

ベルケイド注射用 3mg

CTD 第1部

1.6 別添

FDA 及び EMA からの 承認条件等に関する資料

ヤンセン ファーマ株式会社

1.6 別添 FDA 及び EMA からの承認条件等に関する資料

FDA 及び EMA (旧 EMEA) からの承認条件とされている試験については、試験一覧及び 20 年 月 日現在の実施状況などについて以下の表に示す。

表 1. FDA より米国承認時(2003. 5. 13)に承認条件とされた試験の状況 (20 年 月 日現在)

番号	内容	対応する 試験番号	報告書完成 予定日	CTD 記載箇所 [添付資料番号]	分野
1a	再発又は難治性多発性骨髄腫患者 (2~4 回目の治療を要する) に対するボルテゾミブと高用量デキサメタゾンの第 III 相比較試験	M34101-039	終了	2.7.6.2.6 [評価資料 5.3.5.1.1]	臨床
1b	ボルテゾミブの臨床試験に参加経験があり、ボルテゾミブの再投与又は継続投与により利益を得る可能性のある患者に対する第 II 相継続投与試験	M34101-029	終了	2.7.6.2.10 [評価資料 5.3.5.2.5]	
2	初回治療の多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ+メルファラン/プレドニゾン (MP) 併用投与と MP 投与の比較試験	■■■■■ ■■■■■	~第 ■ 四半期 /20 ■ (最終症例終了予定日)	—	
3	025 試験, 029 試験及び 039 試験における末梢ニューロパシーの発現頻度, 重症度及び可逆性に関する追跡データを提供すること (実際に提供した試験は, 024 試験, 025 試験及び 029 試験)	—	終了	[参考資料 5.3.5.4.1]	
4	ビーグル犬を用いた心血管系に関する安全性薬理試験	DSD-00118, DSD-00161	終了	2.6.2.4 (2) [評価資料 4.2.1.3.8]	非臨床
5	神経細胞株におけるプリオン蛋白質に及ぼすボルテゾミブの影響を確認するための <i>in vitro</i> 試験	RPT-00301	終了	2.6.2.3 (1) [評価資料 4.2.1.2.1]	
6	再発多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ単回及び反復投与時の薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験	M34103-058	20 ■ 年 ■ 月 提出済み	2.7.2.2 (2) [評価資料 5.3.4.2.8]	
7	肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした PK/PD 試験 (米国 NCI にて実施)	■■■■■	~第 ■ 四半期 /20 ■	—	臨床薬理 /生物薬 剤学試験

番号	内容	対応する試験番号	報告書完成予定日	CTD 記載箇所 [添付資料番号]	分野
8	腎機能障害を有する固形癌患者を対象とした PK/PD 試験 (米国 NCI にて実施)	■	～第■四半期 /20■	—	臨床薬理 /生物薬 剤学試験
9	ヒト肝マイクロソームを用いた CYP3A4 阻害に関する <i>in vitro</i> 試験	■	終了	— 同様の試験[評価資料 5.3.2.2.5]が実施されているため、添付せず	
10	ヒト肝マイクロソームを用いたボルテゾミブの代謝における CYP 分子種の寄与に関する <i>in vitro</i> 試験	RPT-00246	終了	2.7.2.2 (1) [評価資料 5.3.2.2.3]	
11	CYP3A4 に関する臨床薬物相互作用試験 (Ketoconazole 投与による影響)	M34103-059	～第1四半期 /2007	—	

表 2. EMA より欧州承認時 (2004. 4. 26) に承認条件とされた試験の状況 (20■年■月■日現在)

番号	内容	対応する試験番号	報告書完成予定日	CTD 記載箇所 [添付資料番号]	分野
1	原薬の定量及び類縁物質につき、実生産で10ロットを製造した時点で規格値を見直す。また、同時に製剤の規格値についても見直すこと。	—	～第■四半期 /20■	—	品質
2	類縁物質M,N,Fが分離するように分析法を改良し、混在量を個別に報告するよう検討すること。	—	～第■四半期 /20■	—	
3	原薬及び製剤につき、実生産ロットの実測値及び安定性試験成績を踏まえ、類縁物質の規格値を見直すこと。	—	～第■四半期 /20■	—	
4	神経毒性に関するMechanistic studyの提出	RPT-00307	終了	2.6.6.9	非臨床
5	再発又は難治性多発性骨髄腫患者 (2～4 回目の治療を要する) に対するボルテゾミブと高用量デキサメタゾンの第 III 相比較試験	M34101-039	終了	2.7.6.2.6 [評価資料 5.3.5.1.1]	臨床

番号	内容	対応する試験番号	報告書完成予定日	CTD 記載箇所 [添付資料番号]	分野	
6	・039試験の安全性及び有効性に関する追加データ（ボルテゾミブ群のみ）。 ・040試験の追加データ（デキサメタゾンからボルテゾミブに切り替え後のデータを含む試験成績を、当初の割付群別に示すこと）	M34101-039 M34101-040	終了 終了	— —	臨床	
7	治療サイクルを8サイクルとする妥当性を示すこと	—	039 試験追加データを 20■年■月及び20■年■月に提出済み	—		
8	自律神経ニューロパシーの発現を検討する臨床試験（ニューロパシーの所見と処置について更なる情報を収集すること）	—	20■年■月提出済み	—		
9	プロテアソーム活性阻害によるアミロイドシスの危険性増加を検討する臨床試験	■■■■■ ■■■■■	～第■四半期/20■	—		
10	心血管障害及びてんかん発作の発現頻度について初回の PSUR より提供し考察すること	PSUR（初回）	終了	—		
11	重要な安全性情報（心血管障害、神経系障害、腫瘍崩壊症候群等）に関して監視するための市販後調査計画の提出	—	終了	—		
12	多発性骨髄腫患者の背景因子に関する種々のイベント（痴呆、うっ血性心不全、末梢性ニューロパシー、肝障害、腎不全等）発生率をレトロスペクティブに検討すること	—	20■年■月提出済み	—		
13	再発多発性骨髄腫患者を対象としたボルテゾミブ単回及び反復投与時の薬物動態/薬力学（PK/PD）試験	M34103-058	20■年■月提出済み	2.7.2.2 (2) [評価資料 5.3.4.2.8]		臨床薬理/生物薬剤学試験
14	腎機能障害を有する固形癌患者を対象とした PK/PD 試験（米国 NCI にて実施）	■■■■■	～第■四半期/20■	—		

番号	内容	対応する試験番号	報告書完成予定日	CTD 記載箇所 [添付資料番号]	分野
15	肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした PK/PD 試験 (米国 NCI にて実施)	■■■■■	~第 ■ 四半期 /20■■	—	臨床薬理/生物 薬剤学 試験
16	CYP3A4 に関する臨床薬物相互作用試験 (ケトコナゾール投与による影響)	■■■■■	~第 ■ 四半期 /20■■	—	
17	CYP2C19 に関する臨床薬物相互作用試験 (オメプラゾール投与による影響)	26866138- CAN-1001	~第 4 四半期 /2006	—	

以下12ページ非開示

ベルケイド注射用 3mg

CTD 第1部

1.7 同種同効品一覧表

ヤンセン ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

2005年7月現在、国内では同種同効品は存在しない。

現在の多発性骨髄腫患者に対する多剤併用化学療法としては、MP療法（メルファラン＋プレドニゾン）やVAD療法（硫酸ビンクリスチン＋塩酸ドキソルビシン＋リン酸デキサメタゾンナトリウム）が、国内のみならず世界的な標準治療として行われている。参考として、MP療法に使用されるメルファラン、プレドニゾン（ただし、プレドニゾンは多発性骨髄腫の適応を持たない）及びVAD療法で使用される硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルビシン、リン酸デキサメタゾンナトリウムを以下に示す。

