

# 「ベルケイド注射用 3mg」 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ヤンセン ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヤンセン ファーマ株式会社



# ベルケイド注射用 3mg

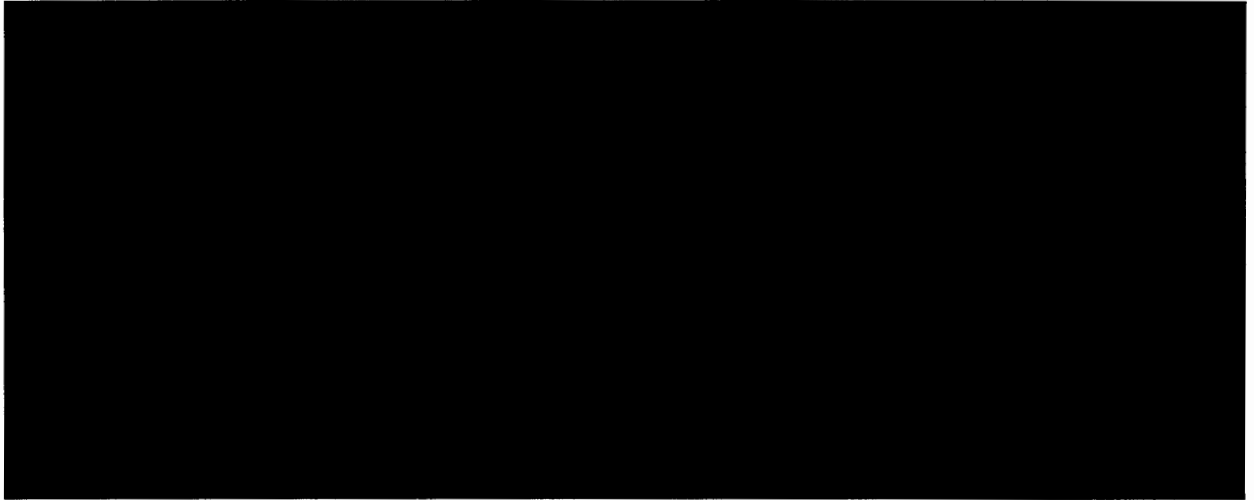
## CTD 第1部

### 1.4 特許状況

ヤンセン ファーマ株式会社



1.4 特許状況





# ベルケイド注射用 3mg

## CTD 第1部

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセン ファーマ株式会社





## 略号一覧表

略号	定義(英語)	定義(日本語)
BMSCs	Bone Marrow Stromal Cells	骨髄ストローマ細胞
CR	Complete Response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局(米国)
HDD	High Dose Dexamethasone	高用量デキサメタゾン療法
IDMC	Independent Data-Monitoring Committee	効果安全性評価委員会
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IND	Investigational New Drug	治験届出
JP	Janssen Pharmaceutical K.K.	ヤンセン ファーマ株式会社
MP	Melphalan and Prednisolone	メルファラン, プレドニゾロン
MPI	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	ミレニアム社(米国)
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
MTD	Maximally Tolerated Dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	国立癌研究所(米国)
NDA	New Drug Application	新薬申請
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B	核内因子 κB
OS	Overall Survival	生存率
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	一般状態
TTP	Time to Progression	腫瘍増殖抑制期間
VAD	Vincristine , Doxorubicin and Dexamethasone	ビンクリスチン, ドキソルピシン, デキサメタゾン

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

JNJ-26866138 (一般名：ボルテゾミブ；以下，本剤)は，米国 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (以下，MPI 社)により開発された，強力，可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害薬であり，本作用機序を有する薬剤としては世界初の抗悪性腫瘍剤である(図 1.5-1)。

26S プロテアソームは細胞内に存在する酵素複合体で，ユビキチン修飾を受けた蛋白質を特異的かつ急速に分解する作用を持っていることから，多くの細胞周期制御因子，シグナル伝達因子，転写因子，癌及び癌抑制遺伝子産物の分解を担うことにより細胞の増殖，分化及びアポトーシスを制御している。本剤は，この 26S プロテアソームのキモトリプシン様部位に選択的に結合して阻害作用を発揮することで，細胞周期の進行及び NF- $\kappa$ B の活性化を制御する蛋白の量を調節するなどして抗腫瘍効果を発揮するようにデザインされた分子標的薬であり，1999年に Julian Adams 博士ら(米国 MyoGenics 社；当時)によって合成された。米国 National Cancer Institute(以下，NCI)において抗悪性腫瘍剤としての基礎研究が行われた結果，本剤は強力な細胞毒性作用を有し，更に NCI が有する約 6 万種類の化合物のデータと比較して独自の細胞毒性パターンを示すことが確認された。また，その後の研究から，本剤は単一の分子標的である 26S プロテアソームを選択的に阻害することで複数のシグナル伝達経路に影響を与えること，更に腫瘍中の血管新生抑制，骨髓腫細胞と骨髓ストローマ細胞との接着抑制及び骨髓腫細胞の増殖に必要な IL-6 分泌抑制など腫瘍周囲微小環境に作用して抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。

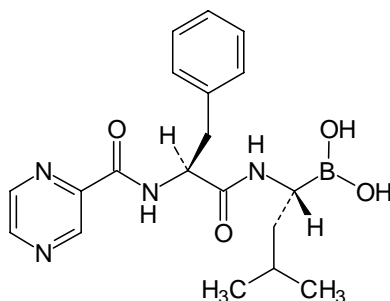


図 1.5-1 ボルテゾミブ(開発コード：JNJ-26866138)の構造式

### 1.5.2 多発性骨髄腫の疫学及び治療の概要

#### 1.5.2.1 国内における多発性骨髄腫患者数の推移及び疾患の特性

多発性骨髄腫はB細胞リンパ系腫瘍の一つで，治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である。当該疾患の発症年齢のピークは65～70歳と高齢で，40歳以下での発症は稀である。国内での発症率(罹患率)は人口10万人あたり約3～4人で，全悪性腫瘍の0.6%である<sup>1)</sup>。厚生労働統計表データベースの「平成14年患者調査報告」によれば，国内における多発性骨髄腫の総患者数は約13,000人と推定されている<sup>2)</sup>。また，多発性骨髄腫の総患者数，推計罹患数及び死亡者数には，近年徐々に増加する傾向がみられている(表 1.5-1)<sup>2, 3)</sup>。

表 1.5-1 多発性骨髄腫患者の全国における総患者数，推計罹患数並びに死亡者数の推移<sup>2,3)</sup>

年	総患者数	推計罹患数	死亡者数
平成 8 年 (1996 年)	約 11,000	2982 (男 1512, 女 1470)	2952 (男 1524, 女 1428)
平成 9 年 (1997 年)		3172 (男 1540, 女 1632)	3032 (男 1541, 女 1491)
平成 10 年 (1998 年)		3332 (男 1690, 女 1642)	3066 (男 1575, 女 1491)
平成 11 年 (1999 年)	約 11,000		
平成 14 年 (2002 年)	約 13,000		

