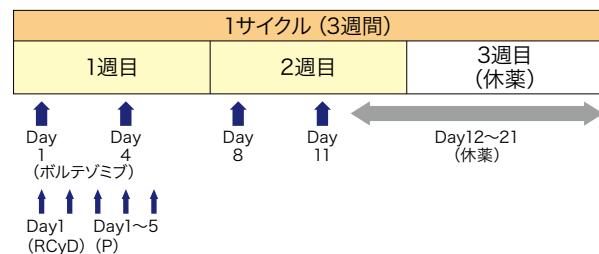
〈マントル細胞リンパ腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1、4、8、11日に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾロンとの併用療法[VcR-CAP療法]：ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）¹⁾

1～6サイクルの投与方法

- リツキシマブ（R）、シクロホスファミド（Cy）、ドキソルビシン（D）及びプレドニゾロン（P）との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1、4、8、11日に投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。
- 3週間を1サイクルとし、6サイクルまで投与を繰り返す（1～6サイクル）。
- 6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで投与を繰り返す。



用法及び用量：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

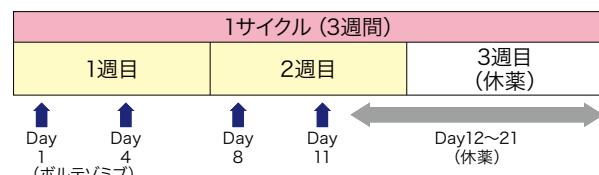
6. 用法及び用量（抜粋）

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1、4、8、11日に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

1サイクル以降の投与方法

- 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1、4、8、11日に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。
- 3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。



1) Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

2. 投与に際して

7. 用法及び用量に関する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

- Grade 3/4^{*}の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）

Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。[8.6参照]

Grade 3/4の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止

- 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。[8.4、11.1.3参照]

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade [*] (症状)	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 (中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量又は 1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 (高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、 0.7mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (生命を脅かす；緊急処置を要する)	投与中止

※ NCI-CTCAE v4.0

7.1.2 マントル細胞リンパ腫

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- 血小板数が100,000/ μL 以上、好中球数が1,500/ μL 以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること。[8.6参照]
- 非血液毒性がGrade 1^{*}又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/ μL 未満が発現した場合	好中球数が750/ μL 以上、血小板数が25,000/ μL 以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。（1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量）
本剤投与日（各サイクルの第1日目以外）に血小板数が25,000/ μL 未満又は好中球数が750/ μL 未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。（1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量）
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「7.1.1 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。[8.4、11.1.3参照]

※ NCI-CTCAE v4.0

〈多発性骨髄腫〉

7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

〈マントル細胞リンパ腫〉

7.4 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤を含むがん化学療法については、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。[17.1.5 参照]

7.6 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

他の抗悪性腫瘍剤との併用について

本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用についてボルテゾミブの臨床試験成績から推奨される併用レジメンは、多発性骨髄腫患者ではメルファラン、プレドニゾロンとの併用療法 (MPB療法)、ダラツムマブ、メルファラン、プレドニゾロンとの併用療法 (DMPB療法)、ダラツムマブ、デキサメタゾンとの併用療法 (DBd療法 [再発又は難治性の場合に限る])、マントル細胞リンパ腫患者ではリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロンとの併用療法 (VcR-CAP療法) です。多発性骨髄腫患者ではMPB療法、DMPB療法、DBd療法、マントル細胞リンパ腫患者ではVcR-CAP療法以外の抗悪性腫瘍剤等との併用下での有効性及び安全性は確立していません。

以下のページの情報も参考してください。

- ・投与方法⇒ P4～6
- ・用量調節及び再投与について⇒ P16～20

他の抗悪性腫瘍剤等と併用する場合は、併用薬剤の最新の電子添文を熟読してください。

3) 投与に関する注意事項

● 適正な患者さんの選択

■投与対象患者の確認(必須)

本剤の使用を考慮する患者さんについては、説明・同意取得を実施する前に、投与対象患者さんの確認を実施してください。

投与対象患者の確認事項(必須項目：以下の2項目を満たす症例に使用してください)

1. 胸部画像検査(胸部X線検査、胸部CT検査)にて間質性の病変を有さない患者
2. 重篤な合併症(活動性の感染症、肺機能障害、心機能障害など)又はその疑いがない患者*

* 心機能障害に関しては、胸部X線による心胸郭比(CTR)の測定、胸部CT、心電図及び心エコーを実施してください。
また、心不全等の異常所見が認められた場合は、BNP等を実施し、投与の可否を慎重に検討してください。

対象患者さんの選択に関する注意事項

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者

投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1 参照]

2. 投与に際して

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照]

9.1.3 末梢性ニューロパチーの症状(足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感)や徵候のある患者

本剤の投与期間中に症状が増悪(Grade 3以上を含む)するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.4 失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者

患者の状態を十分に観察すること。低血圧(起立性低血圧を含む)が投与期間を通じ報告されている。[8.9、11.1.8参照]

9.1.5 経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者

血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。海外臨床試験において、低血糖及び高血糖が報告されている。

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg (0.6mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかつたが、高齢者では一般に生理機能が低下している。

なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験(039試験)の本剤群においては50歳以下で64% (27/42例)、51～64歳で78% (128/165例)、65歳以上で75% (93/124例) であった。また、海外第II相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74% (29/39例)、51～65歳で80% (104/130例)、66歳以上で85% (74/87例) であった。

■適正使用基準の確認（参考）

投与対象患者の確認事項に合致した患者さんについては、本剤の投与開始前に自他覚症状の観察及び臨床検査を実施し、**適正使用基準（表1、2）**を満たしていることを必ず確認してください。適正使用基準に満たない患者さんについては、有益性が危険性を上回ると判断した場合以外には投与しないでください。なお、**投与開始時までに全身状態が急激に悪化した場合は、投与中止を考慮してください。**

表1 多発性骨髄腫における適正使用基準（ボルテゾミブ国内臨床試験（JPN-101）の基準¹⁾を参考に設定）

検査項目		基準
全身状態スコア	Karnofsky Performance Status	≥60
骨髄機能	好中球数	≥1,000/ μ L
	血小板数	≥75,000/ μ L
	ヘモグロビン量	≥8.0g/dL
肝機能	AST、ALT	施設の正常値上限の2.5倍以内
	総ビリルビン	施設の正常値上限の1.5倍以内
心機能	心電図、心エコー	正常（治療を要する異常所見なし）
肺機能	胸部X線、胸部CT（必要に応じて高分解能CT）*	正常（間質性肺炎等を疑う異常所見及び異常値なし）
	SpO ₂	
	KL-6、SP-D、SP-A（胸部X線、胸部CT、SpO ₂ に異常が認められた場合）	
	動脈血ガス分析（必要に応じて）	
末梢性ニューロパシー 神経障害性疼痛	NCI-CTC 日本語訳JCOG版第2版	Grade 1 以下「深部腱反射消失又は知覚異常（疼きを含む）。機能障害はない。」

*CT検査を実施する際は、造影剤を使用せずに、必ず単純CTで実施すること（造影剤により、腎機能障害を悪化させる可能性がある）。

表2 マントル細胞リンパ腫における（VcR-CAP療法）適正使用基準

（ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）の基準²⁾を参考に設定）

検査項目		基準
全身状態スコア	ECOG Performance Status	0～2
骨髄機能	好中球数	≥1,500/ μ L
	血小板数	≥100,000/ μ L（マントル細胞リンパ腫に伴う二次的な血小板減少症の場合は≥75,000/ μ L）
肝機能	AST、ALT	施設の正常値上限の3倍以内
	総ビリルビン	施設の正常値上限の1.5倍以内
腎機能	クレアチニクリアランス	≥20mL/分
末梢性ニューロパシー 神経障害性疼痛	NCI-CTCAE v3.0	Grade 1 以下「深部腱反射消失又は知覚異常（疼きを含む）があるが機能障害はない程度の症状」

1) ベルケイド®注射用：2006年10月20日承認、申請資料概要2.7.6.2

2) Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

2. 投与に際して

● 事前説明と同意の取得

治療開始に先立ち、患者さんやご家族の方に、必ず治療法や本剤の有効性・危険性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

患者さんの各症状に関する重要な注意事項（治療開始前の検査について）

【肺障害に関する注意事項】

本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察してください。

【心障害に関する注意事項】

心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されています。心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者さんの状態には十分に注意してください。

【B型肝炎ウイルスキャリアの患者さん及び患者さんのHBc・HBs抗体に関する注意事項】

B型肝炎ウイルスキャリアの患者さん又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性もしくはHBs抗体陽性の患者さんにおいて、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行ってください。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意してください。

【末梢性ニューロパシーに関する注意事項】

末梢性ニューロパシーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徵候のある患者さんでは、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがあります。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパシーの症状について観察してください。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者さんでは、本剤の用法及び用量の変更が必要となることがあります（P7～8「7. 用法及び用量に関する注意」の項参照）。また、末梢性ニューロパシーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意してください。末梢性ニューロパシーに加えて、起立性低血压やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性がありますが、十分な情報は得られていません。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパシー等の基礎疾患を悪化させる可能性があります。

【好中球減少症、血小板減少症に関する注意事項】

本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがあります。ボルテゾミブ国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者さんの状態を十分に観察してください。

本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められています。本剤の投与前に毎回血小板数を確認してください。血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 未満の場合は、本剤を休薬してください（P7～8「7. 用法及び用量に関する注意」の項参照）。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮してください。先発品における再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験の重症の出血（Grade 3以上）の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%でした。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復していました。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められませんでした。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、血小板数の最低値の平均は投与開始前の約40%でした。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を示します。

再発又は難治性の多発性骨髓腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数(n=331) ^{注2)}	10,000/ μ L未満の患者数(%)	10,000~25,000/ μ Lの患者数(%)
75,000/ μ L以上	309	8 (3%)	36 (12%)
50,000/ μ L以上 75,000/ μ L未満	14	2 (14%)	11 (79%)
10,000/ μ L以上 50,000/ μ L未満	7	1 (14%)	5 (71%)

注1) 投与開始前の血小板数として50,000/ μ L以上を臨床試験の選択基準とした。

注2) 投与開始前のデータが1例で不明

【悪心、下痢、便秘及び嘔吐に関する注意事項】

本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがあります。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行ってください。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者さんには脱水症状を避ける適切な対処方法を指導してください。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者さんを指導してください。

また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者さんは慎重に観察してください。

【肝機能検査値異常に関する注意事項】

AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-P及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

【低血圧に関する注意事項】

低血圧(起立性低血圧を含む)が投与期間を通じ報告されています。失神の既往や症状がある患者さん、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者さん及び脱水状態にある患者さんでは、患者さんの状態を十分に観察してください。低血圧の機序は不明ですが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性があります。

低血圧(起立性低血圧を含む)の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行ってください。

【疲労、浮動性めまい、失神等に関する注意事項】

疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者さんには自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意してください。

【原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫への使用に関する注意事項】

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に本剤を使用する際には、関連情報¹⁾等を熟読してください。

1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書
(ボルテゾミブ：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫) 2017; 1-52

2. 投与に際して

相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されています。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者さんにおいては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察してください。

海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されています。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者さんに本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与してください。

表3 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール (400mg/日を 4 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35% 増加した。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン (600mg/日を 7 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45% 低下した。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

その他の注意事項

■腫瘍崩壊症候群 (TLS)

ボルテゾミブによる TLS が国内外で報告されています。TLS が懸念される患者さん (P40「TLS のリスクが高い患者さん」の項参照) に対しては、適切な予防措置 (治療開始後のモニタリング、補液、ラスブリカーゼ投与、フェブキソスタット投与、アロプリノール投与、利尿等) を行ってください (P40～41「予防・観察」の項参照)。

■形質細胞性白血病*

ボルテゾミブの国内外の臨床試験では、形質細胞性白血病患者を除外対象としています¹⁾。形質細胞性白血病は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、TLS の発現リスクが高いことから本剤の投与を避けてください。