一般名称	メルファラン	硫酸ビンクリスチン	塩酸トキソルビシン
販売名			
会社名			
薬価収載年月 販売開始年月 再評価結果年月			
規制区分			
化学構造式			
剤型・含量			
効能・効果			
用法・用量			

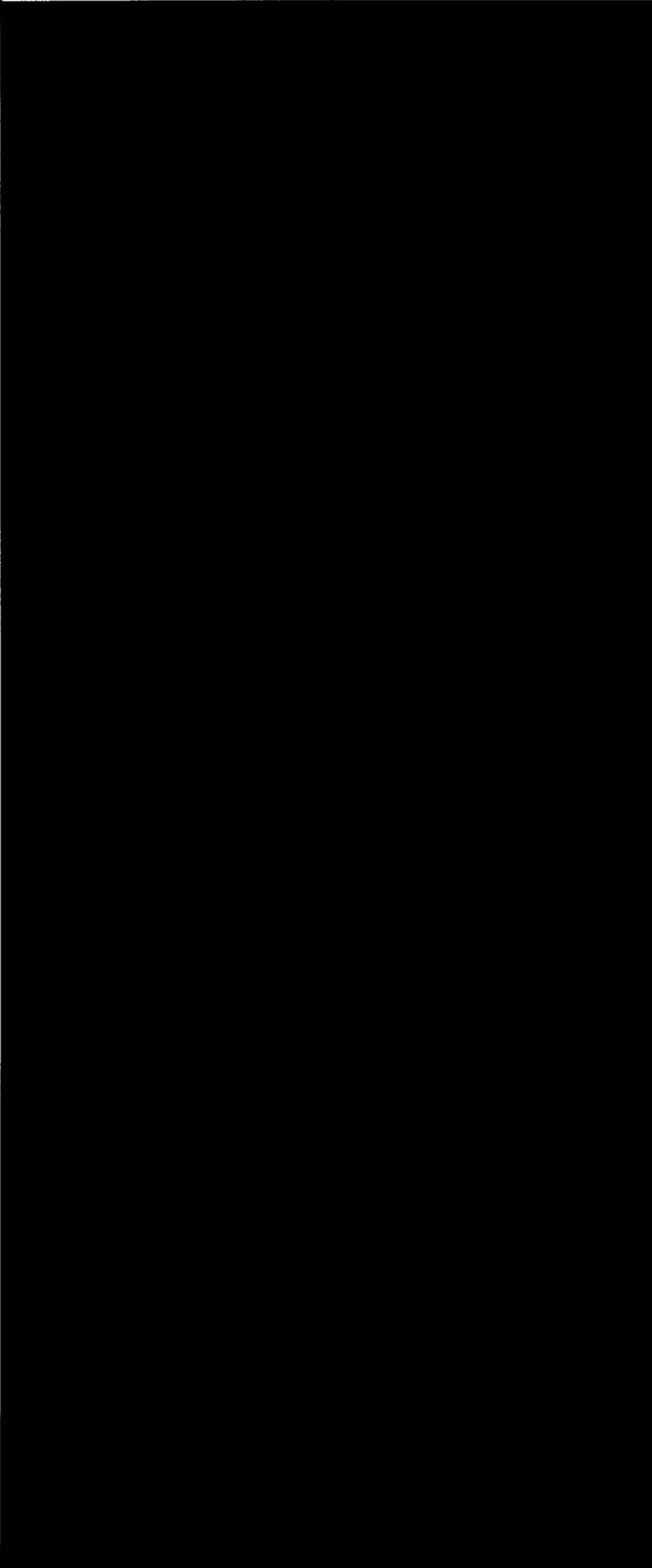
一般名称	メルファラン	硫酸ビンクリスチン	塩酸ドキシソルピジン
用法・用量			

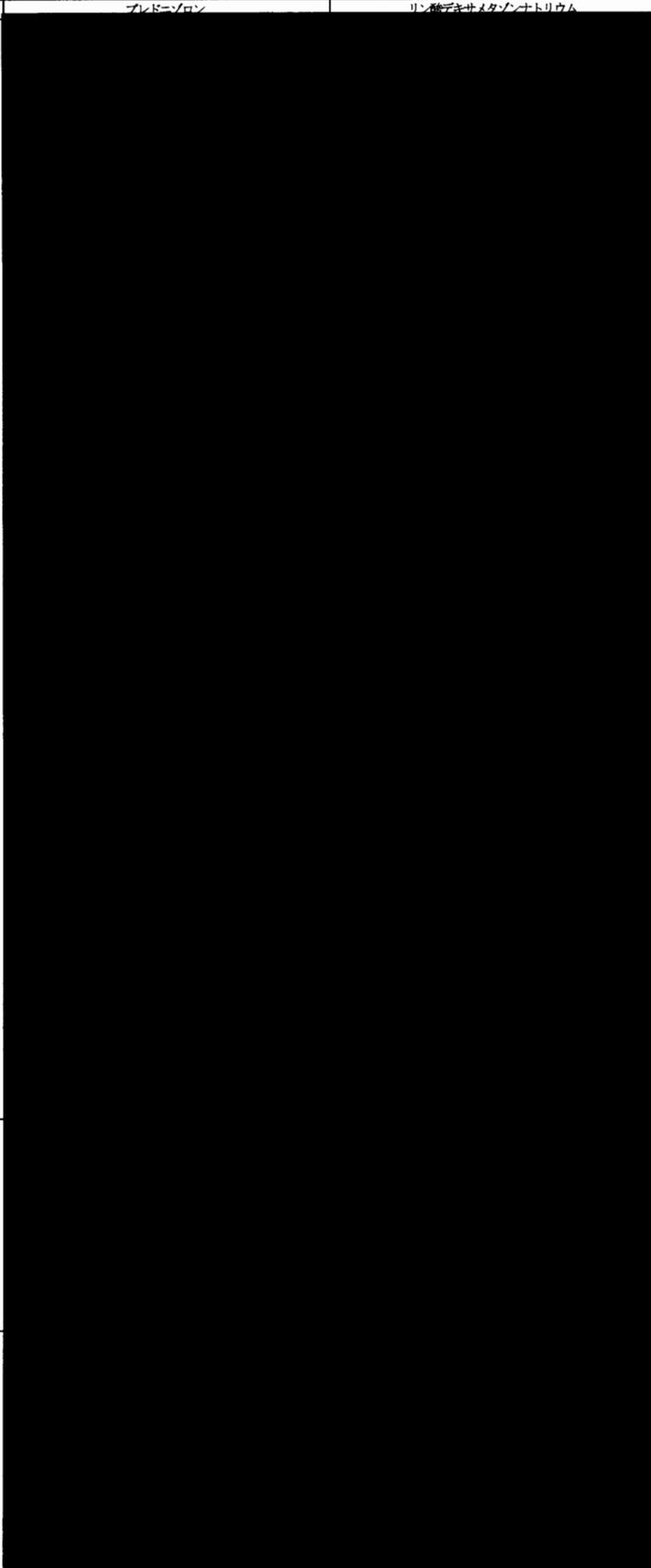
一般名称	メルファラン	硫酸ビシクリスチン	塩酸トキソルピジン
用法・用量			
警告			
使用上の注意			