：データなし

多発性骨髄腫の臨床所見は多彩であり，形質細胞の腫瘍性増殖により産生されるモノクローナル蛋白 (M 蛋白) の血中又は尿中への出現，軟部組織腫瘍 (形質細胞腫) の形成，骨融解を主体とする骨病変，高カルシウム血症，貧血，出血傾向，腎障害，神経障害，アミロイドーシス及び過粘稠度症候群などを呈する。また，正常免疫グロブリンの産生低下による感染症もよく認められる。

多発性骨髄腫の病期分類は，体内における骨髄腫細胞の理論上の推計値から 3 病期 (I 期，II 期，III 期) に分ける Durie & Salmon の分類<sup>4)</sup> が広く用いられ，原則として I 期は経過観察，II 期と III 期が治療の対象となる。

治療開始後は化学療法等により一時的に病状の沈静化 (プラトー) がもたらされるものの，完全奏効に至る患者は稀で，多くは寛解と再発 (又は再燃) を繰り返し，最終的には治療抵抗性となって死に至る (図 1.5-2)。

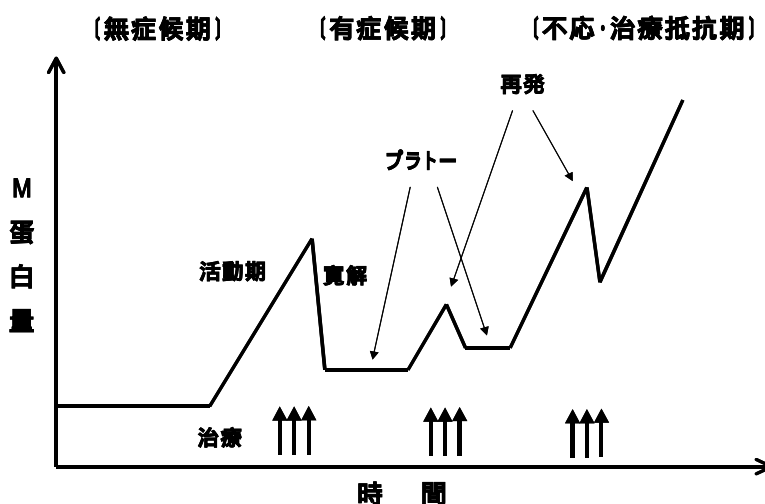


図 1.5-2 多発性骨髄腫の臨床経過

多発性骨髄腫において 10 年以上の長期生存は極めて稀で，2.2%~4.3%にすぎない<sup>5)</sup>。日本骨髄腫研究会が多発性骨髄腫の診療指針 (第 1 版)<sup>6)</sup> の参考資料としてまとめた臨床成績では，1990 年 1 月から 2000 年 12 月までの間に国内の主要施設を受診した多発性骨髄腫患者 1380 例のうち，

何らかの治療が施された 1292 例の生存期間の中央値は 3.3 年であった ( 図 1.5-3 )。

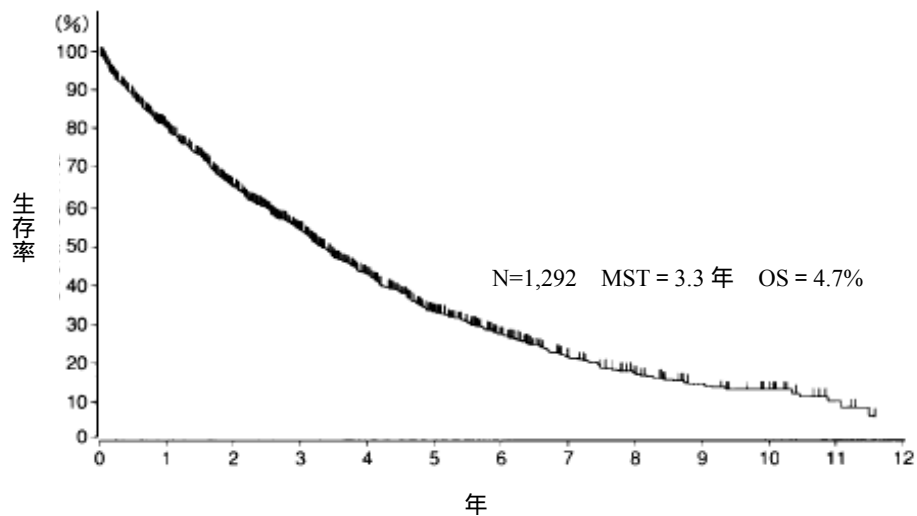


図 1.5-3 治療が施行された多発性骨髄腫患者の生存曲線 (n=1292)<sup>6)</sup>

#### 1.5.2.2 多発性骨髄腫に対する既存の治療法

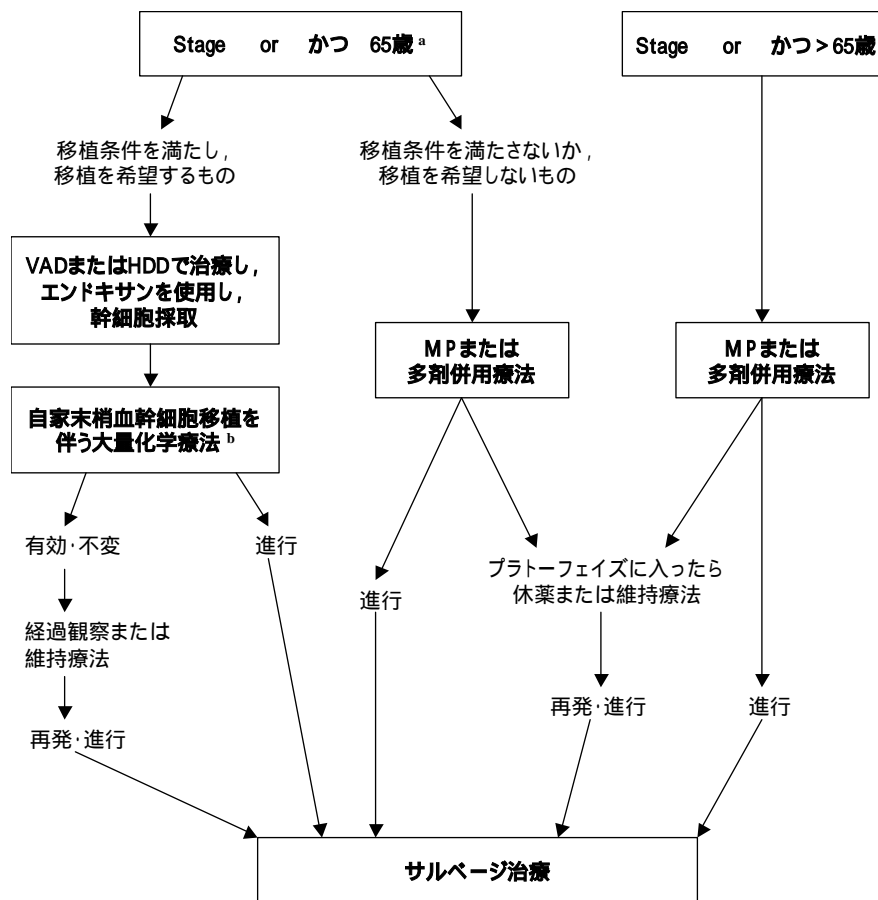
現在の多発性骨髄腫患者に対する治療としては、多剤併用化学療法、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法、同種造血幹細胞移植療法、副腎皮質ステロイド剤の大量療法、インターフェロン療法、サリドマイド療法及び放射線療法等が行われている。