*末梢血に 20% 以上の形質細胞が認められ、かつその絶対値が $2 \times 10^9/L$ を超える患者

■心障害 (心不全等)^{1), 2)}

多発性骨髄腫のボルテゾミブ国内臨床試験では、New York Heart Association による心機能分類 (表4) で Class III 又は IV の心疾患を有する患者及び心アミロイドーシスが疑われる患者 (検査所見：左室駆出能分画が 55% 未満) を、マントル細胞リンパ腫のボルテゾミブ国際共同臨床試験では、心機能分類で Class III 又は IV、又は左室駆出率が 50% 未満の心不全患者を除外対象としました。特に心不全は、肺うっ血による呼吸器症状、胸水、腹水、心嚢液貯留等が認められるため、胸部画像診断だけでなく心電図及び心エコーを実施し心機能障害の有無を検討してください。心不全等が疑われた場合は、内分泌学的検査(BNP、ANP) 等の追加検査を実施し、投与の可否を慎重に検討してください。

表4 NYHA (New York Heart Association) による心機能分類

Class I	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Class II	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
Class III	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
Class IV	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

1) ベルケイド®注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2

2) Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

■大量化学療法・造血幹細胞移植の適応のある多発性骨髄腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者

有効性及び安全性は確立していません。また、本剤が幹細胞の機能に及ぼす影響は明確ではありません。

■未治療の多発性骨髄腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者

未治療の多発性骨髄腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫に対する本剤単剤のデータはないため、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していません。

患者さんの全身症状の把握

- 投与開始前に臨床症状（自覚症状・他覚症状）の観察及び各種臨床検査を実施して患者さんの全身状態を把握してください。
- 特に注意が必要な副作用の1つである末梢神経障害を早期発見し適切に対処するためには、投与前の神経症状の把握、前治療歴に関する情報などを確認しておくことが重要です。

注意すべき症状の確認

- 感覚障害（しひれ、疼痛、錯覚、感覺鈍麻など）
- 四肢の運動障害（筋の脱力、筋力低下、筋萎縮など）
- 自律神経に関連した症状（立ちくらみ、排尿障害など）

4) 注射液の調製及び投与

注射液の調製に関する注意事項

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中にボルテゾミブを3mg 含有する凍結乾燥注射剤です。添加剤としてD-マンニトール30mg を含有しています。

成分・含量	保存条件	色・性状	調製液のpH
1バイアル中 ボルテゾミブ3mg	遮光 室温(1~30°C)	白色～微黄白色の 塊又は粉末	4.0～7.0

【注射液の調製】

投与開始前に、患者さんの身長及び体重より計算される体表面積に基づき、投与量を計算してください。治療期間中に体重が8%以上増減した場合は、体表面積を確認し、投与量を再計算してください。なお、投与経路により注射液の調製法及び最終濃度が異なります。

静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解してご使用ください（ボルテゾミブ最終濃度：1.0mg/mL）。

皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解してご使用ください（ボルテゾミブ最終濃度：2.5mg/mL）。

※溶解には10～120秒程度を要します。

【投与液量】

静脈内投与と皮下投与では投与液量が異なりますので、投与の際は十分ご注意ください。

(投与経路別の投与液量は、次ページを参照)

2. 投与に際して

表5 ボルテゾミブ投与量と投与経路別の投与液量

ボルテゾミブ投与量 (mg)	投与液量 (mL)		ボルテゾミブ投与量 (mg)	投与液量 (mL)	
	静脈内投与	皮下投与		静脈内投与	皮下投与
0.7	0.70	0.28	1.7	1.70	0.68
0.8	0.80	0.32	1.8	1.80	0.72
0.9	0.90	0.36	1.9	1.90	0.76
1.0	1.00	0.40	2.0	2.00	0.80
1.1	1.10	0.44	2.1	2.10	0.84
1.2	1.20	0.48	2.2	2.20	0.88
1.3	1.30	0.52	2.3	2.30	0.92
1.4	1.40	0.56	2.4	2.40	0.96
1.5	1.50	0.60	2.5	2.50	1.00
1.6	1.60	0.64	2.6	2.60	1.04

【調製上の注意】

- 1) 本剤は細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤であるため、調製時は手袋を使用するなど慎重に取り扱ってください。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、接触部位を直ちに石鹼で入念に洗浄してください。
- 2) 本剤の調製には日局生理食塩液(0.9%)以外は使用しないでください。
- 3) 本剤は用時調製して使用し、調製後は8時間以内に投与してください。
- 4) 本剤は遮光保存してください。
- 5) 本剤のバイアルは1回使い切りです。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄してください。
- 6) 患者さん1人あたりの1回投与に対して1バイアルを使用してください。バイアル中の残液は再使用しないでください。

過量投与に関する注意事項

【徴候、症状】

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されています。

【処置】

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しません。過量投与が起きた場合は、患者さんのバイタルサインを観察し、血压(輸液、昇圧薬又は強心薬などにより)及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨されます。

投与に関する注意事項

【投与上の注意】

- 1) 静脈内又は皮下にのみ投与してください。
- 2) 投与後は、急性毒性症状(起立性低血圧、過敏症、心電図異常など)があらわれないかどうか経過観察を行ってください。

【投与方法】

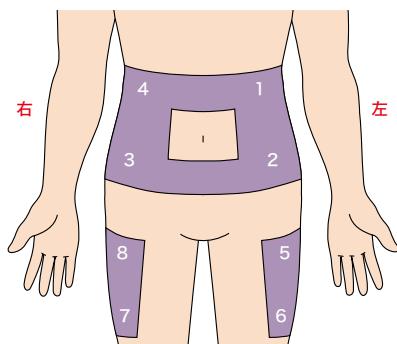
静脈内投与

- ・他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施してください。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないでください。
- ・延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行ってください。

皮下投与

- ・繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けてください。
- ・内筒を少し引き血液の逆流がないこと、神経損傷に注意し刺入してください。
- ・マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床成績は得られていません(P4~6「6. 用法及び用量」、P7~8「7. 用法及び用量に関する注意」の項参照)。

投与部位と投与順番例¹⁾



同じ部位に繰り返し針を刺すと、

■皮下脂肪組織の萎縮や皮膚の硬結をきたして薬液の吸収が悪くなり、十分な薬効が得られなくなります²⁾。

■皮膚の炎症等の起こる可能性が高くなります²⁾。

【血管外漏出】

本剤は炎症性抗がん剤 (irritant drug) に分類されており、血管外に漏出すると潰瘍形成までに至らないものの局所で炎症を起こす可能性があるため、本剤を投与する際は十分に注意してください。

5) 投与期間中の注意事項

投与期間中の注意事項

- 治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行ってください。
- 投与期間中に臨床症状（自覚症状・他覚症状）の観察及び各種臨床検査を実施して患者さんの全身状態を把握してください。
- 患者さんに異常が認められた場合は、投与の延期又は中止、減量もしくは他の治療薬への変更などを考慮した適切な処置を行ってください。
- サイクル間の休薬期間中も可能な限り1回以上の臨床検査ならびに診察を行ってください。

6) 投与期間中の副作用管理

副作用発現後の投与再開判断基準

副作用発現後の投与再開時は、1サイクル目の投与開始前と同様に必ず臨床症状の観察及び臨床検査を実施してください。投与開始については、副作用の程度や表6、7の投与再開判断基準（参考）を考慮の上、判断してください。副作用が軽快又は回復しない場合や投与再開判断基準を満たさない場合は、必要に応じて休薬期間（通常は10日間）を適宜延長してください。

表6 多発性骨髄腫：投与再開判断基準（参考）*

検査項目	判断基準
全身状態スコア	ECOG Performance Status 0～2 (Karnofsky PS の場合は≥60) ECOG Performance Status 3 (骨折又は骨痛による場合) (Karnofsky PS の場合は30～40)
臨床検査	好中球数≥1,000/ μ L、血小板数≥50,000/ μ L、ヘモグロビン量≥8.0g/dL
肺機能検査（必要に応じて）	胸部 CT、動脈血酸素飽和度：正常（間質性肺炎等を疑う異常所見なし）

*ボルテゾミブ国内臨床試験 (JPN-101, JPN-102) では、休薬期間の延長を最長3週間まで許容した。また、休薬期間を3週間延長しても副作用の回復が認められない場合（非血液毒性でGrade 2以下、血液毒性でGrade 3以下に回復しない場合）は、次サイクルへ移行せず投与中止とした。

表7 マントル細胞リンパ腫：投与再開判断基準（参考：ボルテゾミブ国際共同臨床試験 (LYM3002) の基準）*

検査項目	判断基準
NCI-CTCAE v3.0 (非血液毒性)	Grade 2以下
臨床検査 (血液毒性)	好中球数≥750/ μ L、血小板数≥25,000/ μ L

*ボルテゾミブ国際共同臨床試験 (LYM3002) では、休薬期間を最長2週間とした。また、休薬しても副作用の回復が認められない場合、投与中止とした。

1) 戸倉康之 編「エキスパートナース MOOK5 改訂版 注射マニュアル」、株式会社照林社、1997年2月発行 より改変

2) 田邊幸子他 : Nurs. Today, 2006; 21: 24-27

2. 投与に際して

投与のスキップ、投与休止、休薬期間延長による副作用管理

末梢神経障害、胃腸障害、骨髄抑制など、用量依存的に増悪する副作用の管理には、**投与のスキップ、投与休止及び休薬期間の延長**が有効です。また、重篤な副作用の発現を未然に防止するために、全身状態や前サイクルの副作用発現傾向を勘案して、**投与のスキップ、投与休止及び休薬期間の延長**を検討してください。

投与中止基準

本剤による治療中に以下の項目に該当した場合は、速やかに本剤の投与中止（治療中止）を考慮してください。

1. 投与のスキップ、休薬及び投与量の減量を行っても、副作用が管理できない場合
2. 重篤な有害事象（副作用）により治療継続が困難な場合
3. 急性肺障害・間質性肺炎の所見が認められ、治療の継続が困難と判断された場合
4. 原疾患の明らかな増悪（PD）が確認された場合

7) 副作用による用法及び用量の変更

本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行ってください。

副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛以外）

多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫：

Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬してください。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、表8を目安として減量等を考慮してください。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮してください。

表8 Grade 3/4*の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止

* NCI-CTCAE v4.0

メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法における用量調節及び再投与（未治療の多発性骨髄腫）¹⁾：

- 2サイクル以降の次サイクルを開始する前に以下を確認してください。
■ 血小板数が70,000/μL以上及び好中球数が1,000/μL以上であること。
■ 非血液毒性がGrade 1又は投与前値に回復していること。

表9 メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法における用法及び用量変更の目安
(ボルテゾミブ米国添付文書)

毒性	用法及び用量変更の目安
各サイクルにおける血液毒性 ・持続するGrade 4の好中球減少症又は血小板減少症、もしくは出血を伴う血小板減少症が前サイクルで認められた場合 ・本剤開始日（Day 1）以外の本剤投与日に血小板数が30,000/μL以下又は好中球数が750/μL以下の場合 ・本剤の投与を延期した場合（週2回投与時に3回以上の見送り又は週1回投与時に2回以上の見送り）	次サイクルにおいて、メルファラン*の25%減量を考慮 本剤の投与を延期する 本剤の投与量を1段階減量（1.3mg/m ² →1.0mg/m ² 、1.0mg/m ² →0.7mg/m ² ）
Grade 3以上の非血液毒性が認められた場合	毒性症状がGrade 1又は投与前に回復するまで本剤の投与を見送る。その後、本剤の投与量を1段階減量（1.3mg/m ² →1.0mg/m ² 、1.0mg/m ² →0.7mg/m ² ）し再開する

本剤に起因する末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が認められた場合、P20「表13 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安」を参照してください。

*メルファランの開始用量：9mg/m²

1) San Miguel, J. F. et al.: J. Clin. Oncol., 2013; 31: 448-455

マントル細胞リンパ腫(VcR-CAP療法)：

- VcR-CAP 療法において2サイクル以降の次サイクルを開始する前に以下を確認してください。
- 血小板数が $100,000/\mu\text{L}$ 以上、好中球数が $1,500/\mu\text{L}$ 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること。
- 非血液毒性がGrade1又は投与前値に回復していること。