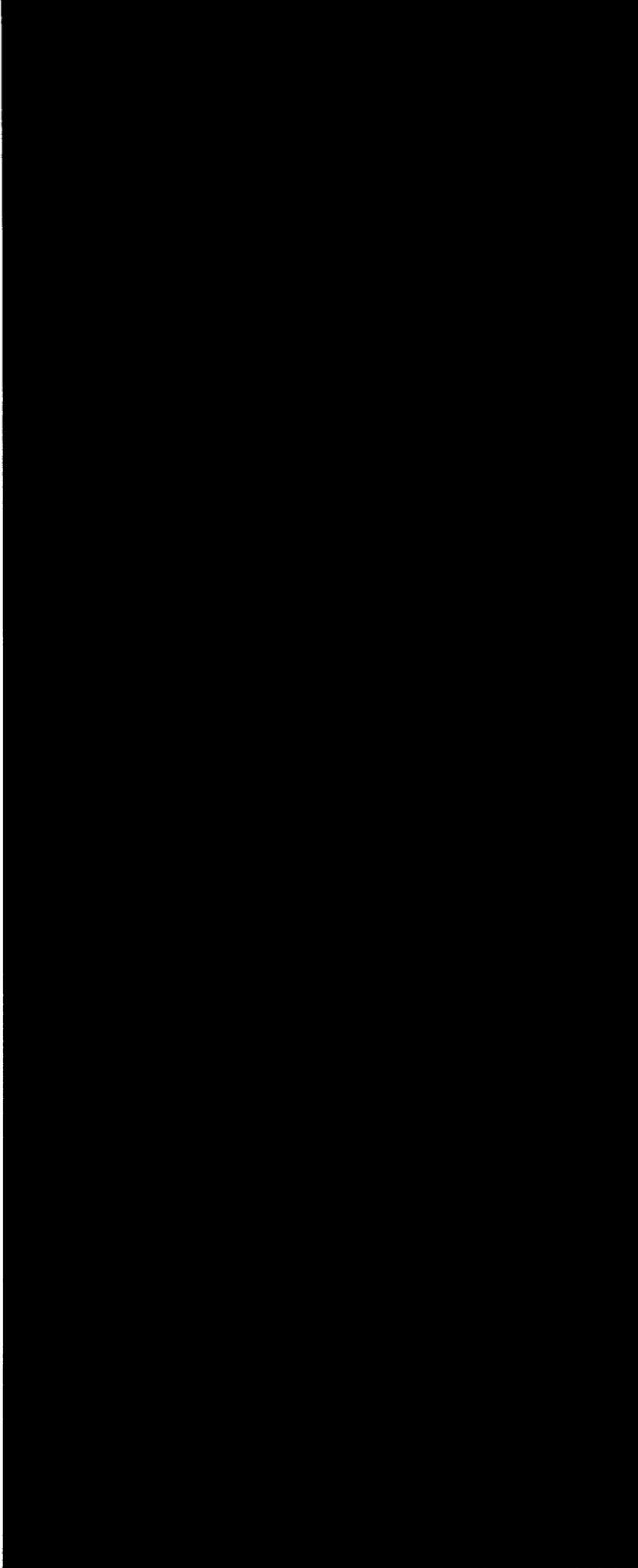
一般名称	メルファラン	硫酸ビンクリスチン	塩酸ドキシソルビシン
使用上の注意			

一般名称	メルファラン	硫酸ビンクリスチン	塩酸ドキシソルビシン
使用上の注意			
添付文書の作成年月			

一般名称	プレドニゾン	リン酸デキサメタゾンナトリウム
販売名		
会社名		
薬師記載年月 販売開始年月 再評価結果年月		
規格区分		
化学構造式		
剤型・含量		
効能・効果		

一般名称	プレドニゾン	リン酸デキサメタゾンナトリウム
効能・効果		

一般名称	ブドニゾン	リン酸チキサマタンオトリウム
用法・用量		
警告		
使用上の注意		

一般名称	プレドニゾン	リン酸デキサメタゾンナトリウム
使用上の注意		

般名称	プレドニゾン	リン酸デキサメタゾンナトリウム
添付文書の 作成年月		

ベルケイド注射用 3 mg

CTD 第1部

1.8 添付文書（案）

ヤンセン ファーマ株式会社

貯 法：遮光・室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：2年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

毒薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

ベルケイド®注射用 3mg(案)

VELCADE® Injection
ボルテゾミブ

*注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2003年 5月

【警 告】

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。
2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、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。
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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）特に以下の事項に十分注意すること。
 - 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。
 - 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。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]
4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

ボルテゾミブ、マンニトール又はハウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ベルケイド注射用 3mg
成分・含量	1 バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有
添加物	D-マンニトール 30 mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	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 に溶解したとき)

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤による治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

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）静脈内に投与した後、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。

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）静脈内投与した後、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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 国内においては、他の抗悪性腫瘍薬との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していないので、本剤は単剤で使用すること [「重要な基本的注意」の項1) 参照]。なお、デキサメタゾンとの併用のデータについては、「臨床成績（外国臨床試験成績）」の項を参照のこと。
2. 本剤を8サイクルを超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。特に、国内臨床試験においては、6サイクルを超えて投与した場合のデータは殆どない。8サイクルを超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること¹⁾。
3. 本剤の投与については、以下の表にしたがって、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
 - 1) Grade 3/4 の副作用の場合（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く）
Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパシー・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（0.7 mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用（末梢性ニューロパシ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
1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²
1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²
0.7 mg/m ²	投与中止

NCI-CTC ver. 2

- 2) 末梢性ニューロパシ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シ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・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTC Grade（症状）	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（知覚異常又は反射消失）	なし
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 2（日常生活に支障をきたさない程度の機能障害）	1.3 mg/m ² の場合 1.0 mg/m ² へ減量又は 1.0 mg/m ² の場合 0.7 mg/m ² へ減量
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（日常生活に支障をきたす機能障害）	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4（活動不能/動作不能）	投与中止

NCI-CTC ver. 2

4. 本剤は1バイアルを日局生理食塩液3mLで溶解して使用すること。本剤の静脈内への投与は、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。
5. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕。ただし、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。
- 2) 腎障害のある患者〔クレアチニンクリアランス値が13mL/分未満の患者及び血液透析を行っている患者に対する使用経験はない。〕
- 3) 肝障害のある患者〔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。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 肺障害
 - (1) 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²⁾。また、国内の自発報告として、個人輸入により本剤を使用した症例で肺障害が認められており²⁾、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、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。
 - (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、塩酸ダウノルビシン及び高用量シタラピンの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。
- 2) 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、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。外国第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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 3) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパシ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シーの発現例も報告されている。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）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがある。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シーの症状について観察すること。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では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある〔「用法・用量に関連する使用上の注意」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すること〔「重大な副作用」の項参照〕。末梢性ニューロパシーに加えて、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シ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。
- 4) 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、感染症や出血等の重篤な副作用が発現することがある。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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 5) 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。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。血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。外国第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。〔「重大な副作用」の項参照〕

外国第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/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1) 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2) 投与開始前のデータが1例で不明

- 6) 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。
- 7) 無症候性の肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝炎等があらわれることがあり、これらが認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、本剤の減量、休薬又は投与中止を考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 8) 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。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では、患者の状態を十分に観察すること。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。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る。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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 9) 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に注意すること。

3. 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。本剤が CYP3A4 あるいは CYP2C19 の基質と併用される場合には注意すること。また、本剤とチトクローム P450 3A4 の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。外国臨床試験において、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る。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者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すること。

4. 副作用

国内臨床試験の安全性評価症例において、34例中34例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用[30%以上を記載]は、貧血[25例73.5%]、リンパ球数減少[22例64.7%]、白血球数減少、好中球数減少、食欲不振、便秘、発熱[18例52.9%]、下痢[17例50.0%]、悪心、血小板数減少[16例47.1%]、好中球減少症、AST(GOT)増加、LDH増加[15例44.1%]、白血球減少症[14例41.2%]、血小板減少症、感覚減退[13例38.2%]、リンパ球減少症[12例35.3%]、疲労[11例32.4%]であった。