初回治療としては、多剤併用化学療法である MP 療法(メルファラン+プレドニゾロン)や VAD 療法(ビンクリスチン+ドキシソルピシン+デキサメタゾン)が、国内のみならず世界的な標準療法として行われている<sup>7),8)</sup>。また、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は、多剤併用化学療法に比して奏効率や無増悪生存期間などの点で有意に優れるとの報告から<sup>9)</sup>、原則 65 歳以下の患者に限るが標準療法の 1 つに組み込まれている。

以下に、多発性骨髄腫の診療指針(第 1 版, 2004 年版)に記された、多発性骨髄腫に対する治療選択のアルゴリズムを示す(図 1.5-4)<sup>6)</sup>。この指針によると、初期治療には、多剤併用療法と造血幹細胞移植併用大量化学療法の 2 つの選択肢があり、患者の年齢、一般状態(Performance status, PS)、合併症の有無、患者及び家族の意思などを考慮して選択する必要があるとされている。

国内において多発性骨髄腫(又は骨髄腫)の適応を有する化学療法剤(及び免疫療法剤)は、これまでシクロホスファミド、メルファラン、ラニムスチン及びインターフェロンのみであったが、標準治療の 1 つである VAD 療法は、2004 年に厚生労働省により設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討結果<sup>10)</sup>を踏まえ、優先審査により 2005 年 2 月に多発性骨髄腫に対する適応症が追加された。また、国内未承認薬のサリドマイドは、過去に起きた薬害問題の再発が懸念される一方で、個人輸入による日本人多発性骨髄腫患者への臨床適用が急増している現状から、2004 年 12 月に日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会により「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」<sup>11)</sup>が作成、公表されるとともに、効能取得に向け

て国内臨床試験の実施が計画されている。このように今まで適応外使用あるいは個人輸入の枠の中でしか使用できなかった薬剤が、多発性骨髄腫の治療薬として徐々に認められつつある。



注: a 条件がよければ70歳くらいまで移植を施行している施設もある。  
 b 同種骨髄移植(骨髄非破壊的同種骨髄移植も含む)は 研究的治療になる。double/tandem auto-SCTも研究的治療とみなす。

VAD: ピンクリスチン + ドキソルビシン + デキサメタゾンによる併用療法  
 HDD: 高用量デキサメタゾン療法  
 MP: メルファラン + プレドニゾンによる併用療法

図 1.5-4 多発性骨髄腫に対する治療選択のアルゴリズム <sup>6)</sup>

一方、多発性骨髄腫の進行と寛解を繰り返す臨床経過に対し、国内では、初回治療後に再発もしくは治療に抵抗性を示した患者に対して明確な治療ガイドラインはなく、サルベージ療法として他の多剤併用化学療法、造血幹細胞移植、副腎皮質ステロイド剤の大量療法、インターフェロン療法、サリドマイド療法、放射線療法及びその他の研究的治療法の中から、その患者に奏効する治療法を見出すべく探索的に行われることとなる。

Kumar ら <sup>12)</sup> は 1985 年から 1998 年に受診した多発性骨髄腫患者 578 例の予後を調査した結果、治療回数(レジメン数)が多くなる程、再発のリスクが高くなり、レジメンごとでの再発又は病勢進行までの期間が短くなる上、その療法を開始してからの生存期間はレジメン数が多くなるに連れて短くなることを報告しており(表 1.5-2)、また Palumbo ら <sup>13)</sup> も、従来の化学療法を受け

た 120 例の患者の予後を検討した結果、再発を 2 度繰り返した後の生存期間（中央値）が 5 ヶ月であると報告するなど、多発性骨髄腫は治療を繰り返した患者ほど再発までの期間が短く予後不良となる疾患である。

表 1.5-2 治療回数ごとの患者動向<sup>a</sup>

診断後の期間	治療回数（レジメン数）					
	1	2	3	4	5	6
3 ヶ月	11/ 10/ 79	10/ 16/ 74	16/ 16/ 68	19/ 20/ 61	22/ 22/ 56	18/ 27/ 55
6 ヶ月	17/ 17/ 66	18/ 27/ 55	22/ 28/ 50	26/ 30/ 44	39/ 31/ 30	25/ 37/ 38
1 年	21/ 33/ 46	25/ 40/ 35	28/ 40/ 32	32/ 44/ 24	44/ 44/ 12	37/ 41/ 22
2 年	27/ 42/ 31	29/ 54/ 17	34/ 51/ 15	36/ 53/ 11	45/ 50/ 5	55/ 45/ 0
3 年	31/ 50/ 19	31/ 62/ 7	35/ 54/ 11	40/ 54/ 6	45/ 52/ 3	55/ 45/ 0
EFS 中央値（日） <sup>b</sup>	302	221	182	137	122	99

a：数値は、治療中の死亡/ 他の治療法への変更/ 当該療法継続中の各患者割合（%）

b：当該レジメン開始時からの event-free survival

このように、多発性骨髄腫は再発を繰り返す予後不良の難治性の疾患であり、特に再発後の治療において確実に効果を期待できるものがないことから、更なる治療の選択肢を増やすためにも新しい機序を持った有効な治療薬が待ち望まれているのが現状である。

### 1.5.3 開発の経緯

本剤については、19██年██月に MPI 社が米国 FDA へ IND 申請を行い、同年██月より抗悪性腫瘍剤としての第 I 相試験が開始された。造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（LCCC 9834/MSKCC 00-31 試験；以下、9834/31 試験）において抗腫瘍効果が認められたことを受け、本剤の第 II 相試験としては、再発・難治性多発性骨髄腫患者を対象として 2 試験を実施した。1 つは、複数の前治療歴を有し既存の治療が無効になった再発及び難治性患者を対象とする M34100-025 試験（以下、025 試験）で、2001 年 2 月～2002 年 6 月に実施した。また 1 つは、1 回の治療歴を有する患者を対象とする M34100-024 試験（以下、024 試験）であり 2001 年 5 月～2002 年 7 月に実施した。