【血液毒性が発現した場合の用量調節】

・ボルテゾミブ

本剤に関連があると考えられる血液毒性を発現した患者さんでは、表10を目安にして用法及び用量を変更してください。

表10 血液毒性発現時の用法及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
下記のいずれかが発現した場合 ・発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症 ・7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症 ・血小板数 $10,000/\mu\text{L}$ 未満	・好中球数が $750/\mu\text{L}$ 以上、血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 以上に回復するまで最長2週間休薬 ・休薬後、副作用が上記の基準まで回復しない場合：投与中止 回復した場合：本剤の投与量を1段階減量して投与($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$)
本剤投与日(各サイクルの第1日目以外)に、下記のいずれかが発現した場合 ・血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 未満 ・好中球数が $750/\mu\text{L}$ 未満	・投与を最長2日間延期 ・2日を超える延期を要する場合は、休薬

- ・シクロホスファミド、ドキソルビシン(ボルテゾミブ国際共同臨床試験(LYM3002)でのシクロホスファミド、ドキソルビシンの基準)¹⁾

シクロホスファミド又はドキソルビシンに関連があると考えられる血液毒性を発現した患者では表11を目安にして、各サイクルの1日目に投与量を調節してください。シクロホスファミドは、好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ 、血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ の場合にのみ開始してください。

表11 血液毒性発現時のシクロホスファミド及びドキソルビシンの用量調節

ANC及び好中球減少症	血小板数	投与量
ANC $\geq 1,500/\mu\text{L}$	$>100,000/\mu\text{L}$	規定量の100%を投与
ANC $>500/\mu\text{L}$ and 発熱性好中球減少症なし	$>50,000/\mu\text{L}$	ANCが $1,500/\mu\text{L}$ 、血小板数が $100,000/\mu\text{L}$ に回復したのち、規定量の100%を投与
ANC $<500/\mu\text{L}$ and/or 発熱性好中球減少症 (ANC $<500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	N/A	以降のすべてのサイクルでG-CSFの投与を開始
ANC $<500/\mu\text{L}$ and/or 発熱性好中球減少症 (G-CSFの投与にも関わらず、ANC $<500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	$<50,000/\mu\text{L}$	以降のサイクルで用量を25%減量
ANC $<500/\mu\text{L}$ の再発 and/or 発熱性好中球減少症の再発(G-CSFの投与にも関わらず、ANC $<500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	$<50,000/\mu\text{L}$ の再発	以降のサイクルで用量をさらに25%減量
ANC $<500/\mu\text{L}$ の3度目の再発 and/or 発熱性好中球減少症の3度目の再発(G-CSFの投与並びに2回の減量にも関わらず、ANC $<500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	$<50,000/\mu\text{L}$ の3度目の再発	投与中止

ANC = 好中球数、G-CSF = 顆粒球コロニー刺激因子、N/A = 該当せず

注：マントル細胞リンパ腫の骨髄浸潤に起因する血小板減少症がみられる患者では、血小板数が低値を示しても減量する必要はない。

1) Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

2. 投与に際して

【肝機能に関連した用量調節】

- リツキシマブ（ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）でのリツキシマブの基準）¹⁾

B型肝炎のキャリア^{注)}で肝障害が悪化した患者さんでは、リツキシマブの投与を中止し、適切な治療を開始してください。

注：無症候性キャリアの定義：HBe抗原陽性かつHBV DNA増殖が活発であるが、ALT値は正常で肝炎の活動性がほとんどない状態が続く症例

非活動性キャリアの定義：抗ウイルス治療がなされていないdrug freeの状態で、1年以上の観察期間のうち3回以上の血液検査で①HBe抗原が持続陰性、かつ②ALT値が持続正常(30U/L以下)、かつ③HBV DNA量が2,000 IU/mL(3.3 LogIU/mL)未満、のすべてを満たす症例

一般社団法人日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」.2022年6月
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2025年6月参照)

- ドキソルビシン（ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）でのドキソルビシンの基準）¹⁾

肝機能障害を有する場合は、表12の用量調節に従ってドキソルビシンを減量してください。

表12 肝機能障害を有する場合のドキソルビシンの用量調節

血清ビリルビン値	推奨用量
1.2～3.0mg/dL (20.5～51.0μmol/L)	通常の用量の50%
>3.0mg/dL (>51.0μmol/L)	通常の用量の25%
>5.0mg/dL (>85.5μmol/L)	投与中止

【Infusion reaction に関する用量調節】

- リツキシマブ（ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）でのリツキシマブの基準）¹⁾

重度のinfusion reactionを発現した患者さんでは、リツキシマブの注入を中止し、医学的な必要性に応じて支持療法（例：静脈内輸液、昇圧薬、酸素、気管支拡張薬、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン）を実施してください。症状が完全に回復した時点で半分の速度（例：100mg/hrから50mg/hr）に落として注入を再開することができます。

【その他の用量調節】

- ボルテゾミブ

Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復した際は投与量を1段階減量して投与してください。（1.3mg/m²→1.0mg/m²、1.0mg/m²→0.7mg/m²）

注：末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合には、P20「表13 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安」を参照してください。

- ドキソルビシン（ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）でのドキソルビシンの基準）¹⁾

ドキソルビシンの総投与量は450～550mg/m²に抑えることが推奨されています。

- プレドニゾロン（ボルテゾミブ国際共同臨床試験（LYM3002）でのプレドニゾロンの基準）¹⁾

プレドニゾロンに関する有害事象を発現した場合は用量を調節する必要がありますが、80mg/日を下回らないようにしてください。

1) Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、表13に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止してください。

表13 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade * (症状)	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴う Grade 1又は Grade 2 (中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作**の制限)	1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量又は 1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴う Grade 2又は Grade 3 (高度の症状がある；身の回りの日常生活動作***の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、 0.7mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (生命を脅かす；緊急処置を要する)	投与中止

* NCI-CTCAE v4.0

** 身の回り以外の日常生活動作：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

*** 身の回りの日常生活動作：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

生命維持に（自立した生活を行う上で）必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

【参考：国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) が提案する用法及び用量変更のガイドライン】¹⁾

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) から、本剤により発現した末梢性ニューロパチーに対する新たな用量調節のガイドラインが以下のとおり提案されています。

表14 IMWGが提案する用法及び用量変更のガイドライン

重症度 (症状)	ボルテゾミブの用法及び用量調節
Grade 1 (知覚異常、筋力低下、無反射の1つ以上を認める) で疼痛又は身体機能障害を伴わない	・ボルテゾミブの用量を1レベル減量 ($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$) 又は、週2回投与を行っている場合は、同用量で週1回投与に変更。 ・末梢神経障害の既往がある症例では、 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の週1回投与で開始することを検討。
Grade 1で疼痛を伴う 又は、 Grade 2で疼痛を伴わないが、日常生活動作に支障がある	・ボルテゾミブの週2回投与を行っている場合は、用量を1レベル減量、又は、同用量で週1回投与に変更。 ・ボルテゾミブの週1回投与を行っている場合は、用量を1レベル減量、又は、一時的な中止を検討。Grade 1に回復し、リスク・ベネフィット比の点から望ましい場合は、用量レベルを下げ週1回投与で再開。
Grade 2で疼痛を伴う Grade 3で自身の介護及び日常生活動作に支障がある 又は、 Grade 4で動けない	投与中止

1) Richardson, P. G. et al.: Leukemia, 2012; 26: 595-608

3. 注意を要する副作用とその対策

医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、「注意を要する副作用とその対策」として発現状況、予防・観察、処置などを記載しました。具体的には、ボルテゾミブの臨床試験において発現率が高く重要な副作用及び本剤の薬理作用、治療環境から発現が予想される副作用で、定期的な観察や適切な対処が必要な副作用を記載しています。

肺障害（急性肺障害・間質性肺炎）

1. 警告（抜粋）

- 1.3 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3.1 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
- 1.3.2 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺障害

間質性肺炎（0.2%、2.5%^{注1)}）、急性肺水腫（0.5%、0.4%^{注1)}）、胸水（0.1%、1.6%^{注1)}）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%、頻度不明^{注1)}）があらわれることがある。国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの24時間持続点滴（2000mg/m²/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、9.1.1参照]

注1) 日本人における発現率（多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスを対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計）

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

- 8.1 肺障害があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。[1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者

投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1参照]

注意すべき所見と診断の進め方について

本剤との因果関係が否定できない重篤な肺障害（急性肺障害・間質性肺炎）の早期発見のため、臨床診断フローチャートを次ページに示します。本剤による治療期間中は、このフローチャートを参考に症状観察、投与の可否検討及び検査の追加を行ってください。

【本剤による治療中の急性肺障害・間質性肺炎に関する注意事項】

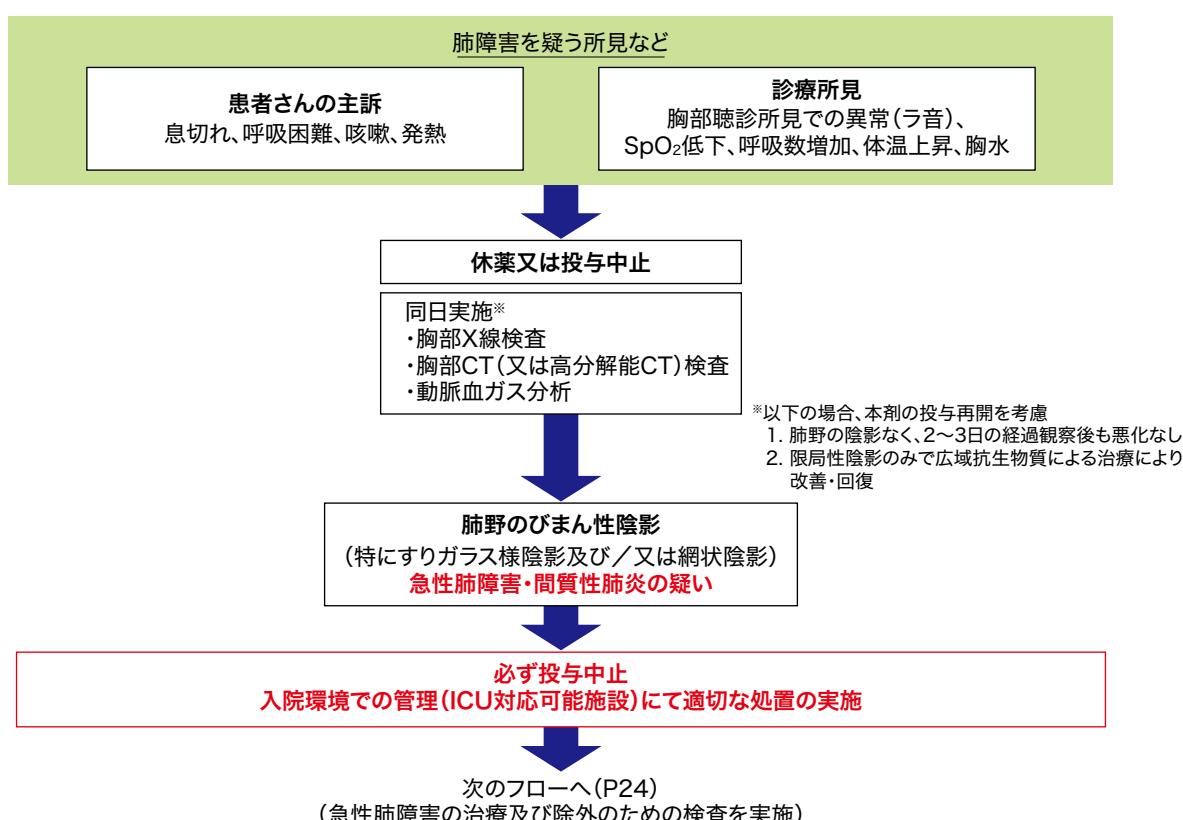
- 患者さんの主訴として息切れの出現（呼吸困難を含む）や咳嗽の出現に十分注意してください。また、発熱のみが先行あるいは同時期に認められる場合があります。
- 医師の診療所見としては、注意深い聴診（ラ音）及び経皮的酸素飽和度（SpO₂）の測定が重要です。また、呼吸数増加や体温上昇にも注意が必要です。必要に応じて動脈血ガス分析（動脈血酸素分圧）を実施してください。
- 呼吸器系の異常所見が認められた場合は、直ちに本剤の休薬又は投与中止を検討し、可及的速やかに胸部X線検査、胸部CT（又は高分解能CT）検査及び動脈血ガス分析を実施し急性肺障害・間質性肺炎の有無を鑑別してください。
- 胸部X線検査及び胸部CT検査を実施する際には、患者さんの吸気不足に注意してください。また、同じ機械（同条件）で撮影することを推奨します。
- 胸部X線検査及び胸部CT（又は高分解能CT）検査にて肺野のびまん性陰影（特にすりガラス様陰影及び／又は網状陰影）が認められた場合は、急性肺障害・間質性肺炎を疑ってください。
- 呼吸器症状等の自覚症状に最も早く気づくのは患者さん本人です。患者さんにはあらかじめ肺障害の自覚症状についてその意味を説明し、もしそれらの症状が認められた場合は、直ちに担当医師（医療機関）を受診するよう指導してください。
- 医療機関は、呼吸器症状等の自覚症状を訴えた患者さんが常時受診可能な体制を整備してください。