1) 重大な副作用

- (1) 肺障害：胸水（11.8%）、間質性肺炎（2.9%）、心嚢液貯留（5.9%）、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明[※]）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。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 心障害（頻度不明[※]）：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無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、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うこと。外国臨床試験において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。
- (3) 末梢性ニューロパシー：感覚減退（38.2%）、末梢性感覚ニューロパシー（20.6%）、末梢性運動ニューロパシー（11.8%）、神経障害性疼痛（5.9%）、錯感覚（2.9%）、灼熱感（2.9%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。外国第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、外国第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又はGrade 2のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が73%で認められた。
- (4) 好中球減少症及び好中球数減少（44.1%及び52.9%）、貧血

（73.5%）：好中球減少症及び好中球数減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。また、骨髓機能が抑制された結果、感染症があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

（5）血小板減少症及び血小板数減少（38.2%及び47.1%）：血小板減少症及び血小板数減少があらわれることがあるので、本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕の項参照]

また、外国第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。本剤投与により発現した血小板減少症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。

（6）低血圧：起立性低血圧（2.9%）、低血圧（頻度不明^注）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

（7）腫瘍崩壊症候群（頻度不明^注）：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。

（8）発熱（52.9%）：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。

（9）外国の市販後自発報告における重大な副作用（頻度不明^注）：外国における市販後の使用経験から自発的に報告された重大な副作用はまれであり、播種性血管内凝固、完全房室ブロック、心タンポナーデ、両耳ろう、虚血性大腸炎、急性肺炎、急性びまん性浸潤性肺炎、脳症であった。

注）外国で報告されている副作用

2) その他の副作用

国内臨床試験（n=34）

	30%以上	30%未満 10%以上	10%未満
感染症		鼻咽頭炎、感染、麦粒腫	肺炎、気管支肺炎、口腔カンジダ症、外耳炎、感染性腸炎、体部白癬、带状疱疹、単純ヘルペス、中耳炎、腸球菌性敗血症、敗血症、蜂巣炎、毛包炎、膀胱炎、齲歯
悪性新生物			腫瘍熱
血液障害	白血球減少症、リンパ球減少症		発熱性好中球減少症
代謝および栄養障害	食欲不振	高血糖、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低アルブミン血症	高カリウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、脱水、高アミラーゼ血症、高コレステロール血症
精神障害			不眠症、うつ病
神経系障害		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、傾眠、坐骨神経痛、神経痛、体位性めまい、嗅覚錯乱、嗜眠
眼障害			結膜炎、角膜びらん、眼乾燥、眼部腫脹、眼瞼出血、後天性涙腺炎
心臓障害			動悸、上室性頻脈、心室性期外収縮、心房性二段脈、不整脈
血管障害			末梢冷感、ほてり、高血圧、出血、潮紅
呼吸器障害			咽頭不快感、咳嗽、呼吸困難、上気道の炎症、咽喉頭疼痛、気胸、胸膜炎、無気肺
胃腸障害	便秘、下痢、悪心	嘔吐、口内炎、上腹部痛	胃炎、歯肉痛、消化不良、腹痛、胃腸出血、過敏性腸症候群、鼓腸、口の感覚鈍麻、口唇炎、歯周炎、耳下腺腫大、腸炎
肝胆道系障害			肝機能異常、肝障害
皮膚障害		発疹(Rash)、丘疹	蕁麻疹、紅斑、紫斑、顔面腫脹、紅色汗疹、水疱性皮膚炎、多汗症、脱毛症、点状出血、皮膚出血、薬疹
筋骨格系障害		関節痛	骨痛、四肢痛、筋痛、肩部痛、背部痛、関節炎、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋力低下、筋痙攣
腎障害		腎機能障害	蛋白尿

	30%以上	30%未満 10%以上	10%未満
全身障害	疲労	倦怠感、無力症	悪寒、注射部位反応、浮腫、末梢性浮腫、カテーテル留置部位そう痒感、カテーテル留置部位発疹、顔面浮腫、胸痛、口渇、穿刺部位出血、注射部位そう痒感、注射部位紅斑、疼痛
臨床検査	リンパ球数減少、白血球数減少、AST(GOT)増加、LDH増加	Al-P増加、ALT(GPT)増加、体重減少、CRP増加、血中アミラーゼ増加、PO ₂ 低下	血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、PO ₂ 上昇、γ-GTP増加、血中クレアチニン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中重碳酸塩減少、血中重碳酸塩増加、血中尿酸減少、好中球数増加、心電図QT補正間隔延長、総蛋白減少、総蛋白増加、単球数増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常、白血球数増加

外国臨床試験における有害事象

有害事象名	発現頻度	
	第Ⅲ相比較試験 (039試験) (n=331)	第Ⅱ相試験 (024試験/025試験) (n=228 ^{注1)})
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	115 (35%)	97 (43%)
貧血	87 (26%)	74 (32%)
好中球減少症	62 (19%)	55 (24%)
リンパ球減少症	15 (5%)	11 (5%)
汎血球減少症	2 (<1%)	6 (3%)
発熱性好中球減少症	1 (<1%)	1 (<1%)
心臓障害		
不整脈	4 (1%)	2 (<1%)
頻脈	9 (3%)	17 (7%)
心房細動	6 (2%)	2 (<1%)
動悸	5 (2%)	4 (2%)
心不全	7 (2%)	8 (4%)
肺水腫	6 (2%)	3 (1%)
心原性ショック ^{注2)}	1 (<1%)	-
左室駆出率低下	1 (<1%)	-
心房粗動	1 (<1%)	-
徐脈	3 (<1%)	1 (<1%)
耳および迷路障害		
聴覚障害	1 (<1%)	1 (<1%)
眼障害		
霧視	9 (3%)	25 (11%)
結膜感染、刺激症状	14 (4%)	7 (3%)
胃腸障害		
便秘	140 (42%)	97 (43%)
下痢	190 (57%)	116 (51%)
悪心	190 (57%)	145 (64%)
嘔吐	117 (35%)	82 (36%)
消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	80 (24%)	48 (21%)
消化不良	32 (10%)	30 (13%)
咽喉頭疼痛	25 (8%)	19 (8%)
胃食道逆流	10 (3%)	1 (<1%)
おくび	2 (<1%)	4 (2%)
腹部膨満	14 (4%)	13 (6%)
口内炎および口腔内潰瘍形成	24 (7%)	10 (4%)
嚥下障害	4 (1%)	5 (2%)
消化管出血 ^{注2)}	7 (2%)	3 (1%)
直腸出血	7 (2%)	3 (1%)
舌潰瘍	2 (<1%)	1 (<1%)
レッチング	3 (<1%)	2 (<1%)
上部消化管出血	1 (<1%)	-
吐血	1 (<1%)	-
口腔粘膜点状出血	3 (<1%)	-
麻痺性イレウス	1 (<1%)	2 (<1%)
全身障害および投与箇所様態		
無力症	201 (61%)	149 (65%)
脱力	40 (12%)	44 (19%)
疲労	140 (42%)	118 (52%)
嗜眠	12 (4%)	9 (4%)
倦怠感	13 (4%)	22 (10%)
発熱	116 (35%)	82 (36%)
悪寒	37 (11%)	27 (12%)
四肢浮腫	35 (11%)	27 (12%)
神経痛	21 (6%)	5 (2%)
胸痛	26 (8%)	16 (7%)
注射部位疼痛	1 (<1%)	1 (<1%)
注射部位静脈炎	1 (<1%)	1 (<1%)
肝胆道系障害		
高ビリルビン血症	1 (<1%)	-
肝機能検査値異常	3 (<1%)	2 (<1%)
肝炎	2 (<1%) ^{注3)}	-
免疫系障害		
薬物過敏症	1 (<1%)	1 (<1%)
感染症および寄生虫症		