米国では、これら第 II 相試験までの成績を用いて 2003 年 1 月 21 日に FDA に新薬承認申請（NDA）を行った結果、申請から約 4 ヶ月後の同年 5 月 13 日に「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 2 回治療歴があり、直近の治療で病勢の進行が認められた患者）」の適応症で承認された。その後、米国での申請データパッケージを用いて世界各国で承認申請が進められ、2004 年 4 月 26 日の欧州連合での承認取得を含め、2005 年 7 月までに世界 55 カ国にて同一の適応症で承認されている。

一方で MPI 社は、2002 年 5 月より過去に 1～3 回の治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として高用量デキサメタゾンとの比較を行う第 III 相試験を実施した。当初より計画されていた中間解析の結果、本剤の有用性の主要評価項目とした腫瘍増殖抑制期間（TTP）、及び生存期間について、本剤群がデキサメタゾン群に対して有意に延長したため、2003 年 12 月 15 日時点で当該試験を早期に中止し、デキサメタゾンから本剤への切替えを認めることとした。MPI 社は、この試験成績を元に 2004 年 9 月 27 日付で「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者）」への適応症の変更申請を行った。その結果、申請から約 6 ヶ月後の 2005 年 3 月 25 日に本適応症が

承認された。2005年5月時点では米国の他、EUでもこの適応症への変更が承認されている。

国内においては、2005年11月1日にMPI社とOrtho Biotech, Inc.（米国Johnson & Johnsonの傘下企業）が本剤の開発及び販売に関する世界的な包括提携契約を締結したことにより、ヤンセンファーマ株式会社（以下、JP社）が開発権を取得した。

JP社は、外国での非臨床及び臨床試験成績に基づき、予定する効能・効果を「再発・難治性多発性骨髄腫」とする国内開発方針を決定し、2003年12月12日に希少疾病用医薬品の指定を取得した。また同日、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との第I相試験開始前相談を行い、本剤の前臨床試験成績、第I/II相試験（JNJ-26866138-JPN-MM-101試験；以下、JPN101試験）の実施計画及び開発方針について助言を得た。JP社は、この助言を踏まえた上で第I/II相試験を計画し、2005年11月1日に初回届出を行った。2005年9月現在では、本試験の第I相部分を終了し、第II相部分が進行中である。

また、第I/II相試験に参加した患者のうち、臨床上の利益があると判断された患者に対して6サイクルを超えて継続投与、あるいは国内推奨用量に至らない低用量の投与を受けた患者に対して当該用量での再投与を行う、継続又は再投与試験（JNJ-26866138-JPN-MM-201試験）を併せて実施中である。

このように本剤については国内の臨床試験が進行中の状況ではあるが、前述のとおり当該疾患が致死性で治療選択肢が非常に限られていること、医療現場及び患者や家族から早期承認が望まれ、未承認薬使用問題検討会議にて類型 Ⅰ の医薬品にも選定されていること、諸外国で承認され、多くの臨床使用成績が集積されていること、並びに少数例での検討ではあるが国内第I相部分でも複数例に抗腫瘍効果が認められ、日本人における忍容性に大きな問題はないと推察されること等から、JP社は、これまでの国内外の試験成績をもって国内での承認申請を行うことができると考えた。その後、JP社は2005年11月1日に医薬品医療機器総合機構との医薬品申請前相談にて、  
[redacted] の助言が得られたことを受け、国内における承認申請を行うこととした。

以上の開発の経緯を図 1.5-9、図 1.5-10 及び図 1.5-11 に示す。また、非臨床試験及び臨床試験の概略を以下に示す。

## 1.5.3.1 非臨床試験の概略

ボルテゾミブの構造式を図 1.5-5 に示す。ボルテゾミブは、固体状態で環状三量体無水物構造をとり、水に溶解するとき加水分解してボロン酸型のボルテゾミブになる。

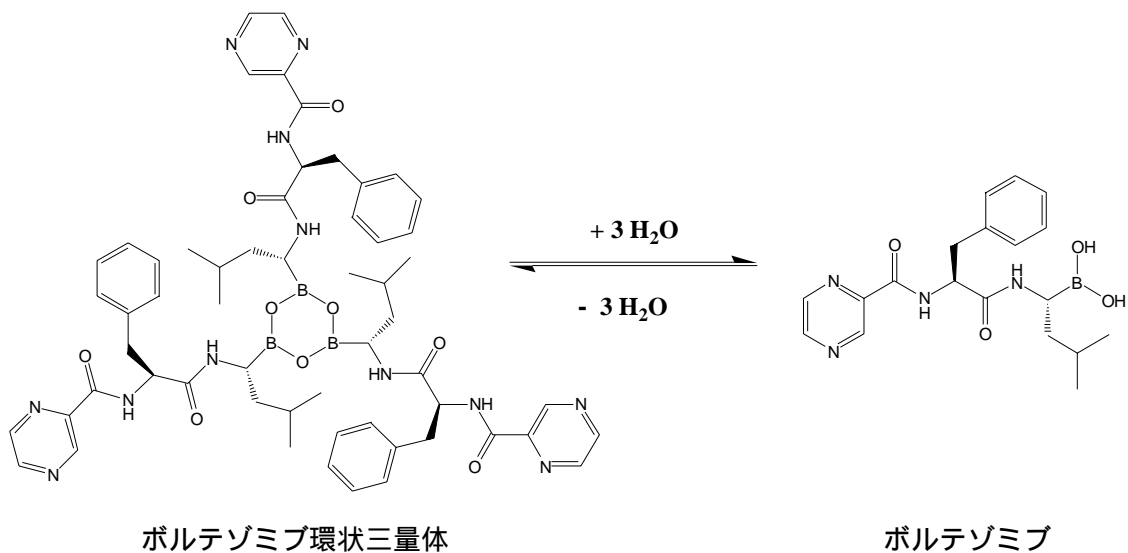


図 1.5-5 ボルテゾミブ原薬の構造

ボルテゾミブ注射剤は当初、液剤の開発が進められたが製剤の安定性を確保できなかったことから凍結乾燥製剤の開発が行われた。本剤は原薬をマンニトールエステルとすることにより室温における安定性の向上を図った製剤である。本剤の再調製後の構造を図 1.5-6 に示す。