【本剤の休薬又は投与中止の判断基準】

肺障害を疑う患者さんの主訴や診療所見が認められた場合は、直ちに休薬又は中止を検討し、必ず同日に胸部X線検査、胸部CT（又は高分解能CT）検査及び動脈血ガス分析を実施してください。これらの検査結果より急性肺障害・間質性肺炎が疑われた場合は、必ず本剤を中止してください。その後は入院環境での管理（ICU対応可能）と適切な処置の実施をしてください。なお、本剤による急性肺障害・間質性肺炎の鑑別には投与前の情報が重要となるので、投与前にもこれらの検査を実施することを推奨します。

なお、投与中止の基準については、P16「投与中止基準」の項も参照してください。

注意すべき所見と診断の進め方について（フローチャート）



3. 注意を要する副作用とその対策

肺障害の鑑別診断と治療の進め方について

【急性肺障害が疑われた場合の対応】

急性肺障害・間質性肺炎が疑われた場合は、必ず本剤の投与を中止してください。その後は、入院管理 (ICU 対応可能施設) にて以下3項目の対応を可能な限り同時に実施してください。なお、急性肺障害・間質性肺炎が疑われた時点では、肺障害の原因としてすべての可能性を考慮した治療を開始してください (ステロイド療法だけでなく、感染症や心機能障害の可能性も考慮した治療を実施すること)。

- 1) 本剤の投与を必ず中止
- 2) ステロイド療法 (パルス療法を含む)、広域抗生物質、ST合剤、抗真菌剤による治療
- 3) 鑑別診断のための検査を実施

【急性肺障害・間質性肺炎の鑑別診断】

急性肺障害・間質性肺炎については、正確な鑑別診断と適確な治療が必要です。急性肺障害・間質性肺炎が疑われる場合は、必ず以下の検査を可及的速やかに実施してください。

- 胸部画像検査 (特に高分解能 CT による詳細な画像解析が有効)
- 血液学的検査 (血球計数など)
- 感染・炎症マーカー (β -D グルカン、CRP など)
- 感染症検査 (喀痰・血液・尿培養、感染症遺伝子検査、尿中レジオネラ抗原等の抗原検査)
- 間質性肺炎マーカー (KL-6、SP-A、SP-D)
- 心機能検査 (心電図、心エコー、ANP、BNP)

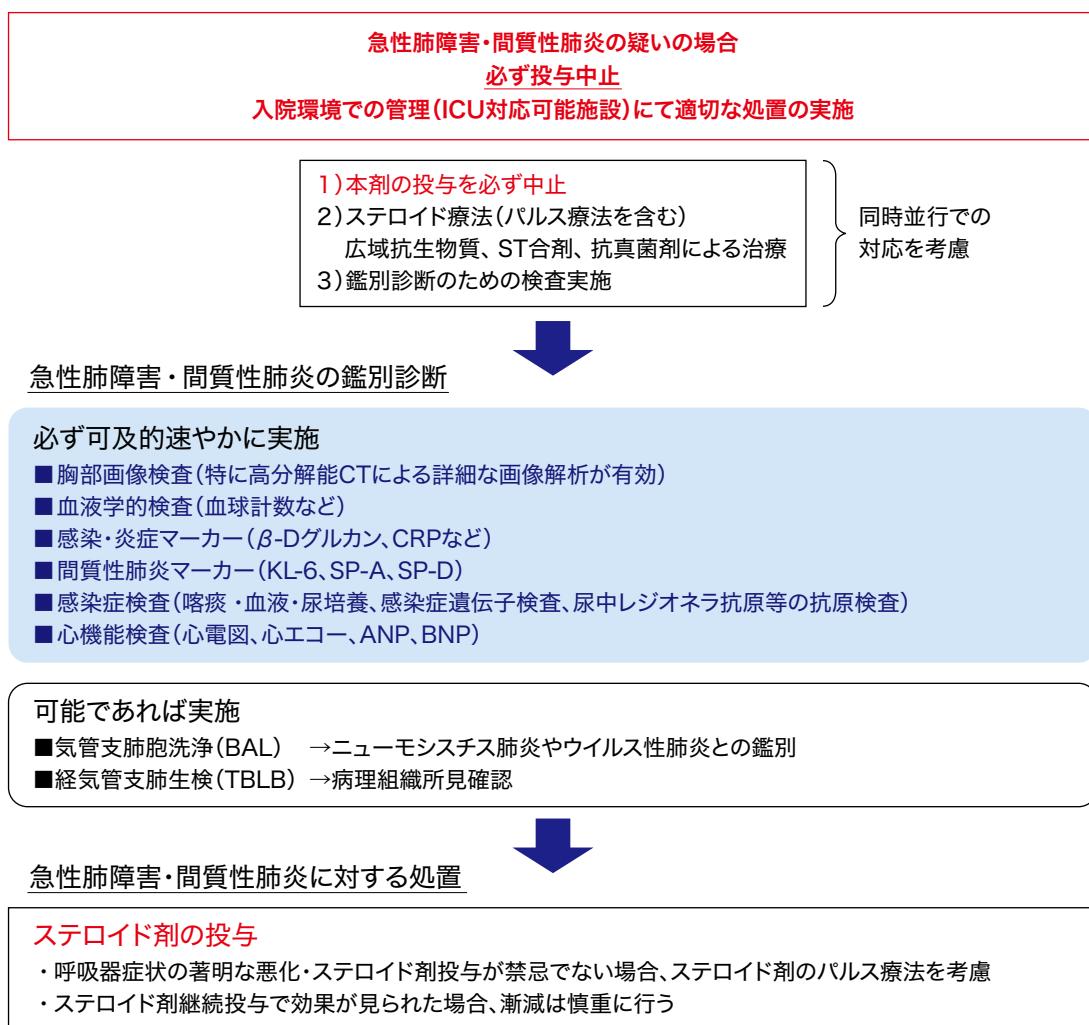
また、可能であれば気管支肺胞洗浄 (BAL) や経気管支肺生検 (TBLB) も実施してください。BAL は CT 像では鑑別が困難なニューモシスチス肺炎やウイルス性肺炎との鑑別に役立ちます。また、病理組織所見を確認するために、TBLB を実施する場合があります。

【急性肺障害・間質性肺炎に対する処置】

本剤による急性肺障害・間質性肺炎に対する治療法は、同様の副作用が問題となっている他剤の場合の処置と同様、[ステロイド剤の投与](#)であり、一般的な間質性肺炎の治療法となります。

呼吸器症状の著明な悪化、かつステロイド剤の投与が禁忌でない状態の場合、[ステロイド剤のパルス療法](#)を考慮してください。なお、ステロイド剤の継続投与で効果がみられた症例では、その漸減は慎重に行ってください。免疫抑制剤もステロイド剤無効例に使用されることがあります、効果は明確ではありません。現時点では、本剤による急性肺障害・間質性肺炎に対して確実に奏効する特有の治療法及び治療指針は確立されていないため、治療期間中は呼吸器症状の発現等に十分注意して、早期発見及び早期診断・治療を行うことが重要となります。

肺障害の鑑別診断と治療の進め方について(フローチャート)



急性肺障害・間質性肺炎に関して注意すべき所見及び対処(P21~24を参照)

急性肺障害・間質性肺炎の早期発見には患者さんの自覚症状が重要な情報となります。息切れ、咳、発熱、感冒様症状があらわれた場合には、速やかに担当の医師へ相談するよう患者指導を徹底してください。

本剤投与中に呼吸器症状等が認められた場合には、直ちに本剤投与を中止し、可及的速やかに胸部単純X線撮影、胸部CT(又は高分解能CT)検査、動脈血ガス分析等を実施してください。

本剤による治療中は、次サイクルの治療開始前など定期的に胸部単純X線撮影、胸部CT(又は高分解能CT)検査等を実施し、異常の有無を確認してください。

重篤な肺障害が疑われた場合には、患者さんの状態を確認し、検査結果と臨床症状等について放射線科医師もしくは呼吸器科医師と相談の上、総合的に判断し、適切な処置を行ってください。

急性肺障害・間質性肺炎の評価・検討(参考)

【専門医による第三者評価委員会による検討結果】¹⁾

ボルテゾミブが原因と考えられる肺障害症例を検討するため、呼吸器専門医、画像診断専門医、循環器専門医、病理診断専門医及び血液腫瘍専門医より構成された第三者評価委員会が設置されました。2006年12月1日から2009年4月25日までにボルテゾミブが使用された多発性骨髄腫患者3,556例における、ボルテゾミブが関連したと考えられる薬剤性の肺障害・間質性肺炎及び肺関連事象(以下、ボルテゾミブ関連肺障害)の発現状況を次ページに示します。

1) 向井陽美他: 臨床血液, 2011; 52: 1859-1869

3. 注意を要する副作用とその対策

3,556例のうち、83例の報告（1例は同一症例で肺障害と低酸素血症の報告）があり、肺障害14例、間質性肺炎55例、肺関連事象15例（低酸素血症6例、酸素飽和度低下5例、非心原性肺水腫2例、肺臓炎1例、毛細血管漏出症候群1例）でした。これらのうち、ボルテゾミブ製造販売後調査（特定使用成績調査）823例では31例の報告があり、発生頻度は3.8%でした。

主治医報告がボルテゾミブ関連肺障害であった症例のうち、第三者評価委員会でも肺障害と判定されたのは65.3%であり、否定された症例の判定のほとんどが感染症もしくは心不全でした。一方、主治医報告はボルテゾミブ関連肺障害でなかったにもかかわらず第三者評価委員会で肺障害と判定された症例が4例あり、非心原性肺水腫及び低酸素血症でした。これは、ボルテゾミブ関連肺障害が他の薬剤性肺障害に類を見ないような血管透過性亢進を呈する症例があり、心不全との鑑別が必要なことや、低酸素血症など明らかな画像上の陰影を伴わない症例があり鑑別診断に注意を要するためと考えられます。

第三者評価委員会の判定を基に、ボルテゾミブ関連肺障害は画像評価の面から以下のように分類されました。

表15 ボルテゾミブ関連肺障害の画像所見の分類定義

肺障害事象	画像パターン	定義
間質性肺炎	DAD型	斑状又はびまん性の浸潤影、すりガラス陰影で、牽引性気管支拡張等の構造改変を伴うもの。
	HP (HR)型	淡い均等なすりガラス陰影で、肺野の縮みや牽引性気管支拡張を欠くもの。
	その他	DAD型、HP (HR)型のいずれにも合致しないもの。
血管透過性亢進	肺水腫(非心原性)	心不全が否定的で、肺実質型の肺水腫と考えられるもの。
	毛細血管漏出症候群様	心不全が否定的で、広義間質の肥厚あるいは気管支壁の肥厚や気道内腔の狭小化を認めるもの。胸水、心嚢水を伴うことが多い。
低酸素血症		著しい酸素飽和度低下を認めるが、肺野に異常所見が乏しいもの。画像上、吸気不十分を示唆するものが多い。