有害事象名	発現頻度	
	第Ⅲ相比較試験 (039試験) (n=331)	第Ⅱ相試験 (024試験/025試験) (n=228 ^{注1)})
上気道感染	26 (8%)	41 (18%)
鼻咽頭炎	45 (14%)	17 (7%)
下気道および肺感染	48 (15%)	29 (13%)
肺炎 ^{注2)}	21 (6%)	23 (10%)
帯状疱疹	42 (13%)	26 (11%)
気管支炎	26 (8%)	6 (3%)
神経痛（ヘルペス感染後神経痛）	4 (1%)	1 (<1%)
副鼻腔炎	14 (4%)	15 (7%)
咽頭炎	6 (2%)	2 (<1%)
口腔カンジダ症	6 (2%)	3 (1%)
尿路感染	13 (4%)	14 (6%)
カテーテル関連感染	10 (3%)	6 (3%)
敗血症 ^{注2)}	9 (3%)	9 (4%)
胃腸炎	7 (2%)	-
傷害、中毒および処置合併症		
カテーテル合併症	7 (2%)	8 (4%)
臨床検査		
ALT増加	3 (<1%)	10 (4%)
AST増加	5 (2%)	12 (5%)
Al-P増加	6 (2%)	8 (4%)
GGT増加	1 (<1%)	4 (2%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	112 (34%)	99 (43%)
脱水	24 (7%)	42 (18%)
高血糖	5 (2%)	16 (7%)
低血糖症	7 (2%)	4 (2%)
低ナトリウム血症	8 (2%)	18 (8%)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	50 (15%)	59 (26%)
筋痛	39 (12%)	32 (14%)
関節痛	45 (14%)	60 (26%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（腫瘍およびポリープを含む）		
腫瘍崩壊症候群	2 (<1%) ^{注3)}	-
神経系障害		
末梢性ニューロパシー	120 (36%)	84 (37%)
錯覚および異常感覚	91 (27%)	53 (23%)
浮動性めまい	45 (14%)	48 (21%)
頭痛	85 (26%)	63 (28%)
味覚異常	17 (5%)	29 (13%)
多発ニューロパシー	9 (3%)	1 (<1%)
失神	8 (2%)	17 (7%)
痙攣	4 (1%)	-
意識消失	2 (<1%)	-
味覚消失	2 (<1%)	-
精神障害		
不安	31 (9%)	32 (14%)
腎および尿路障害		
腎不全および腎機能障害	21 (6%)	21 (9%)
排尿困難	2 (<1%)	3 (1%)
血尿	5 (2%)	4 (2%)
呼吸器、胸郭および循環障害		
鼻出血	21 (6%)	23 (10%)
咳嗽	70 (21%)	39 (17%)
呼吸困難	65 (20%)	50 (22%)
労作性呼吸困難	21 (6%)	18 (8%)
胸水	4 (1%)	9 (4%)
鼻漏	4 (1%)	14 (6%)
咯血	3 (<1%)	2 (<1%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒性皮膚疹	61 (18%)	47 (21%)
蕁麻疹	7 (2%)	5 (2%)
血管障害		
低血圧	20 (6%)	27 (12%)
起立性低血圧	14 (4%)	8 (4%)
点状出血	6 (2%)	7 (3%)
脳出血 ^{注2)}	1 (<1%)	-

注1) 1.3 mg/m²投与症例

注2) 死亡例を含む

注3) 4回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者又は外国第Ⅲ相試験で高用量デキサメタソンの投与を受け、病勢の進行が認められた患者に対し本剤1.3mg/m²を投与する外国臨床試験(040試験)において認められた事象

5. 高齢者への投与

外国臨床試験において、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ったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、外国第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、外国第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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。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。
- 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]
- 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

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。

処置：

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧(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る。

9. 適用上の注意

- 投与経路
静脈内のみ投与すること。
- 調製時
本剤の取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、直ちに石鹸でよく洗うこと。
- 投与时
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。
- 投与方法
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。

10. その他の注意

- 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ボ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³⁾⁴⁾。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圧剤投与に対する反応は認められた⁵⁾。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³⁾⁵⁾。
- 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)群で精巣-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⁶⁾。
- チャイ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⁷⁾。

【薬物動態】

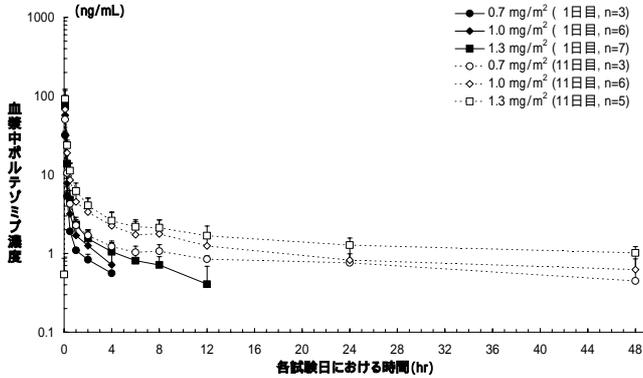
1. 血漿中濃度⁸⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=3、6又は5~7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_z)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t_{1/2})の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C₀)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を 0.7、1.0 又は 1.3mg/m² で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	試験日	0.7 mg/m ² (n=3)		1.0 mg/m ² (n=6)		1.3 mg/m ² (n=5~7) ^{*)}	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng·hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t _{1/2} (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V _z (L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

注) 1日目：n=7、11日目：n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を 0.7、1.0 又は 1.3mg/m² で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移（平均値±SD）

2. 血漿蛋白結合率⁹⁾

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は 78.9~85.7%であった（*in vitro*、限外過法、10~1000ng/mL）。

3. 代謝^{10) 11)}

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブが主にチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。チトクローム P450 2D6 及び 2C9 の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2、2C9、2D6 及び 3A4 への阻害能は弱いが（IC₅₀= >30µmol/L、>11.5µg/mL）、チトクローム P450 2C19 に対する阻害能（IC₅₀=18µmol/L、6.9µg/mL）が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2 及び 3A4 の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無：脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

【臨床成績】

< 国内臨床試験成績⁸⁾ >

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内第 I/II 相臨床試験における評価対象 33 例の成績概要は以下のとおりであった。抗腫瘍効果判定は Blade らの基準¹²⁾ に従った。前治療回数の中央値（範囲）は 2 回（1~8 回）であった。

国内第 I/II 相臨床試験の抗腫瘍効果

評価例数	投与群			計
	0.7 mg/m ²	1.0 mg/m ²	1.3 mg/m ²	
33	3	6	24	33
奏効例 (CR+PR)	0	2	8	10
CR	0	0	0	0
PR	0	2	8	10
MR	0	0	0	0
NC	1	1	12	14
PD	2	1	1	4
NE	0	2	3	5

CR：完全奏効、PR：部分奏効、MR：最少奏効、NC：不変、PD：進行、NE：評価不能

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 33 例における奏効率（CR+PR）は 30.3%（10/33）であった。1.3mg/m² 群と 1.0mg/m² 群の奏効率はいずれも 33.3%（8/24 及び 2/6）であった。

< 外国臨床試験成績 >

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する外国臨床試験における成績概要は以下のとおりであった。

第 II 相試験（024 試験¹³⁾ 及び 025 試験¹⁴⁾）

過去 1 回の前治療歴を有する患者に 1.0mg/m² 又は 1.3mg/m² を単独投与した 024 試験と、2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療で病勢の進行が認められた患者に 1.3mg/m² を単独投与した 025 試験を実施した。奏効率（CR+PR）は、それぞれ 34.0%（18/53 例）及び 27.5%（53/193 例）であった。025 試験に登録された患者集団の生存期間は、推定 6~9 ヶ月に対して約 17 ヶ月（中央値）であった。

また、024 試験及び 025 試験では本剤単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としていた。デキサメタゾン併用時の奏効率は、024 試験の 1.0 mg/m² 投与群では 37%（10/27 例）、1.3 mg/m² 投与群では 50%（13/26 例）、025 試験では 30%（58/193 例）であった。