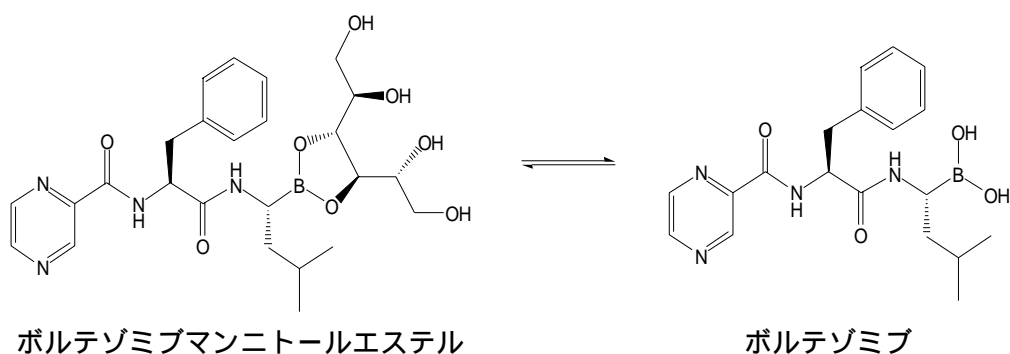


図 1.5-6 再調製後の構造

本剤は固体状態でボルテゾミブのマンニトールエステルとして存在し、用時、生理食塩液で溶解することにより活性体のボルテゾミブとなる。

## 安定性試験：

海外では1バイアル中、ボルテゾミブ 3.5 mg を含む製剤が上市されており、その有効期間は室温で2年である。

国内では臨床推奨用量及び日本人の平均体表面積から、より小さい容量の製剤が好ましいと



考え、ボルテゾミブ 3.0 mg を含む製剤を開発した。20 年 月から本製剤の安定性試験を開始しており、2005 年 9 月現在で 6 ヶ月までの安定性が確認されている。

#### 毒性試験：

毒性試験では、ラット及びサルにおける静脈内単回投与毒性試験、ラットにおける週 2 回投与での 2 週間静脈内反復投与毒性試験並びに 3 週間を 1 サイクル(週 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬)とした 14 週間及び 26 週間静脈内反復投与毒性試験、サルにおける週 2 回投与での 4 週間静脈内反復投与毒性試験及び 3 週間を 1 サイクル(週 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬)とした 38 週間静脈内反復投与毒性試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウスにおける小核試験、ウサギにおける局所刺激性試験、更にモルモットを用いた抗原性試験を実施した。

#### 薬理試験：

本薬の効力を裏付ける試験 (*in vitro* 及び *in vivo* 試験)として、*in vitro* 試験における、プロテアソーム活性阻害作用、NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用、アポトーシス誘導作用、骨髄腫細胞増殖阻害作用を検討して骨髄腫細胞に対する直接作用を評価した。骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞(以下、BMSCs)の接着抑制作用、BMSCs からの骨髄細胞増殖因子である IL-6 の分泌抑制作用を検討して腫瘍周囲微小環境に及ぼす影響を評価した。また、既存の化学療法剤に耐性を示す骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用を評価した。更に本薬に対する耐性細胞を *in vitro* で樹立しその性質を調べた。*In vivo* 試験における、ヒト骨髄腫細胞移植マウスで抗腫瘍効果を評価した。

副次的薬理試験として、神経細胞株における変性プリオン蛋白質の蓄積に対する作用を検討した。

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用を検討した。

薬力学的薬物相互作用として、既存の化学療法剤及びデキサメタゾンとの併用作用を *in vitro* 又は *in vivo* 試験で検討した。

#### 動物における薬物動態試験：

ラット及びサルに  $^{14}\text{C}$ -標識したボルテゾミブ( $^{14}\text{C}$ -ボルテゾミブ)あるいは非標識体を単回又は反復静脈内投与したときの放射能濃度又は未変化体濃度を測定し、血漿中薬物動態、分布、代謝及び排泄を検討した。また、*in vitro* で本薬の蛋白結合、代謝に関与する CYP 分子種、本薬あるいは代謝物の CYP 分子種に対する阻害能、トランスポーターを介する薬物相互作用を評価した。加えて、ラット、ウサギ及びサルの血液又は血球中のプロテアソーム阻害活性を測定し、血漿中未変化体濃度との関係性を評価した。

### 1.5.3.2 臨床試験の概略

#### 1.5.3.2.1 外国臨床試験

外国での本剤の開発に際しては、MPI 社主導により単独療法による第 I 相試験、第 II 相試験、第 III 相試験並びに継続投与試験が実施されている(図 1.5-7)。

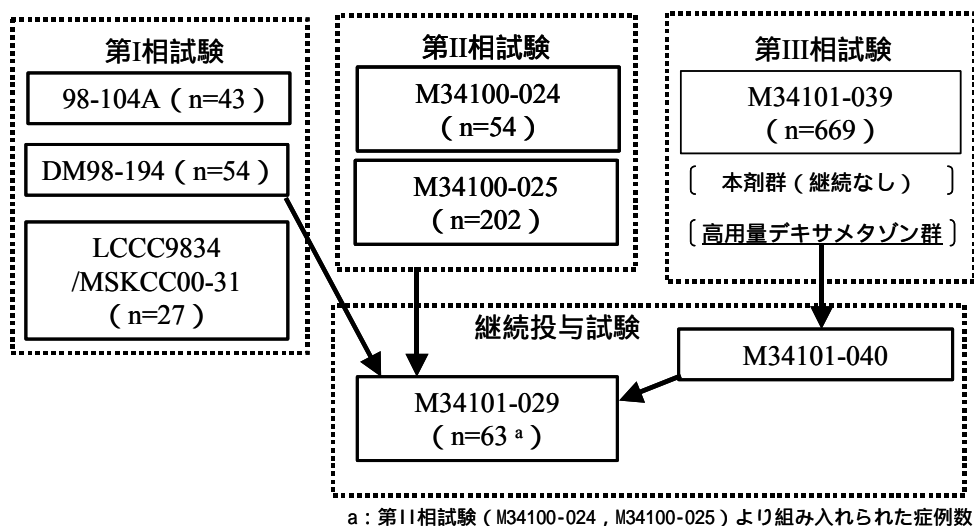


図 1.5-7 MPI 社主導の多発性骨髄腫に対する臨床試験パッケージの概略

### (1) 第 I 相試験

MPI 社が実施した第 I 相試験（各種固形癌患者を対象とした DM98-194 試験及び 98-104A 試験，各種造血器悪性腫瘍患者を対象とした 9834/31 試験）では，合計 124 例の進行性悪性腫瘍患者を登録し，うち 123 例に本剤を投与して評価した。これらの試験では，本剤の 1 回投与量を  $0.13 \text{ mg/m}^2 \sim 2.0 \text{ mg/m}^2$  に設定し，3 種類の投与スケジュール（週 1 回で 4 週間投与後 13 日間休薬，週 2 回で 2 週間投与後 10 日間休薬，あるいは週 2 回で 4 週間投与後 14～17 日間休薬）を検討した。その結果から本剤の最大耐量 (MTD) は，投与スケジュールにより  $1.04 \text{ mg/m}^2 \sim 1.6 \text{ mg/m}^2$  と示された。有害事象は，消化器系，血液系及び末梢神経系の毒性を中心とするもので，本剤の非臨床試験で認められた毒性プロファイルと類似していた。造血器悪性腫瘍患者を対象とした 9834/31 試験では，多発性骨髄腫又は関連する形質細胞疾患患者の 13 例中 6 例に抗腫瘍効果が認められた。そのうち多発性骨髄腫 1 例は完全奏効（以下，CR）に至り，その効果は 6 ヶ月以上持続した。