DAD : diffuse alveolar damage (びまん性肺胞傷害)

HP : hypersensitivity pneumonitis (過敏性肺炎)

HR : hypersensitivity reaction (過敏性反応)

【学会による調査報告】

日本血液学会及び日本臨床血液学会（2005年当時）は、多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ投与時の肺障害の発現状況についてアンケート調査を実施し、個人輸入製剤使用例での情報が論文にまとめられています¹⁾。

【個人輸入製剤に関する症例報告】

個人輸入のボルテゾミブを多発性骨髄腫に対して使用した症例で認められた急性肺障害・間質性肺炎が、7例報告されています²⁾。

7例中4例は、別途、症例の詳細が報告されています³⁾。

【ボルテゾミブ特定使用成績調査における発現状況報告】

ボルテゾミブの再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした特定使用成績調査における肺障害の発現状況が報告されています⁴⁾。

【医薬品医療機器総合機構による公開情報】

ボルテゾミブ投与後の急性肺障害・間質性肺炎の発現状況を含め、本剤の安全性及び有効性に関する情報をまとめた審査報告書が、医薬品医療機器総合機構のホームページに公開されています。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2025年6月12日参照)

1) 後藤明彦他：臨床血液, 2006; 47: 1521-1527

2) 後藤明彦：血液・腫瘍科, 2007; 55: 312-317

3) Miyakoshi, S. et al.: Blood, 2006; 107: 3492-3494

4) Yoshizawa, K. et al.: Cancer Sci., 2014; 105: 195-201

末梢神経障害(末梢性感覚ニューロパチー・末梢性運動ニューロパチー)

11. 副作用(抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.3 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー(28.2%)、神経障害性疼痛(14.8%)、錯感覚(8.6%)、末梢性ニューロパチー(8.1%)、感覚減退(3.6%)、末梢性運動ニューロパチー(2.3%)、灼熱感(0.4%)があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されている。本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。[7.1.1、7.1.2、8.4、9.1.3参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈効能共通〉

8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること。[7.1.1、7.1.2、9.1.3、11.1.3参照]

本剤による末梢神経障害(末梢性ニューロパチー、感覚減退、錯感覚など)は、感覚性神経障害及び神経障害性疼痛が主体ですが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されています。用量依存性、累積投与量依存性の傾向を示します。重症化すると不可逆的な症状を呈する場合もあるため、早期発見が重要となります。本剤投与前の症状の有無及び神経症状の把握、前治療歴に関する情報を確認してください。また、本剤投与後に新たに認められた症状、本剤投与後に悪化した症状など十分に観察してください。

【多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ治療患者の末梢神経障害に関するアンケート調査】¹⁾

ボルテゾミブによる末梢神経障害(しひれ)の実態を把握するため、多発性骨髄腫研究会により全国規模のアンケートが実施されました。

方法：2010年5月から8月に全国の施設にて、ボルテゾミブ治療患者130名を対象にアンケート調査を行った。

調査表は主治医が説明し配布した。

結果：患者が最初に感じたしひれの初期症状は、「足のむずむず感」が54.7%と一番多かった。

患者さんまたはそのご家族が末梢神経障害に対する知識を深めることは、症状の早期発見につながるため、本剤投与前に説明を行うことは非常に重要です。また、末梢神経障害(しひれ)の症状ならびに初期症状を具体的に言語化して提供し、医療従事者と患者さんの末梢神経障害コミュニケーションツールとして活用することで、医療従事者側も早期対応が可能となり、しひれのコントロール及び悪化予防が期待できます。

末梢神経障害のマネジメントは投与前のアセスメントと投与後のモニタリングを定期的に持続して行うことが重要です。また、末梢神経障害のチームマネジメントにより末梢神経障害をコントロールしながら本剤による治療を実施することが大切です。

1) 吉田弘子他：日本骨髄腫研究会総会 プログラム・抄録集，2010; suppl: 42-42

3. 注意を要する副作用とその対策

〈投与前のアセスメント〉

未治療の多発性骨髄腫患者の19%に中等度の末梢神経障害があるとの報告があります¹⁾。末梢神経障害を早期発見し、適切に対処するためには、投与前の神経症状の把握、前治療歴に関する情報などを確認しておく必要があります。

確認事項^{2), 3)}

- 前治療歴（ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤、サリドマイド）
- 現病歴（末梢神経障害、糖尿病）
- 多発性骨髄腫の状態（髄外腫瘍、アミロイドーシス、骨病変）

〈投与後のモニタリング〉

投与後は末梢神経障害の疑いのある自覚症状を定期的にモニタリングし、早期発見につとめる必要があります。既に発現している末梢神経障害の悪化についても十分に観察を行ってください。

神経学的モニタリング実施と非実施を比較した結果、末梢神経障害の発現率は、モニタリング群29%（7/24例）、非モニタリング群56%（19/34例）（p=0.044）で、多変量解析において非モニタリング群は末梢神経障害のリスクに関連するという報告（ハザード比 [HR] : 4.94、95%信頼区間 [95%CI] : 1.31-18.68、p=0.019）があります³⁾。

注意すべき症状の確認

- 感覚障害（しびれ、疼痛、錯覚、感覺鈍麻など）
- 四肢の運動障害（筋の脱力、筋力低下、筋萎縮など）
- 自律神経に関連した症状（立ちくらみ、排尿障害など）

参考：神経症状のアセスメントに FACT/GOG Ntx を用いている報告があります⁴⁾。

FACT/GOG Ntx

Functional Assessment of Cancer Therapy scale/Gynecologic Oncology Group-Ntx v4.0 (FACT/GOG Ntx) は、治療特異的尺度でがん治療における神経症状に関するアセスメントツールとして開発され日本語化されています。

本剤における末梢神経障害の特徴⁵⁾

- ①臨床症状：四肢末梢の手袋靴下型のしびれ感、痛みで発症する。腱反射が消失し、深部感覺も障害される。運動機能は下肢遠位が軽度障害されるが、中等度～高度障害される例も存在する。末梢神経障害は約35%の症例で発症する。
- ②発症時期・発症要因：発症時期は、1.0mg/m²あるいは1.3mg/m²を週2回、2週を1サイクルとして、総量30mg/m²（約5サイクル）位で発症する。基礎疾患として悪性腫瘍による栄養障害、糖尿病、慢性アルコール中毒患者で発症の危険性が高い。
- ③電気生理学的検査：神経伝導検査にて、感覚神経活動電位（SNAP）や運動神経活動電位（CMAP）の低下及び感覚神経伝導速度、運動神経伝導速度の軽度の低下がみられる。
- ④発症機序：ボルテゾミブは、細胞内に存在する酵素複合体「プロテアソーム」を阻害することで抗骨髄腫細胞作用を発揮する。プロテアソームは、細胞内で不要となったタンパク質を分解する酵素であり、細胞周期に重要な役割を担っていることが判明している。ボルテゾミブの末梢神経障害の発症機序は十分に解明されていないが、後根神経節細胞におけるボルテゾミブ蓄積による代謝障害、ミトコンドリアを介したCa⁺⁺ホメオスタシスの機能障害、neurotrophinの機能障害などが発症に関与すると言われている。

1) Delforge, M. et al.: Lancet Oncol., 2010; 11: 1086-1095

2) Badros, A. et al.: Cancer, 2007; 110: 1042-1049

3) Velasco, R. et al.: J. Peripher. Nerv. Syst., 2010; 15: 17-25

4) 岡村孝 : Expert Nurse, 2008; 24: 122-129

5) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 平成21年5月 厚生労働省

〈再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象とした累積投与量別発現状況^{1)〉}

再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相試験(039試験)における末梢神経障害の発現は、ボルテゾミブの累積投与量の増加とともに上昇し、5サイクル(1サイクル3週)終了時までに発現することが多い傾向がみられました(ボルテゾミブの累積投与量約26mg/m²に相当)。その後、8サイクル(ボルテゾミブの累積投与量約42mg/m²に相当)までにプラトーに達しました。Grade 3/4の末梢神経障害の発現率は、投与サイクルの増加に関係なくほぼ一定でした。

Grade 2以上の末梢神経障害の64%は110日(中央値、4~627日)で消失又は改善が認められました。

〈造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした累積投与量別発現状況^{2)〉}

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髓腫患者を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相試験(MMY3002)における末梢神経障害の発現は、ボルテゾミブの累積投与量の増加とともに上昇し、4サイクル(1サイクル6週)終了時までに発現することが多い傾向がみられ、ボルテゾミブの累積投与量約45mg/m²でプラトーに達しました。

MPP群で認められた末梢神経障害の79%は1.9ヵ月(中央値)でNCI-CTCAEが1グレード以上改善し、60%は5.7ヵ月(中央値)で完全消失しました。

1) Richardson, P. G. et al. : Br. J. Haematol., 2009; 144 : 895-903

2) Dimopoulos, M. A. et al. : Eur. J. Haematol., 2011; 86 : 23-31

3. 注意を要する副作用とその対策

【処置】

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、電子添文の用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止を適切に行ってください (P20「末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛」の項参照)。

MPB療法やVcR-CAP療法において末梢神経障害が発現した場合も、本剤単独療法時と同様に P20 に記載の用法及び用量変更の目安を参考に対処してください。

対症療法は、2010年の米国血液学会 (The American Society of Hematology) の educational book)¹⁾ にて、表16のとおり推奨されています。

表16 末梢神経障害及び神経因性疼痛の対症療法

薬剤名	用法及び用量	薬剤名	用法及び用量
カルシウムチャネル α 2- δ リガンド ・プレガバリン ・ガバペンチン*	75mg-300mg bid 300mg-1200mg tid	オピオイド ・トラマドール* ・モルヒネ(徐放性)*、オキシコドン(徐放性)* ・メサドン*	50mg bid-100mg qid 注意深い用量調節、用量の上限なし 疼痛専門家による投与のみ
抗うつ薬 ・アミトリプチリン ・ノルトリプチリン* ・デュロキセチン* ・ベンラファキシン(徐放性)*	10mg-100mg qd 10mg-100mg qd 30mg-60mg bid 37.5mg-225mg qd	その他 ・カルバマゼピン* ・ケタミン*	100mg-600mg bid 疼痛専門家による投与のみ

末梢神経障害の対症療法として上記薬剤を投与する場合には、投与前にそれぞれの最新の電子添文を確認してください。

* 末梢神経障害に対する効能又は効果、用法及び用量は未承認。

ボルテゾミブ海外臨床試験²⁾では、末梢神経障害及び神経因性疼痛に対して表17の処置を規定し、管理可能であったと報告されています。

表17 末梢神経障害及び神経因性疼痛の対症療法

STEP 1	ビタミンB群*及び／又はサプリメント(アセチルL-カルニチン、アルファリポ酸)等を毎日服用。
STEP 2	ガバペンチン*100mg×3回/日を追加し、忍容であれば最高1,200mg/日まで增量。
STEP 3	ノルトリプチリン*25mgを毎日就寝前に追加し、2週後に50mgに增量、その後は100mgまで1ヵ月ごとに25mgずつ增量。デュロキセチン*20～60mg/日を追加。

* 末梢神経障害に対する効能又は効果、用法及び用量は未承認。

ボルテゾミブの各副作用と看護の留意点がまとめられている総説文献^{3), 4)}では、ボルテゾミブの末梢性ニューロパシーは主に感覚性であり、以前から神経障害の症状を呈する患者さんでは投与中に悪化する可能性があるとされています。

表18 治療の事例

可能な介入例
・ガバペンチン*(100mgを1日3回で投与を開始し、1回600mgを1日3回まで漸増し、医師の承認により1日最高2,700mgまで投与可能) ・アミトリプチリン(就寝時に25～50mg) ・セルトラリン*(就寝時に50～100mg)

* 末梢神経障害に対する効能又は効果、用法及び用量は未承認。

■他の注意点

海外の用量調節に関するIMWGのガイドラインはP20を参照してください。

1) Sonneveld, P. et al.: Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2010; 2010: 423-430 (一部改変)