第 II 相試験の抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	024 試験			025 試験 (n=193)
	1.0 mg/m ² (n=27)	1.3 mg/m ² (n=26)	合計 (n=53)	
CR + PR	8 (29.6%)	10 (38.5%)	18 (34.0%)	53 (27.5%)
CR + CR ¹⁵⁾	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)	19 (9.8%)
CR	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (3.8%)	7 (3.6%)
CR ¹⁵⁾	2 (7.4%)	-	2 (3.8%)	12 (6.2%)
PR	5 (18.5%)	9 (34.6%)	14 (26.4%)	34 (17.6%)
MR	1 (3.7%)	3 (11.5%)	4 (7.5%)	14 (7.3%)
NC	7 (25.9%)	5 (19.2%)	12 (22.6%)	46 (23.8%)
PD	8 (29.6%)	5 (19.2%)	13 (24.5%)	38 (19.7%)
NE	3 (11.1%)	3 (11.5%)	6 (11.3%)	42 (21.8%)

CR¹⁵⁾：CR の効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ該当しない患者

第 III 相比較試験¹⁵⁾（039 試験）

1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では 1.3mg/m² を投与した。本剤群での奏効率（CR+PR）は、38%（121/315 例）であった。また、腫瘍増殖抑制期間（TTP）は、デキサメタゾン群の 106 日（中央値）に対して、本剤群で 189 日（中央値）であった。生存期間のハザード比は、0.57（95%信頼区間 0.40, 0.81; p=0.0013）であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で 504 日であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

第 III 相比較試験における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数 > 1 回	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=200	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 (日)	189	106	212	169	148	87
(95%信頼区間)	(148, 211)	(86, 128)	(188, 267)	(105, 191)	(129, 192)	(84, 107)
ハザード比	0.55		0.56		0.55	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
P 値 ^{注1)}	<0.0001		0.0021		<0.0001	
生存期間						
死亡患者数 (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比	0.57		0.42		0.63	
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.21, 0.85)		(0.42, 0.94)	
P 値 ^{注1)}	0.0013		0.0130		0.0231	
抗腫瘍効果						
評価例数 (n=627)	315	312	128	110	187	202
CR n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
CR ¹⁵⁾ n (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR+PR n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
P 値 ^{注2)}	<0.0001		0.0035		<0.0001	
奏効持続期間の中央値 (日)						
CR	302	NE	302	NE	191	NA
CR ¹⁵⁾	350	280	NE	NE	350	280
CR+PR	242	169	246	189	238	126

CR¹⁵⁾：CR の効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ該当しない患者

NE：推定不能、NA：該当なし

注 1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

注 2) 奏効率 (CR + PR) の p 値、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の²⁾ 検定による算出

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{16) 17) 18)}

1) ボルテゾミブは、*in vitro* 試験において、骨髄腫細胞株又は多発性骨髄腫患者から分離した骨髄腫細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキシソルピシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。

2) ボルテゾミブは、骨髄腫細胞株を移植した担癌マウスにおい

て、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

2. 作用機序^{16) 18) 19)}

- 1) ボルテゾミブは、骨髄腫細胞等のがん細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- 2) ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子 NF- κ B の活性化を阻害する。
- 3) ボルテゾミブは、NF- κ B の活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6 等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

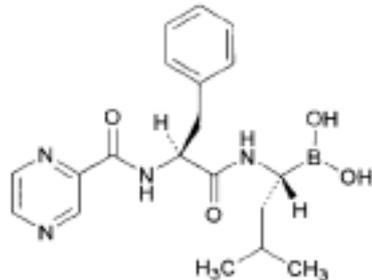
一般名：ボルテゾミブ (JAN)、Bortezomib (JAN)

化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid

分子式：C₁₉H₂₅BN₄O₄

分子量：384.24

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末又は塊

溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。

分配係数： $k_0=100.87$ (pH 1~8)

$k_1<0.1$ (pH 8.5 以上)

(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

【承認条件】

【包装】

ベルケイド注射用 3mg：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Berenson, J. R., et al. : Cancer, **104**, 2141, 2005
- 2) ベルケイド適正使用ガイド(肺障害発現例の情報含む): 社内資料
- 3) Sutton, A., : 社内資料
- 4) Hassler, C. R., et al. : 社内資料
- 5) Hawk, M. A., et al. : 社内資料
- 6) Pouliot, L., et al. : 社内資料
- 7) Gudi, R., et al. : 社内資料
- 8) ヤンセンファーマ社内資料
- 9) Fathulla, R., et al. : 社内資料
- 10) Uttamsingh, V. : 社内資料
- 11) Read, M. : 社内資料
- 12) Blade, J., et al. : Br. J. Haematol., **102**, 1115, 1998
- 13) Jagannath, S., et al. : Br. J. Haematol., **127**, 165, 2004
- 14) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., **348**, 2609, 2003
- 15) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., **352**, 2487, 2005
- 16) Hideshima, T., et al. : Cancer Res., **61**, 3071, 2001
- 17) Neumeier, H., et al. : 社内資料
- 18) LeBlanc, R., et al. : Cancer Res., **62**, 4996, 2002
- 19) McCormack, T. : 社内資料

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00 ~ 18:00 (土・日・祝日を除く)

ヤンセン ファーマホームページ : <http://www.janssen.co.jp>



製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

1.8 添付文書（案）

効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	9
1) 効能・効果（案）及び用法・用量（案）	9
2) 設定根拠	10
(2) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	22

1.8 添付文書（案）

ベルケイド注射用 3 mg（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。

本剤は，米国において 2 つの外国第 II 相試験（M34100-024, 025；以下，024 試験及び 025 試験）までの成績で 2003 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）」の効能・効果で承認され，2005 年 7 月までに世界 55 カ国にて同一の効能・効果で承認されている。

その後，米国及び EU では，外国第 III 相試験（M34101-039；以下，039 試験）の成績により「多発性骨髄腫（少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者）」への効能・効果の変更が承認された（表 1.8-1）。本剤は，米国での承認日 2003 年 5 月 13 日（国際誕生日）から 2005 年 4 月 25 日まで，推定でのべ 20,292 名に投与が行われており，その有効性と安全性が確認されている。

表 1.8-1 外国における本剤の承認状況（2005 年 7 月 28 日現在）

初回承認	効能・効果	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）
	用法・用量	本剤 1.3 mg/m ² /回を週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目）静脈内ボラス投与後，10 日間休薬（12～21 日目）する。上記投与スケジュールの 3 週間を 1 サイクルとする。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
	承認国数	55 カ国
追加承認	効能・効果	多発性骨髄腫（少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者）
	用法・用量	本剤 1.3 mg/m ² /回を週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目），3～5 秒かけ静脈内ボラス投与後，10 日間休薬（12～21 日目）する。8 サイクルを超えて継続投与する場合には，標準的な用法・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 及び 22 日目）静脈内ボラス投与した後，13 日間休薬（23～35 日目）を 1 サイクルとして投与を行う。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
	承認国数	30 カ国

本邦では 2003 年 12 月に希少疾病用医薬品の指定を受け（指定番号：（15 薬）第 167 号），同日に行った第 I 相試験開始前相談の結果を踏まえ，再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 I/II 相試験（JNJ-26866138-JPN-MM-101；以下，JPN101 試験）を計画した。JPN101 試験は 20 年 月に初回届出を行い，20 年 月には登録された 34 例全例の投与・観察を終了している。

本邦における本剤の申請効能・効果，用法・用量及び使用上の注意は，本剤の非臨床試験の成績並びに国内外で実施された臨床試験成績に基づき以下のとおり設定した。

(1) 効能・効果（案）、用法・用量（案）及びその設定根拠

1) 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

〔効能・効果（案）〕

再発又は難治性の多発性骨髄腫

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

〔用法・用量（案）〕

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1, 4, 8, 11日目）静脈内に投与した後、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。