### (2) 第 II 相試験

多発性骨髄腫を対象疾患として第 II 相試験（025 試験及び 024 試験）を実施した。

再発及び難治性の多発性骨髄腫患者における本剤の有効性を裏付ける主要データは，025 試験より得られた。この試験は，少なくとも 2 回の前治療歴を有する再発及び難治性の多発性骨髄腫患者 202 例を対象に，1 回  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目）投与後 10 日間休薬するスケジュールにて実施した。その結果，抗腫瘍効果では CR が 10%，CR 又は部分奏効（以下，PR）が 27% に認められ，TTP の中央値は直近の前治療時の約 3 ヶ月に対して，本剤の単独投与で約 7 ヶ月と 2 倍に延長された。

024 試験では，過去 1 回の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者 54 例を  $1.0 \text{ mg/m}^2$  群， $1.3 \text{ mg/m}^2$  群のいずれかに無作為に割付け，025 試験と同様の投与スケジュールにて実施した。024 試験では，前治療歴のそれほど多くない患者集団を対象とすることで多発性骨髄腫に対する本剤単独での臨床効果が確認された（CR+PR 率として  $1.0 \text{ mg/m}^2$  群：30%， $1.3 \text{ mg/m}^2$  群：38%）。

025 試験又は 024 試験を完了した患者は，継続投与試験（M34101-029 試験；以下，029 試験）

へ登録可能とした。029 試験は、第 I 相又は第 II 相試験に登録されて本剤を投与された患者のうち、更なる投与により有用性が期待される場合に、本剤を継続又は再開できるように計画されたものである。この継続投与試験より、024 試験及び 025 試験に登録された患者における本剤の長期の安全性データが追加された。

### (3) 第 III 相試験

登録以前に 1~3 回の治療を受け、病勢進行により更に治療を要する多発性骨髄腫患者を対象として大規模な第 III 相試験 (M34101-039 試験; 以下, 039 試験) を実施した。本試験は、高用量デキサメタゾン療法を対照とする無作為化非盲検比較試験であった。計 669 例 (本剤群: 333 例, デキサメタゾン群: 336 例) の患者が登録された。これらの症例の中間解析を行った結果、有効性の主要評価項目とした TTP、及び生存期間について、本剤群がデキサメタゾン群に比して有意に延長したため、効果安全性評価委員会 (IDMC) からの勧告に従い、2003 年 12 月 15 日時点で本試験を早期に中止し、以後はデキサメタゾンから本剤への切替えを可能とした。

M34101-040 試験 (以下, 040 試験) は、039 試験でデキサメタゾン群に割り付けられた患者の病勢進行時に、本剤投与の機会を与えるように計画した試験である。また、039 試験に参加できない 4 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の登録も可能とした。040 試験は、82 施設にて進行中であり、20 年 月 日現在の登録患者数は計 437 例である。

### (4) 市販後臨床試験

米国においては 2003 年承認時の承認条件として FDA より、本剤の 1.0mg/m<sup>2</sup> 及び 1.3mg/m<sup>2</sup> を用いた薬物動態学並びに薬力学的特性をより詳細に検討するよう求められたため、現在、多発性骨髄腫患者を対象とした本剤の 1.0mg/m<sup>2</sup> 又は 1.3mg/m<sup>2</sup> 反復投与時の臨床薬理試験 (M34103-058 試験; 以下, 058 試験) を実施中である (20 年第 四半期終了予定)。

#### 1.5.3.2.2 国内臨床試験

国内における第 I/II 相試験 (JPN101 試験) では、前治療を少なくとも 1 回施行した後の再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした。

20 年 月 ~ 20 年 月に第 I 相部分として、16 例の日本人の再発又は難治性多発性骨髄腫患者に本剤 0.7 mg/m<sup>2</sup>、1.0 mg/m<sup>2</sup> 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> を投与した結果、(1) 日本人における本剤の忍容性について重大な問題がなく、国内推奨用量が外国と同様 1.3 mg/m<sup>2</sup> と判断され、(2) 薬物動態学的検討として 058 試験の中間成績との比較結果から外国人と日本人の PK が類似していると考えられ、(3) 複数の症例で本剤の抗腫瘍効果を示唆する成績が得られた。

そこで今回 JP 社は、本剤の日本人における安全性、推奨用量、有効性に関して承認申請を可能とする情報が得られたと判断し、JPN101 試験の中間成績に、外国で実施された第 I 相試験 (DM98-194 試験, 98-104A 試験, 9834/31 試験, 027 試験)、第 II 相試験 (024 試験, 025 試験, 029 試験)、第 III 相試験 (039 試験) 及び外国で市販後に追加実施中の臨床薬理試験 (058 試験) の試験成績を併せた臨床データパッケージにより、本剤の再発又は難治性多発性骨髄腫に対する承認申請を行うこととした。当該承認申請における臨床データパッケージを図 1.5-8 に示す。