2) Richardson, P. G. et al.: J. Clin. Oncol., 2009; 27: 3518-3525 (online only Appendix一部改変)

3) Colson, K. et al.: Cancer Nurs., 2008; 31: 239-249 (一部改変)

4) Colson, K. et al.: Clin. J. Oncol. Nurs., 2004; 8: 473-480 (一部改変)

自律神経ニューロパチー

末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘など、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性がありますが、十分な情報が得られていません。

【症状】

表19 臨床症状¹⁾

臨床症状	
自律神経障害	感覚障害や運動障害ほど目立たないが、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧などがみられることがある。

【処置】

脱水については補水と電解質の摂取により処置してください（臨床症状に応じて継続的な水分補給を勧めてください）。

イレウス

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.6 イレウス（0.7%）

食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 [8.7 参照]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

8.7 本剤の投与により恶心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。 [11.1.6 参照]

【処置】

- ・麻痺性イレウスが疑われる場合には、腹部X線検査、腹部超音波検査、腹部CT検査を適宜実施してください。
- ・診断が確定した場合は、絶飲、絶食、補液、腸管運動改善薬（パントテン酸製剤、プロスタグラランジン F2α 製剤、ネオスチグミン）の投与、胃管挿入など一般的な保存的治療で対応してください²⁾。
- ・便秘を認めた患者さんは慎重に観察してください。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 平成21年5月 厚生労働省

2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 麻痺性イレウス 平成20年4月(令和3年4月改定) 厚生労働省

3. 注意を要する副作用とその対策

低血圧

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.8 低血圧

低血圧 (3.0%)、起立性低血圧 (2.2%) があらわれることがある。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。 [8.9、9.1.4 参照]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

8.9 低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。 [9.1.4、11.1.8 参照]

【処置】

- ・低血圧に対して、降圧剤を投与されている場合には降圧剤の用量調整、水分補給、ミネラルコルチコイド剤の投与などの処置を行ってください。
- ・失神の既往や症状を有する患者さん、低血圧を伴うことが知られている薬剤の投与を受けている患者さん、脱水症状のある患者さんに本剤を投与する場合は、注意してください。

【その他の注意点】

- ・起立性低血圧があらわれることがあるため、本剤投与中の患者さんには、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないように注意するよう患者さんに指導してください。

骨髓抑制

11. 副作用(抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.5 骨髓抑制

血小板減少(39.0%)、好中球減少(34.8%)、貧血(21.9%)、白血球減少(17.9%)、リンパ球減少(10.9%)、発熱性好中球減少症(2.8%)、汎血球減少(0.1%)があらわれることがある。骨髓機能が抑制された結果、感染症(敗血症性ショック等)や出血等の重篤な副作用が発現することがある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血(Grade 3以上)の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[8.5、8.6 参照]

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数(n=331) ^{注2)}	10,000/ μ L未満の患者数(%)	10,000~25,000/ μ Lの患者数(%)
75,000/ μ L以上	309	8(3%)	36(12%)
50,000/ μ L以上 75,000/ μ L未満	14	2(14%)	11(79%)
10,000/ μ L以上 50,000/ μ L未満	7	1(14%)	5(71%)

注1) 投与開始前の血小板数として50,000/ μ L以上を臨床試験の選択基準とした。

注2) 投与開始前のデータが1例で不明

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈効能共通〉

8.5 国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症(好中球数減少)及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められているため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

8.6 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。[7.1.1、7.1.2、11.1.5 参照]

血小板減少

【処置】

- ・本剤投与期間中は、頻回に血球数のモニタリングを実施し、患者さんの様子を十分に観察してください。
- ・血小板数が25,000/ μ L未満の場合は医師の判断により血小板の輸血を行ってください。

白血球(好中球)減少

【処置】

- ・本剤投与期間中は、頻回に血球数のモニタリングを実施し、患者さんの様子を十分に観察してください。
- ・好中球数が500/ μ L未満に減少した場合や発熱性好中球減少症が発現した場合は、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤(G-CSF)の投与を考慮してください。

貧血

【処置】

- ・本剤投与期間中は、頻回に血球数のモニタリングを実施し、患者さんの様子を十分に観察してください。

3. 注意を要する副作用とその対策

感染症

11. 副作用（抜粋）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	帯状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、鼻咽頭炎、敗血症、口腔カンジダ症、麦粒腫、感染性腸炎、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎

本剤にて治療を行う症例には、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)をはじめ、CMV、HBVなどさまざまなウイルスの再活性化をきたす可能性があり、これらのウイルスのモニタリングも同時に必要です。

肝炎ウイルスキャリアの患者さんにおいては、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に従い、本剤投与前及び投与後の定期的検査を実施し、必要に応じて治療を行うことを推奨します¹⁾。

帯状疱疹

【処置】

- NCCNガイドライン（がん関連の感染症の予防と治療²⁾）では、プロテアソーム阻害剤による治療は帯状疱疹の発現リスクHighに分類されています。
- 造血器腫瘍ガイドラインでは、プロテアソーム阻害剤投与中の患者に対するアシクロビル予防内服は帯状疱疹の予防に有効であり、推奨されるとされています³⁾。
- アシクロビル（内服薬）については、平成23年9月28日保医発0928第1号「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」で『「ボルテゾミブ使用時の管理」（中略）に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める』とされていることより、本剤で治療中の帯状疱疹予防目的のアシクロビルも保険審査上認めるとされています。

【参考：造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3002）】⁴⁾

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験では、抗ウイルス薬による予防投与が推奨されていました。本試験のMPB群において、抗ウイルス薬の予防投与による帯状疱疹の発現頻度の低下が示唆されています。

ボルテゾミブの「Summary of Product Characteristics」には、MPB群の26%に抗ウイルス薬が予防投与され、予防投与を受けたMPB群では3%に、予防投与をしなかったMPB群では17%に帯状疱疹が認められたとの記載があります。

1)一般社団法人日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2025年6月参照)

2) NCCN Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection V1, 2025

3) 一般社団法人日本血液学会 編「造血器腫瘍診療ガイドライン第3.1版（2024年版）」2024年12月

<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/index.html> (2025年6月参照)

4) San Miguel, J. F. et al.: N. Engl. J. Med., 2008; 359: 906-917

帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の予防投与の用法及び用量は確立していませんが、以下に報告された事例を示します。

表20 抗ウイルス薬の予防投与状況

	薬剤名	投与量・投与期間	帯状疱疹発現状況
Aoki et al. ¹⁾	アシクロビル	・200mg/日、1日1回連日経口投与をボルテゾミブ治療期間中投与(19例) ・アシクロビル投与なし群(14例)	予防なし群(43%、6/14例)と比較し、200mg/日予防投与群(0%、0/19例)は帯状疱疹発現率を有意に低下させた($p=0.003$)*。
Kim et al. ²⁾	アシクロビル	・400mg/日をボルテゾミブ治療終了まで(36例) ・400mg/日をボルテゾミブ4サイクル終了まで(25例) ・200mg/日(19例)	帯状疱疹は200mg/日群で5例発現し、400mg/日群の2例よりも有意に高かった($p=0.007$)*。400mg/日群のうち、ボルテゾミブ治療終了まで予防投与された36例は帯状疱疹の発現が認められなかった。

* Fisher直接確率法

【参考：マントル細胞リンパ腫患者を対象としたボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LYM3002)^{3),4),5)}

マントル細胞リンパ腫患者を対象としたボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相臨床試験では、抗ウイルス薬による予防投与が推奨され、VcR-CAP群の240例中137例(57.1%)に抗ウイルス薬が予防投与されました。予防投与を受けた群では137例中5例(3.6%)に、予防投与をしなかった群では103例中11例(10.7%)に帯状疱疹が認められました。これらのことからVcR-CAP群では抗ウイルス薬の予防投与により、帯状疱疹の発現頻度が低下したと考えられます。

以下にボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相臨床試験における抗ウイルス薬投与有無別の帯状疱疹の発現状況を示します。

表21 マントル細胞リンパ腫：抗ウイルス薬投与有無別の帯状疱疹の有害事象発現状況

	LYM3002試験 (VcR-CAP群)		
	合計	抗ウイルス薬投与	
		なし	あり
合計	240	103	137
帯状疱疹なし	224(93.3%)	92(89.3%)	132(96.4%)
帯状疱疹あり	16(6.7%)	11(10.7%)	5(3.6%)

1) Aoki, T. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 2011; 41: 876-881

2) Kim, S. J. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 2011; 41: 353-357

3) Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

4) ベルケイド®注射用：2015年6月26日承認、申請資料概要2.7.6.1

5) ベルケイド®注射用：2015年6月26日承認、申請資料概要2.7.4.2

3. 注意を要する副作用とその対策

B型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

〈効能共通〉

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7 参照]

HBVキャリアの患者さん、又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性もしくはHBs抗体陽性の患者さんにおいて、本剤の投与によりHBV再活性化による肝炎があらわれることがあります。

HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療が困難になるため、発症そのものを阻止することが最も重要です¹⁾。

【発現状況】

マントル細胞リンパ腫を対象としたボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相臨床試験において、B型肝炎が2例に認められ、うち1例はB型肝炎により死亡しました²⁾。

【参考：ボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LYM3002) における HBV 再活性化の管理方法】³⁾

マントル細胞リンパ腫を対象としたボルテゾミブ国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LYM3002) では、下記の方法にてHBV再活性化の管理を行っていました。

- ・必須のスクリーニング検査としてHBs抗原及びHBc抗体検査を実施すること。
- ・リスクが高い活動性B型肝炎の患者は除外とし、B型肝炎のキャリアについては注意深くモニタリングするよう推奨した上で、組み入れ可とすること。
- ・B型肝炎キャリア患者については、リツキシマブ治療後の数ヵ月間、臨床症状及びHBVの活性を慎重にモニターすること。状態が悪化した患者では、リツキシマブの投与を中止し、適切な治療を開始する。活動性B型肝炎を有する患者にリツキシマブを投与しないこと。
- ・HBs抗原陽性の患者に対しては、化学療法終了後にラミブジン100mg/日（又は他の核酸類似体）を予防的に8週間経口投与することを推奨。

1)一般社団法人日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月

https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2025年6月参照)

2)ペルケイド®注射用：2015年6月26日承認、審査報告書

3)Robak, T. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 944-953

【臨床経過】¹⁾

- がん化学療法・免疫抑制療法後のHBV再活性化の臨床経過の特徴として以下の3点があげられています。
- ・多くはがん化学療法・免疫抑制療法が終了したのちに肝炎が発症する。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、がん化学療法中に肝炎が発症する場合がある。
 - ・肝炎の発症に先行して、血中にHBV-DNAの増加が認められる。
 - ・HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部 (HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性) においてもB型肝炎再活性化が起こりうる。

【リスク因子】¹⁾

HBV再活性化のリスクは、がん化学療法・免疫抑制療法に伴う宿主の免疫状態と、治療前のHBV感染状態によって異なります。

〈免疫抑制に関連する因子〉

- ・ステロイド併用化学療法
- ・造血幹細胞移植（同種>自家）
- ・臓器移植及び悪性リンパ腫

〈HBV 感染状況〉

- ・治療前のHBV関連マーカー (HBs抗原、HBe抗原、HBc抗体、HBs抗体) の有無
一般にHBs抗原陽性症例はウイルス量が多く、ハイリスク群と言われています。また、HBs抗原陰性例の一部 (HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性) もハイリスク群と言われています。
- ・HBV-DNA量

【予防・観察・処置】

日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」に従い、本剤投与前及び投与後の定期的検査と処置を実施してください。