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）静脈内投与した後、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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 国内においては、他の抗悪性腫瘍薬との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していないので、本剤は単剤で使用する事【「重要な基本的注意」の項1）参照】。なお、デキサメタゾンとの併用のデータについては、「臨床成績（外国臨床試験成績）」の項を参照のこと。
- 本剤を8サイクルを超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。特に、国内臨床試験においては、6サイクルを超えて投与した場合のデータは殆どない。8サイクルを超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること¹⁾。
- 本剤の投与については、以下の表にしたがって、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

1) Grade 3/4 の副作用の場合（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く）

Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパシー・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（0.7 mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用（末梢性ニューロパシ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
1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²
1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²
0.7 mg/m ²	投与中止

NCI-CTC ver. 2

2) 末梢性ニューロパシ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シ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・用量変更の目安に従って減量，休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTC Grade（症状）	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 （知覚異常又は反射消失）	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2（日常生活に支障をきたさない程度の機能障害）	1.3 mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量又は 1.0 mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 （日常生活に支障をきたす機能障害）	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（活動不能/動作不能）	投与中止

NCI-CTC ver. 2

4. 本剤は1バイアルを日局生理食塩液 3mLで溶解して使用すること。本剤の静脈内への投与は、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残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。

5. 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。

2) 設定根拠

効能・効果（案）

(i) 臨床試験の対象及び試験デザイン等

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の有効性を裏付ける主要臨床試験は、海外においては024試験、025試験及び039試験が、国内においてはJPN101試験がそれぞれ実施されている。

025試験は、前治療回数が2回以上の再発及び難治性の多発性骨髄腫患者202例を対象とし、本剤1.3 mg/m²を投与する多施設共同非盲検試験であり、024試験は初回治療後の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者54例を対象とし、本剤1.0 mg/m²又は1.3 mg/m²を投与する多施設共同無作為化非盲検試験である。039試験は、前治療回数が1～3回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者669例を対象とし、本剤1.3 mg/m²を投与する本剤投与群（n=333；以下、本剤群）と高用量デキサメタゾン投与群（n=336；以下、対照群）とを比較する多国間多施設共同無作為化非盲検群間比較試験である。

JPN101試験は、前治療回数が1回以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした多施設共同非盲検試験である。JPN101試験の投与スケジュールは024試験及び025試験と同一とし、0.7、1.0及び1.3 mg/m²の3用量レベルの増量計画に従い、本剤の忍容性から本邦の多発性骨髄腫患者に対する国内推奨用量を決定する第1相部分と、引き続き決定した推奨用量で検討症例を充

足し、本剤の有効性（抗腫瘍効果）及び安全性を確認する第 II 相部分から構成されている。

これらの試験はいずれも、多発性骨髄腫の診断は SWOG の基準²⁾に準じ、また抗腫瘍効果判定は Blade らにより提唱された EBMT 基準³⁾に準じて行うことで評価方法の統一を図った。

有効性の主要評価項目は、JPN101 試験、024 試験及び 025 試験では抗腫瘍効果判定に基づく奏効率、039 試験では腫瘍増殖抑制期間（TTP）とした。

(ii) 前治療歴に関する背景因子

JPN101 試験における前治療回数の中央値（範囲）は 2.0 回（1～8 回）であった。外国試験においては、前治療回数が 2 回以上の患者を対象とした 025 試験の前治療回数の中央値（範囲）は 6.0 回（2～15 回）であり、前治療回数が 1 回以上の患者を対象とした 024 試験及び 039 試験（本剤群）では、それぞれ 1.0 回（1～3 回）及び 2.0 回（1～7 回）であった。治療内容としては、国内試験及び外国試験を問わず、ステロイドがほぼ全例で投与されていた（表 1.8-2）。

表 1.8-2 国内及び外国試験における前治療歴及び内容

前治療歴	JPN101 試験	025 試験	024 試験	039 試験	
	(n=33)	(n=202)	(n=54)	本剤群 ^a (n=333)	対照群 (n=336)
治療回数 ^b					
平均値（±SD）	2.58 (1.79)	6 (2.8)	1 (0.3)	1.9 (0.96)	2.0 (1.02)
中央値	2.0	6.0	1.0	2.0	2.0
最小値，最大値	1, 8	2, 15	1, 3	1, 7	1, 8
治療内容，N (%)					
ステロイド	33 (100.0)	201 (>99)	53 (98)	325 (98)	332 (99)
アルキル化剤	32 (97.0)	186 (92)	39 (72)	302 (91)	310 (92)
アントラサイクリン類	21 (63.6)	163 (81)	29 (54)	256 (77)	257 (76)
サリドマイド	7 (21.2)	168 (83)	16 (30)	160 (48)	168 (50)
幹細胞移植又は その他の大量化学療法	10 (30.3)	129 (64)	26 (48)	222 (67)	229 (68)

a：1 例は前治療のデータ無し

b：025 試験はレジメン数

(iii) 抗腫瘍効果

(a) JPN101 試験の抗腫瘍効果

JPN101 試験においては、事後不適格の 1 例を除く 33 例の抗腫瘍効果（最良効果）を集計した（表 1.8-3）。この成績は、効果判定委員会による客観的評価を経た中央判定結果である。結果として、1.0 mg/m² 群の 6 例中 2 例（33.3%）、1.3 mg/m² 群の 24 例中 8 例（33.3%）にそれぞれ PR が認められた。0.7 mg/m² 群において MR 以上の判定を受けた症例はみられなかった。0.7 mg/m² 群を含む全体の奏効率（PR 以上）は 30.3%（10/33 例）であった。また、このうち CR^{IF+}（CR の効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ満たさない）症例の割合は、1.0 mg/m² 群が 6 例中 1 例（16.7%）、1.3 mg/m² 群が 24 例中 4 例（16.7%）であった。

表 1.8-3 JPN101 試験における抗腫瘍効果（最良効果）（n = 33）

最良効果	投与群			計
	0.7 mg/m ²	1.0 mg/m ²	1.3 mg/m ²	
評価例数	3	6	24	33
奏効例（CR + PR）: N (%)	0	2 (33.3)	8 (33.3)	10 (30.3)
CR	0	0	0	0
PR	0	2 (33.3)	8 (33.3)	10 (30.3)
CR ^{IF+}	0	1 (16.7)	4 (16.7)	5 (15.2)
MR	0	0	0	0
NC	1 (33.3)	1 (16.7)	12 (50.0)	14 (42.4)
PD	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (4.2)	4 (12.1)
NE	0	2 (33.3)	3 (12.5)	5 (15.2)

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能
 CR^{IF+}：CR の効果判定基準のうち，免疫固定法陰性のみ満たさない

(b) 抗腫瘍効果の比較

JPN101 試験，外国第 II 相試験（024 試験及び 025 試験）及び外国第 III 相試験（039 試験）の抗腫瘍効果を表 1.8-4 に示す。なお，本集計では外国第 II 相試験に合わせ，CR^{IF+}を CR の一部として合算して示した。

025 試験で認められた奏効率（CR+PR）は 27%（53/193 例）で，そのうち CR^{IF+}を含む CR 率は 10%（19/193 例）であった。024 試験でも同程度の効果が認められており，1.0 mg/m² 群及び 1.3 mg/m² 群の奏効率（CR+PR）はそれぞれ，30%（8/27 例）及び 38%（10/26 例）であった。039 試験における本剤群及び対照群の奏効率（CR+PR）は 38%（121/315 例）及び 18%（56/312 例）であり，CR^{IF+}を含む CR 率は 13%（41/315 例）及び 2%（5/312 例）であった。

JPN101 試験における奏効率は 30.3%（10/33 例）で，そのうち CR^{IF+}を含む CR 率は 15.2%（5/33 例）であった。

このように JPN101 試験における抗腫瘍効果が，外国試験と同様の成績であったことから本剤は，国内の前治療回数が 1 回以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対しても，外国と同じ用法・用量にて同程度の抗腫瘍効果を発揮すると推察された。