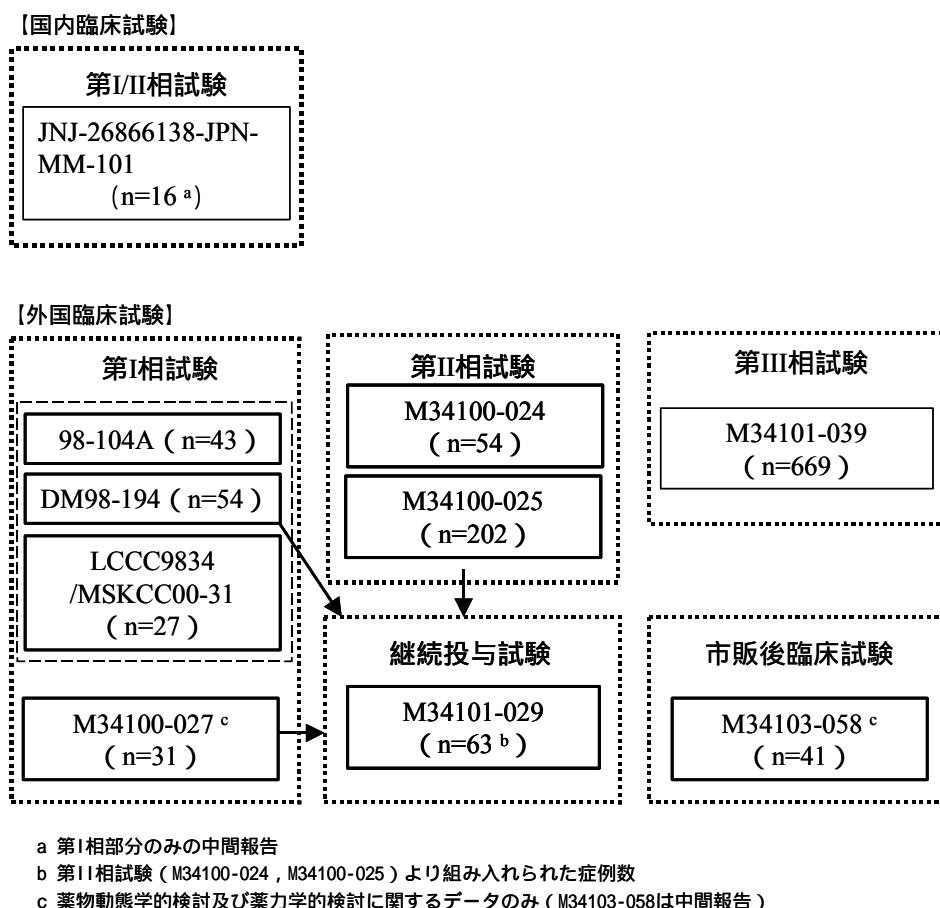


図 1.5-8 国内の承認申請における臨床データパッケージの概要

なお、第II相部分に登録された1例において、重篤な有害事象として「間質性肺疾患」が認められたことを受け、本試験計画における除外基準や検査項目等の追加を行った上で試験を継続中である。今後も安全性情報の収集には十分な注意を払いつつ慎重に試験を実施していく必要があるが、本剤が臨床現場にもたらすベネフィットとリスクを総合的に判断し、本剤の早期承認取得に向けた開発方針を変更しないこととした。

1.5.3.2.3 進行中の試験及び今後予定される開発計画

外国では、多発性骨髄腫に関する臨床開発プログラムの一環として、本剤の初回治療への適応拡大を目的とした臨床試験が進行中である。多施設共同による第III相試験としては、20██年██月より多発性骨髄腫の初発例を対象として、MP療法に本剤を加えたレジメンとMP療法との比較試験が開始されている。またこの他にも初発例を対象として、他剤との併用療法による臨床検討が進められている。

国内においても、既に専門医から初回治療への適応取得を要望する意見があり、JP社としてもこれら外国における試験成績と国内での初回治療としての必要性を勘案した上で開発方針を検討する予定である。

区分	品質に関する試験	試験項目	
	毒性試験	規格及び試験方法	
安定性			
単回投与毒性			
反復投与毒性			
遺伝毒性			
がん原性			
生殖発 生毒性		受胎能及び初 期胚発生	
		胚・胎児発生 出生前後の発 生、母体機能	
局所刺激性			
その他 の毒性		抗原性	
	免疫毒性		

図 1.5-9 ボルテゾミブの開発の経緯

区分	試験項目	
薬理試験	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理	
	安全性薬理	
薬物動態試験	薬力学的薬物相互作用	
	動物	吸収・分布・代謝・排泄
		薬物動態学的薬物相互作用
	薬力学	
	ヒト (生体試料)	血漿蛋白結合
		肝代謝及び薬物相互作用
その他の試験		