【B型肝炎治療ガイドライン（第4版）Recommendation】（抜粋）²⁾

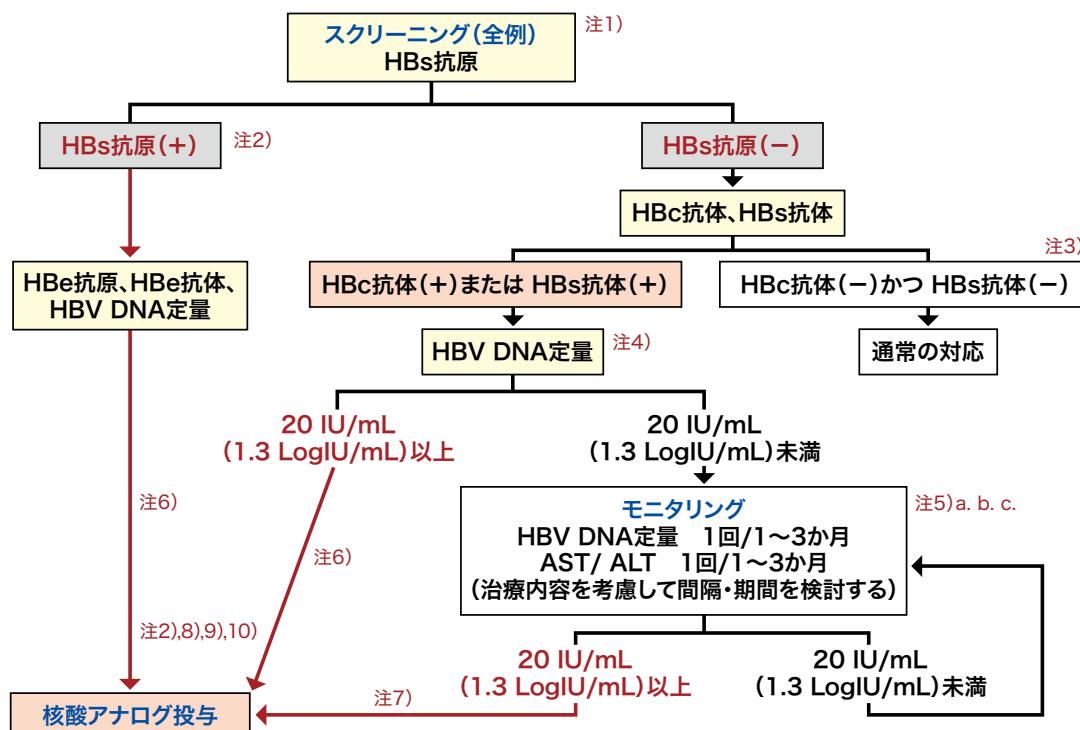
- ・HBV再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法を行うすべての患者に、治療前にHBV感染をスクリーニングする（レベル1b、グレードA）。
- ・HBs抗原陽性の非活動性キャリア、及び治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上の既往感染者に、再活性化の可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、速やかに核酸アナログの投与を開始する（レベル1b、グレードA）。

1) Kusumoto, S. et al.: Int. J. Hematol., 2009; 90: 13-23

2) 一般社団法人日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2025年6月参照)

3. 注意を要する副作用とその対策

【参考：『B型肝炎治療ガイドライン（第4版）』における免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン】



(補足)

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的の治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 logU/mL)で使用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

一般社団法人日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月、P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html(2025年6月参照)

進行性多巣性白質脳症

11. 副作用(抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.13 進行性多巣性白質脳症(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【処置】

進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者さんの状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

結核

【処置】

- ・本剤投与前に結核に関する問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。
- ・投与中は観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：結核症の基礎知識(改訂第5版) [日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会]

3. 注意を要する副作用とその対策

肝機能障害

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.7 肝機能障害

ASTの増加(0.7%)、ALTの増加(0.7%)、 γ -GTPの増加(0.6%)、ALPの増加(0.5%)及び血中ビリルビンの増加(0.6%)等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）があらわれることがある。[8.3、8.8、9.1.2参照]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]

【処置】

本剤の治療期間中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止など適切な処置を行ってください。（P17～19「副作用（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛以外）」の項参照）

心障害

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.2 心障害

うっ血性心不全(1.3%)、心嚢液貯留(0.1%)、心原性ショック(0.1%)、心停止(0.1%)、心肺停止(頻度不明)があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されている。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[8.2参照]

8. 重要な基本的注意（抜粋）

〈効能共通〉

8.2 心障害による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。[11.1.2参照]

【症状】

心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショックがあらわれることがあり、投与前の左室駆出率に異常のない患者さんにおいても左室駆出率低下が報告されています。

【処置】

患者さんの状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

【その他の注意】

- 心不全は、肺うっ血による呼吸器症状、胸水、腹水、心嚢水貯留等が認められるため、胸部画像診断だけでなく、心電図及び心エコーを実施し心機能障害の有無を検討してください。
- 心不全等が疑われた場合は、内分泌学的検査(BNP、ANP)等の追加検査を実施してください。
- マントル細胞リンパ腫に対しVcR-CAP療法として投与する際は、ドキソルビシンが有する心毒性に注意し、投与開始前、及び開始後は頻回に心機能検査（心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等）を行うなど患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止してください。

腫瘍崩壊症候群 (Tumor lysis syndrome : TLS)

11. 副作用 (抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.9 腫瘍崩壊症候群 (0.3%)

[8.11 参照]

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

〈効能共通〉

8.11 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]

腫瘍崩壊症候群 (TLS) は、悪性腫瘍に対する化学療法により、急速な腫瘍の崩壊が起り、大量の核酸等が血中に放出されることから、高リン酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症を呈し、致命的な電解質異常及び尿酸やリン酸カルシウムの析出による重篤な腎不全が生じる病態をいいます。

予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮してください。急激に腫瘍量が減少した患者さんにおいては血清中電解質濃度及び腎機能の検査を行うなど、患者さんの状態を十分に観察してください。

【TLSの診断基準】¹⁾

TLSの診断は2010年に発表されたTLS panel consensusに基づいています。具体的には高尿酸血症、高カリウム血症もしくは高リン血症の3つのうち、2つ以上の異常が化学療法開始3日前から開始後7日以内に認められた場合をlaboratory TLS (LTLS) とし、さらに腎機能障害、不整脈、痙攣などを合併した場合、もしくは突然死した場合をclinical TLS (CTLS) としています。

【TLSの好発時期】¹⁾

原因治療薬の開始後、通常12～72時間以内に発症します。それに先立ち、高カリウム血症が出現することが多くなります(6-72時間)。

【TLSのリスクが高い患者さん】

多発性骨髄腫 ^{2),3)}	マントル細胞リンパ腫 ⁴⁾
<ul style="list-style-type: none">■治療前の腫瘍量が多い■末梢血液中の腫瘍細胞数が多い■脱水、腎機能障害を合併している	<ul style="list-style-type: none">■LDH値が基準値上限より高い■bulky病変(腫瘍径>10cm)がある

【予防・観察】

TLSのリスクが高い患者さんに対しては、適切な予防措置 [水分負荷(補液)、利尿、ラスブリカーゼ投与、アロプリノールもしくはフェブキソスタット投与等]と注意深いモニタリングを行ってください。

■予防措置

・水分負荷、利尿¹⁾

急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄し、尿酸とリン酸カルシウム塩の尿細管内析出を防ぐために、大量補液を開始して尿流量を確保する。化学療法開始の少なくとも24～48時間前より補液を始める。

・ラスブリカーゼ

ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素であり、尿酸を酸化しアラントインにする。化学療法開始前4～24時間に投与を開始する。投与期間は最大7日間とする。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定) 厚生労働省

2) Terpos, E. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2004; 130: 623-625

3) Jaskiewicz, A. D. et al.: Pharmacotherapy, 2005; 25: 1820-1825

4) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会編「腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版」, 金原出版株式会社, 2021年2月20日発行

3. 注意を要する副作用とその対策

- ・アロプリノール（保険適用外）もしくはフェブキソstatt（保険適用あり）¹⁾

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ阻害作用により尿酸の生成が抑制される。尿酸生成阻害薬であり、既に生成されている尿酸を低下させる作用を持たないため、化学療法開始24～48時間前に投与を開始する必要がある。また、尿酸の前駆体であるキサンチンやヒポキサンチンの濃度を上昇させるため、キサンチンの析出によるキサンチン腎症を発症する可能性がある。薬物相互作用としてはメルカブトプリン水和物（6-MP、口イケリン®）、アザチオプリン（イムラン®）、ビダラビン、キサンチン系薬などの代謝を阻害するために、これらの薬剤の用量調節が必要となる。TLSに対する保険適用はない。

一方、フェブキソstattは非プリン型のキサンチンオキシゲナーゼ阻害薬であり、アロプリノールより優れた尿酸低下作用を持つことが確認されている。また、腎臓で代謝されないため、軽度から中等度の腎機能障害を持つ患者でも用量調節が不要で、安全性が高いことが指摘されている。アロプリノールと同様の薬物相互作用があるが、TLSに対する保険適用が認められている。

■モニタリング²⁾

治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで頻回（4～6時間ごと）に尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分量、心電図などについて注意深くモニタリングすること。

【処置】

■補液¹⁾

大量補液は、血管内ボリュームを増大し、腎血流と糸球体濾過を増大させる。その結果、アシドーシスと乏尿を改善し、尿酸やリンの尿中への排泄が増加する。

輸液量としては、一般に3,000mL/m²/24hr以上が推奨され、尿量を100mL/m²/hr以上、尿比重≤1.010を保つことを目標とする。

補液剤としては、生理食塩水もしくは0.45%食塩水などのカリウム及びリン酸を含まない製剤を用いる。

■高カリウム血症への対処¹⁾

高カリウム血症が著しい場合にはGlucose-Insulin (GI) 療法、陽イオン交換樹脂投与、フロセミド投与、透析など適切に行う。

■乳酸アシドーシスの早期診断¹⁾

ショックのは是正、透析などであるが、死亡率が高いので早期診断が必要である。

■ラスピリカーゼ²⁾

ラスピリカーゼ0.1～0.2mg/kg/回を投与し、臨床的に必要であれば最大7日間まで繰り返し投与する（承認用法及び用量は、0.2mg/kgを1日1回、最大7日間）。G6PD欠損患者に対するラスピリカーゼの使用は禁忌であるため、その際の代替薬としては、アロプリノール又はフェブキソstattを考慮する。

■血液浄化療法¹⁾

血液浄化療法の早期導入は、TLSに伴うプリン代謝産物の除去、高リン血症、高カリウム血症、低カルシウム血症の改善目的で推奨されている。酸塩基不均衡のは是正、大量補液による容量負荷の軽減目的でも血液浄化療法の適応がある。血液浄化療法導入のタイミングについての明確なコンセンサスはないが、TLSでは腫瘍細胞崩壊により急速にカリウムが放出されるため、通常の腎不全よりは低い基準で導入されることが一般的である。また、高齢や合併疾患（糖尿病や高血圧症など）のために腎機能が低下している症例では、より早期の血液浄化療法の導入を検討すべきである。リン酸の除去については、間歇的血液浄化療法より持続的血液透析濾過が優れているとする報告もあるが、近年の血液浄化器の進歩により、通常の血液透析でもリン酸のクリアランスは遙色ないレベルになっている。また、通常の血液透析に比べ、持続的血液濾過透析では循環動態への影響が少ないと考えられており、全身状態の不安定な場合や、心機能の低下している症例では積極的に考慮すべき治療法である。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定) 厚生労働省

2) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会 編「腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版」、金原出版株式会社、2021年2月20日発行

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、 中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)

11. 副作用 (抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.10 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)

【発現状況】

ボルテゾミブ製剤の国内の製造販売後では、Stevens-Johnson症候群12例、TEN 3例が報告されており、うちStevens-Johnson症候群の2例、TENの1例が死亡に至っています (2025年6月時点)。

【処置】

異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

可逆性後白質脳症症候群

11. 副作用 (抜粋)

11.1 重大な副作用

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)

痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等があらわれることがある。

【発現状況】

ボルテゾミブ製剤の国内の製造販売後では、可逆性後白質脳症症候群8例が報告されており、うち1例が死亡に至っています (2025年6月時点)。

【処置】

痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等が認められる等、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