図 1.5-10 ボルテゾミブの開発の経緯

区分	臨床試験			
試験項目	第I相	第II相	第III相	市販後

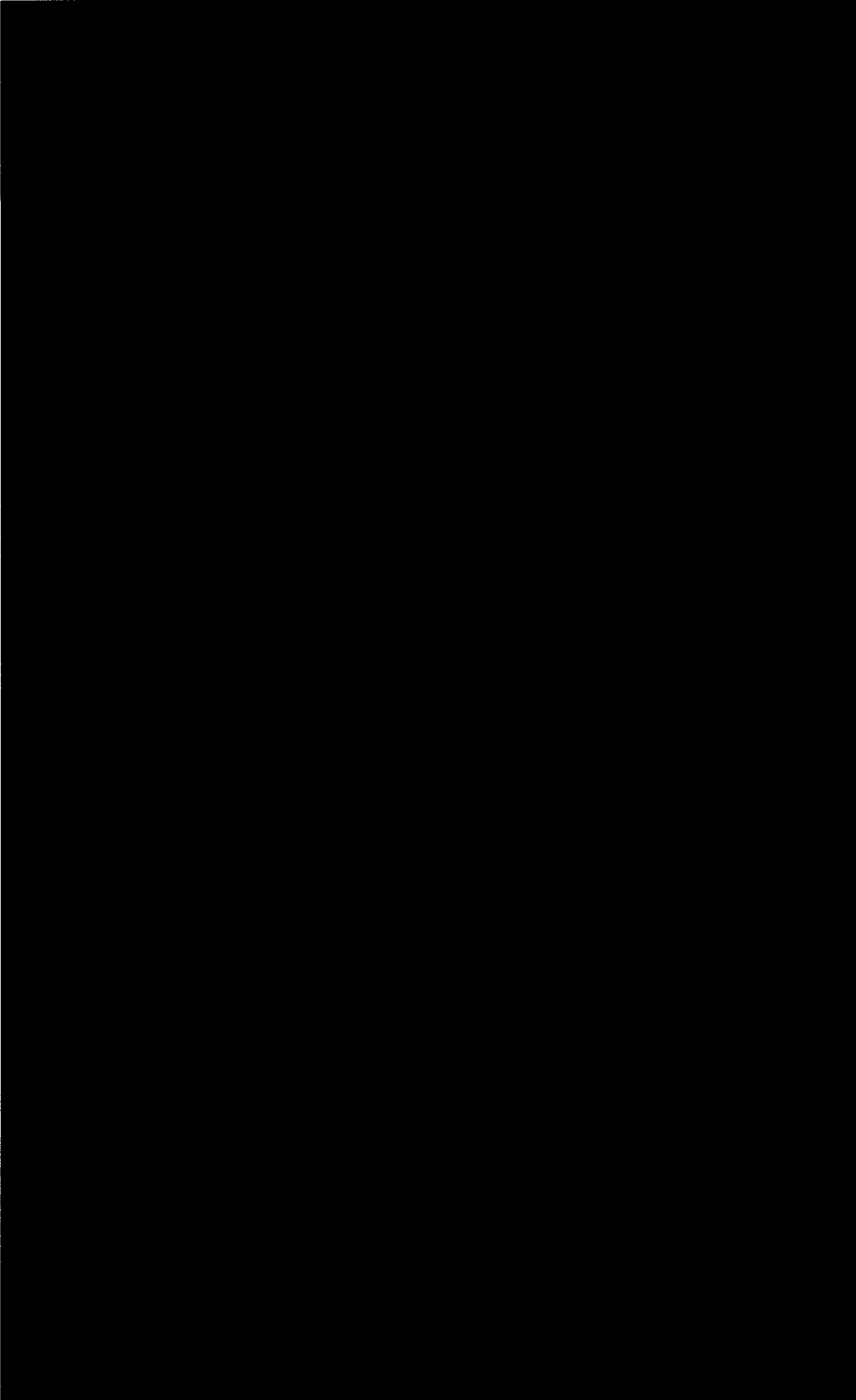


図 1.5-11 ボルテゾミブの開発の経緯

## 《引用文献》

- 1) 国立がんセンターホームページ がんに関する情報. 「医療従事者向けがん情報 骨髄腫」.URL:  
<http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pro/cancer/020304.html>
- 2) 厚生労働省ホームページ 「平成 14 年 患者調査報告 ( 疾病分類編 )」
- 3) 味木和喜子,他.1998 年 ( 平成 10 年 ) 全国がん罹患数・罹患率の推定
- 4) Durie BGM, *et al.* A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36: 842-54
- 5) 半田寛,他. 「多発性骨髄腫の治療の進歩」 血液フロンティア 2003; 13(10): 1377-90
- 6) 日本骨髄腫研究会編. 「多発性骨髄腫の診療指針」( 2004 年度版 )
- 7) Alexanian R, *et al.* Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972; 30(2): 382-9
- 8) Barlogie B, *et al.* Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310(21): 1353-6
- 9) Attal M, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 91-7
- 10) 厚生労働省ホームページ 「抗がん剤併用療法に関する検討会」 厚生労働省関係審議会議事録等 その他 ( 検討会, 研究会等 )
- 11) 日本臨床血液学会 医薬品等適正使用評価委員会編. 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン ( 平成 15・16 年度厚生労働省関係学会医薬品等適性使用推進事業 ) 」
- 12) Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV *et al.* Clinical Course of Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc.*2004; 79(7): 867-74
- 13) Palumbo A, *et al.* Low-dose thalidomide and dexamethasone improves survival in advanced multiple myeloma. *44th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2002; Philadelphia, PA.* Abstract 793



# ベルケイド注射用 3mg

## CTD 第1部

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社



## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

ボルテゾミブは、2005年7月28日現在、米国、英国、ドイツをはじめ世界55カ国で承認されている。承認取得時の効能・効果は「多発性骨髄腫（少なくとも過去に2回治療歴があり、直近の治療で病勢の進行が認められた患者）」であったが、その後、米国、ヨーロッパなどにおいて「多発性骨髄腫（少なくとも過去に1回治療歴がある患者）」の効能・効果への変更申請が行われ、現在までに30カ国で承認されている。表1.6-1に外国における承認取得状況を示す。

また、ボルテゾミブの企業中核データシート（CCDS）及び外国における添付文書（米国、ヨーロッパ英語版）並びにその和訳を表1.6-2から表1.6-6に示す。

表 1.6-1 外国における承認取得状況（2005年7月28日現在）

国(地域)名	多発性骨髄腫（少なくとも過去に2回治療歴があり、直近の治療で病勢の進行が認められた患者）の承認取得日	多発性骨髄腫（少なくとも過去に1回治療歴がある患者）の承認取得日
USA	2003年5月13日	2005年3月25日
(EU-27カ国*)		
Austria	2004年4月26日	2005年4月20日
Belgium	2004年4月26日	2005年4月20日
Cyprus	2004年5月1日	2005年4月20日
Czech Republic	2004年5月1日	2005年4月20日
Denmark	2004年4月26日	2005年4月20日
Estonia	2004年5月1日	2005年4月20日
Finland	2004年4月26日	2005年4月20日
France	2004年4月26日	2005年4月20日
Germany	2004年4月26日	2005年4月20日
Greece	2004年4月26日	2005年4月20日
Hungary	2004年5月1日	2005年4月20日
Iceland	2004年4月26日	2005年4月20日
Ireland	2004年4月26日	2005年4月20日
Italy	2004年4月26日	2005年4月20日
Latvia	2004年5月1日	2005年4月20日
Lithuania	2004年5月1日	2005年4月20日
Luxembourg	2004年4月26日	2005年4月20日
Malta	2004年5月1日	2005年4月20日
Netherlands	2004年4月26日	2005年4月20日
Norway	2004年4月26日	2005年4月20日
Poland	2004年5月1日	2005年4月20日
Portugal	2004年4月26日	2005年4月20日
Slovakia	2004年5月1日	2005年4月20日
Slovenia	2004年5月1日	2005年4月20日
Spain	2004年4月26日	2005年4月20日
Sweden	2004年4月26日	2005年4月20日
UK	2004年4月26日	2005年4月20日

\* EU25カ国の他にEU加盟国でないアイスランド及びノルウェーを含む

国(地域)名	多発性骨髄腫 (少なくとも過去に 2 回治療歴があり、直近の治療で病勢の進行が認められた患者) の承認取得日	多発性骨髄腫 (少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者) の承認取得日
(その他の国)		
Korea	2004 年 6 月 22 日	
Argentina	2004 年 6 月 22 日	2005 年 6 月 30 日
Israel	2004 年 9 月 19 日	
Mexico	2004 年 11 月 30 日	
Bulgaria	2004 年 12 月 3 日	
Brazil	2005 年 1 月 7 日	
Dominican Republic	2005 年 1 月 20 日	
Switzerland	2005 年 1 月 26 日	
Liechtenstein	2005 年 1 月 26 日	
Canada	2005 年 1 月 27 日	
Bolivia	2005 年 1 月 27 日	
China	2005 年 2 月 21 日	
Paraguay	2005 年 2 月 28 日	2005 年 7 月 11 日
Thailand	2005 年 3 月 4 日	
Colombia	2005 年 3 月 10 日	
Singapore	2005 年 3 月 15 日	
Bahrain	2005 年 3 月 22 日	
Kuwait	2005 年 3 月 29 日	
Jamaica	2005 年 4 月 7 日	
Curacao	2005 年 4 月 26 日	
Turkey	2005 年 5 月 3 日	
Chile	2005 年 5 月 19 日	
India	2005 年 5 月 19 日	
Hong Kong	2005 年 5 月 25 日	
Peru	2005 年 5 月 25 日	
Jordan	2005 年 6 月 12 日	
Guatemala	2005 年 7 月 11 日	

表 1.6-2 企業中核データシート (CCDS)  
(20■■年■■月改訂第■■版)



**VELCADE\* (bortezomib) for Injection**

**Company Core Data Sheet**

**Core Safety Information**

Date of approval: [REDACTED] 20 [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Date

**For Internal Use Only  
Not for Public Dissemination**

\*VELCADE is the exclusive trademark of Millennium Pharmaceuticals, Inc., registered in the United States and internationally.