視神経症及び視力障害

【発現状況】

ボルテゾミブ製剤の国内の製造販売後では、片側失明1例が報告されており、転帰は軽快でした (2025年6月時点)。

【処置】

異常が認められた場合は、速やかに専門医へ相談するよう指導してください。

3. 注意を要する副作用とその対策

ギラン・バレー症候群、脱髓性多発ニューロパシー

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髓性多発ニューロパシー（頻度不明）

【発現状況】

ボルテゾミブ製剤の国内の製造販売後では、ギラン・バレー症候群1例、慢性炎症性脱髓性多発根ニューロパシー2例が報告されています（2025年6月時点）。

【症状】

筋力低下、しびれ感などの異常感覚、運動障害、感覺障害、自律神経障害等¹⁾

【処置】

本剤の投与を中止する等の適切な処置を行ってください。必要に応じて神経内科専門医等と連携してください。

発熱

11. 副作用（抜粋）

11.1 重大な副作用

11.1.11 発熱（12.4%）

本剤の投与日から翌日にかけて高頻度にGrade 1～2の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。

その他の注意が必要な副作用

皮下投与時の注射部位反応²⁾

【発現状況】

多発性骨髄腫を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3021）（調製液濃度：2.5mg/mL）では、皮下投与群における局所注射部位反応の重症度（軽度、中等度及び高度）として各患者で最も重症な反応を集計した結果、それぞれ147例中56例（38%）、27例（18%）、2例（1%）でした。また、有害事象として報告された局所注射部位反応は147例中9例（6%）で認められ、主な局所注射部位反応は、発赤及びそう痒症がそれぞれ9例中6例及び3例でした。

【症状】

- 多発性骨髄腫を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3021）では、発赤が最も多く報告されています。
- 多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅰ相試験（CAN1004）（調製液濃度：1mg/mL）及びボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3021）の併合データでは、ボルテゾミブの皮下投与を受けた159例中96例（60%）で局所注射部位反応が認められ、このうち89例（56%）で1サイクル目において局所注射部位反応が認められました。消失までの期間の中央値（範囲）は6日（1～73日）でした。
- 発赤の発現率は、サイクル内で日数が経過するごとに低減する傾向が認められています。

【処置】

多発性骨髄腫を対象としたボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3021）において、有害事象として報告された症例は主に副腎皮質ステロイド剤（外用剤）及び抗ヒスタミン剤（経口剤）で治療されました。ボルテゾミブの用量調節を要したのは9例中2例でした（投与中止が1例、休薬後にボルテゾミブの投与濃度を2.5mg/mLから1mg/mLへ変更が1例）。

なお、ボルテゾミブ海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3021）では、何らかの処置（軟膏やクリームの塗布）やボルテゾミブの減量／休薬／中止が必要になった症例が有害事象として取り扱われました。

1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群 平成21年5月 厚生労働省

2) ベルケイド®注射用：2012年12月21日承認、審査報告書

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

注射用ボルテゾミブ

ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」

BORTEZOMIB for Injection [SAWAI]

[毒薬] 処方箋医薬品

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法 : 室温保存
有効期間 : 3年

日本標準商品分類番号	874291
承 認 番 号	30200AMX00772000
販 売 開 始	2022年3月

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
1.2 治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
1.3 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。
[8.1、9.1.1、11.1.1参照]
1.3.1 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
1.3.2 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [1バイアル中]	ボルテゾミブ 3mg
添加剤 [1バイアル中]	D-マンニトール 30mg

3.2 製剤の性状

剤形・性状	凍結乾燥注射剤、白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.5 (本剤1バイアルを生理食塩液1.2mLに溶解したとき)

4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫〉

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.1-17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m² (体表面積) を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法:

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休業(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間(1、8日目)投与し、13日間休業(9～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

B法(再発又は難治性の場合に限る):

週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休業(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。8サイクルを超えて継続投与する場合は上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休業(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

〈マントル細胞リンパ腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m² (体表面積) を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休業(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで(6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで)投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m² (体表面積) を1、4、8、11日に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休業(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行ふこと。

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

- Grade 3/4^oの副作用の場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)
Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7mg/m²)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。
[8.6参照]

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止

・末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。
[8.4、11.1.3参照]

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade [*] (症状)	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1(症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2(中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量 又は1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3(高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4(生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止

**7.1.2 マントル細胞リンパ腫

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- 血小板数が100,000/ μ L以上、好中球数が1,500/ μ L以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること。
[8.6参照]
- ・非血液毒性がGrade 1^o又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/ μ L未満が発現した場合	好中球数が750/ μ L以上、血小板数が25,000/ μ L以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量)
本剤投与日(各サイクルの第1日目以外)に血小板数が25,000/ μ L未満又は好中球数が750/ μ L未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。(1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量)
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「7.1.1 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。 [8.4、11.1.3参照]

*NCI-CTCAE v4.0

〈多発性骨髄腫〉

7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
[17.1.1-17.1.4参照]

〈マントル細胞リンパ腫〉

**7.4 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

**7.5 本剤を含むがん化学療法については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
[17.1.5参照]

**7.6 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 肺障害があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。[1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 心障害による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。[11.1.2参照]
- 8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照]
- 8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、灼熱感、知覚過敏、感覺減退、錯覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること。[7.1.1、7.1.2、9.1.3、11.1.3参照]
- 8.5 国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症(好中球数減少)及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められているため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
- 8.6 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。[7.1.1、7.1.2、11.1.5参照]
- 8.7 本剤の投与により恶心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止吐剤による処置をすることがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]
- 8.9 低血圧(起立性低血圧を含む)の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルカルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。[9.1.4、11.1.8参照]
- 8.10 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.11 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome)があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照]
- 〔原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〕
- 8.12 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者

投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性的患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行なうなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照]

9.1.3 末梢性ニューロパチーの症状(足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感)や徵候のある患者

本剤の投与期間中に症状が増悪(Grade 3以上を含む)するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.4 失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者

患者の状態を十分に観察すること。低血圧(起立性低血圧を含む)が投与期間を通じ報告されている。[8.9、11.1.8参照]

9.1.5 経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者

血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。海外臨床試験において、低血糖及び高血糖が報告されている。

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg(0.6mg/m²)投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかつたが、高齢者では一般に生理機能が低下している。なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験(039試験)の本剤群においては50歳以下で64%(27/42例)、51~64歳で78%(128/165例)、65歳以上で

75%(93/124例)であった。また、海外第Ⅱ相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74%(29/39例)、51~65歳で80%(104/130例)、66歳以上で85%(74/87例)であった。

10. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験より、ボルテゾミブがチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。本剤とCYP3A4の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール ^{注2)} 等	ケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン(600mg/日を7日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した。	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注)国内では外用剤のみ発売

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺障害

間質性肺炎(0.2%、2.5%^{注1)})、急性肺水腫(0.5%、0.4%^{注1)})、胸水(0.1%、1.6%^{注1)})、急性呼吸窮迫症候群(0.1%、頻度不明^{注1)})があらわれることがある。国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シラビンの24時間持続点滴(2000mg/m²/日)を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 心障害

うっ血性心不全(1.3%)、心嚢液貯留(0.1%)、心原性ショック(0.1%)、心停止(0.1%)、心肺停止(頻度不明)があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されている。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等(急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫)の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[8.2参照]

11.1.3 末梢神経障害

末梢性感觉ニューロパチー(28.2%)、神経障害性疼痛(14.8%)、錯覚(8.6%)、末梢性ニューロパチー(8.1%)、感覺減退(3.6%)、末梢性運動ニューロパチー(2.3%)、灼熱感(0.4%)があらわれることがあり、重症の感覺性ニューロパチーも報告されている。本剤の投与により、感覺障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覺障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。[7.1.1、7.1.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髓性多発ニューロパチー(頻度不明)

11.1.5 骨髄抑制

血小板減少(39.0%)、好中球減少(34.8%)、貧血(21.9%)、白血球減少(17.9%)、リンパ球減少(10.9%)、発熱性好中球減少症(2.8%)、汎血球減少(0.1%)があらわれることがある。骨髄機能が抑制された結果、感染症(敗血症性ショック等)や出血等の重篤な副作用が発現することがある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血(Grade 3以上)の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[8.5、8.6参照]

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における

投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数 ^{注2)}	患者数(n=331) ^{注3)}	10,000/μL未満の患者数(%)	10,000~25,000/μLの患者数(%)
75,000/μL以上	309	8(3%)	36(12%)
50,000/μL以上 75,000/μL未満	14	2(14%)	11(79%)
10,000/μL以上 50,000/μL未満	7	1(14%)	5(71%)

注2)投与開始前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。

注3)投与開始前のデータが1例で不明

11.1.6 イレウス(0.7%)

食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[8.7参照]

11.1.7 肝機能障害

ASTの増加(0.7%)、ALTの増加(0.7%)、γ-GTPの増加(0.6%)、ALPの増加(0.5%)及び血中ビリルビンの増加(0.6%)等を伴う肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものも含む)があらわれることがある。[8.3、8.8、9.1.2参照]

11.1.8 低血圧

低血圧(3.0%)、起立性低血圧(2.2%)があらわれることがある。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。[8.9、9.1.4参照]

11.1.9 腫瘍崩壊症候群(0.3%)

[8.11参照]

11.1.10 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)

11.1.11 発熱(12.4%)

本剤の投与日から翌日にかけて高頻度にGrade 1～2の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。

11.1.12 可逆性後白質脳症候群(頻度不明)

痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等があらわれることがある。

11.1.13 進行性多巣性白質脳症(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 日本人における発現率(多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスを対象とした国際共同試験(日本人症例のみ)の集計)

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	帯状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、鼻咽頭炎、敗血症、口腔カンジダ症、麦粒腫、感染性腸炎、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、毛包炎	気管支肺炎、白癡感染、外耳炎	
血液			出血、白血球数増加、好中球数増加、单球数増加		
免疫系障害			過敏症		
代謝・栄養	食欲不振		体重減少、脱水、高血糖、高尿酸血症、低アルブミン血症、低血糖症、高アミラーゼ血症	高コレステロール血症	
電解質			低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	高ナトリウム血症	
精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、うつ病、失神、味覚異常、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾眠、体位性めまい	嗅覚錯覚	
*	眼		霧視、結膜炎、眼瞼炎、眼部腫脹、ドライアイ、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎、視力障害	
	循環器		高血圧、心房細動、動悸、頻脈、期外収縮、不整脈、心房粗動、徐脈	心電図QT延長	
	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻漏、肺高血圧症	喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸	
	消化器	下痢、恶心、便秘、嘔吐	消化不良、口内炎、腹部膨満、胃炎、鼓腸、胃腸出血、歯肉炎、嚥下障害、胃食道逆流、腸炎、過敏性腸症候群、歯周炎、レッチング、舌潰瘍、おくび、齶齒	口唇炎、耳下腺腫大	
	肝臓		肝機能異常	肝障害	
	皮膚	発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、尋麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、葉疹、紅色汗疹、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群)、丘疹・水疱性皮膚炎	

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
筋骨格		筋骨格痛	筋痙攣、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎	
腎臓・泌尿器			腎機能障害、排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、尿中血陽性	蛋白尿、β ₂ ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症	浮腫	悪寒、疼痛、倦怠感、口渴、胸痛、顔面浮腫	
その他			注射部位反応、静脈炎、潮紅、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、PO ₂ 低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少	LDH増加、CRP増加、腫瘍熱、PO ₂ 上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白增加、血中重炭酸塩増加

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

14. 対応上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。

14.1.2 皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

投与経路	ポルテゾミブ(mg/バイアル)	日局生理食塩液	ポルテゾミブ最終濃度
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL

14.1.3 本剤の取り扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2.1 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

14.2.2 皮下投与

繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ポルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇压剤投与に対する反応は認められた。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた。

15.2.2 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15mg/kg(1.20及び0.90mg/m²)群で精巢-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた。

15.2.3 チャニニーズハムスター卵巣細胞を用いたin vitro染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125μg/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)を示した。

** 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル(バイアルはUVカットフィルムで遮光している。)

(*) 2023年9月改訂(第2版)、** 2025年12月改訂(第3版、効能変更、用法及び用量変更)電子添文より

専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書を閲覧できます。



(01)14987080684913

■ 医療関係者向け総合情報サイト
<https://med.sawai.co.jp/>

■ お問い合わせ窓口
医薬品情報センター 0120-381-999



沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30