表 1.8-4 国内及び外国試験における抗腫瘍効果

最良効果	JPN101 試験	025 試験			024 試験		039 試験	
	(n=33) N (%)	1.3 mg/m ² (n=193) N (%)	1.0 mg/m ² (n=27) N (%)	1.3 mg/m ² (n=26) N (%)	本剤群 (n=315) N (%)	対照群 (n=312) N (%)		
CR + PR	10 (30.3)	53 (27)	8 (30)	10 (38)	121 (38)	56 (18)		
CR ^a	5 (15.2)	19 (10)	3 (11)	1 (4)	41 (13)	5 (2)		
PR ^b	5 (15.2)	34 (18)	5 (19)	9 (35)	80 (25)	51 (16)		
MR	0 (0.0)	14 (7)	1 (4)	3 (12)	25 (8)	52 (17)		
NC	14 (42.4)	46 (24)	7 (26)	5 (19)	137 (43)	149 (48)		
PD	4 (12.1)	38 (20)	8 (30)	5 (19)	22 (7)	41 (13)		
NE	5 (15.2)	42 (22)	3 (11)	3 (12)	10 (3)	14 (4)		

CR：完全奏効，PR：部分奏効，MR：最少奏効，NC：不変，PD：進行，NE：評価不能

a：CR=CR^{Blade}+CR^{IF+}（CR^{IF+}：CR の効果判定基準のうち，免疫固定法陰性のみ満たさない）

b : CR^{IF+} を除く PR

039 試験の症例（本剤群又は対照群の抗腫瘍効果解析対象例全例，前治療回数が 1 回のみ又は 2 回以上の本剤群の部分集団）及び 025 試験の症例（ITT 解析対象例から前治療が十分でなかった 5 例を除く 188 例）の奏効率（CR+PR）及び 95%信頼区間を，表 1.8-5 及び図 1.8-1 に示す。

奏効率の判定は TTP に比べて評価の間隔による影響が少ないことから，外国第 II 相試験と第 III 相試験を比較する上でより適切な評価項目と言える。025 試験及び 039 試験で前治療回数が 2 回以上の部分集団，及び 039 試験で前治療回数が 1 回のみ部分集団にみられる奏効率（それぞれ 28%，34% 及び 45%）は，治療歴の少ない患者では奏効率が高いという予測と一致する。039 試験で前治療回数が 1 回のみ部分集団の奏効率の信頼区間は，025 試験の奏効率の信頼区間とは重ならなかった。039 試験では，本剤による奏効率はすべて，対照群で観察された奏効率（18%）を上回っていた。

表 1.8-5 039 試験及び 025 試験における奏効率（95%信頼区間）

	評価例数	奏効率（CR+PR）	95% 信頼区間
	n	N (%)	
039 試験			
本剤群	315	121 (38)	33, 44
本剤群（前治療回数が 1 回のみ）	128	57 (45)	36, 54
本剤群（前治療回数が 2 回以上）	187	64 (34)	28, 42
対照群	312	56 (18)	14, 23
025 試験	188 ^a	52 (28)	21, 35

CR：完全奏効，PR：部分奏効

a：ITT 解析対象例（193 例）から，前治療が十分でなかった 5 例を除く

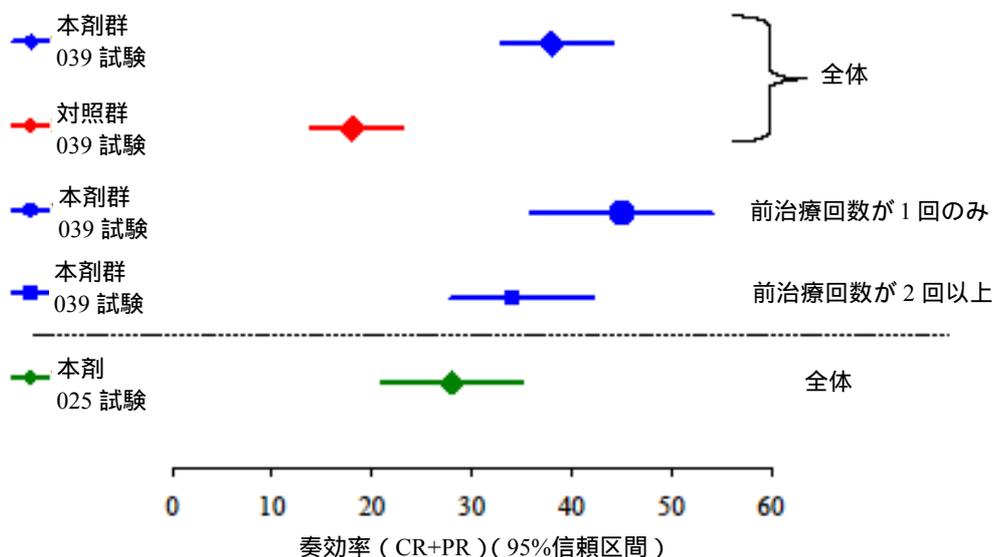


図 1.8-1 039 試験及び 025 試験における奏効率（95%信頼区間）

(iv) 腫瘍増殖抑制期間，生存期間等に対する効果

(a) 生存期間

039 試験の ITT 解析対象例 669 例において、本剤群の生存期間は、対照群に比べて有意に延長した(ハザード比=0.57, $p=0.0013$)(図 1.8-2)。同様に、前治療回数が 1 回のみの患者においても、本剤群の生存期間は、対照群に比べて有意に延長した(ハザード比=0.42, $p=0.0130$)(図 1.8-3)。

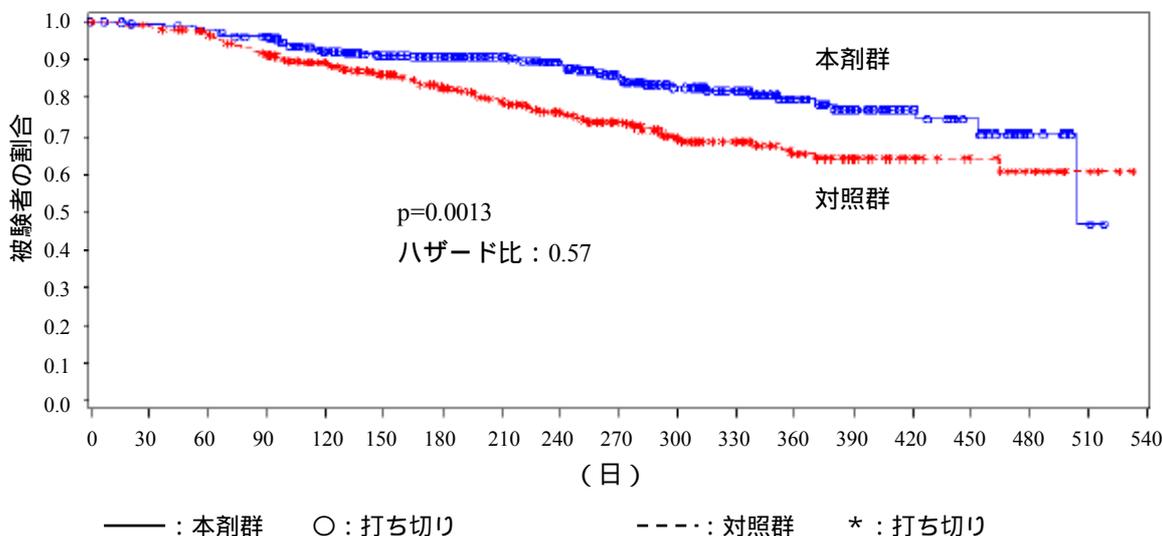


図 1.8-2 生存期間 (ITT 解析対象例, N=669)

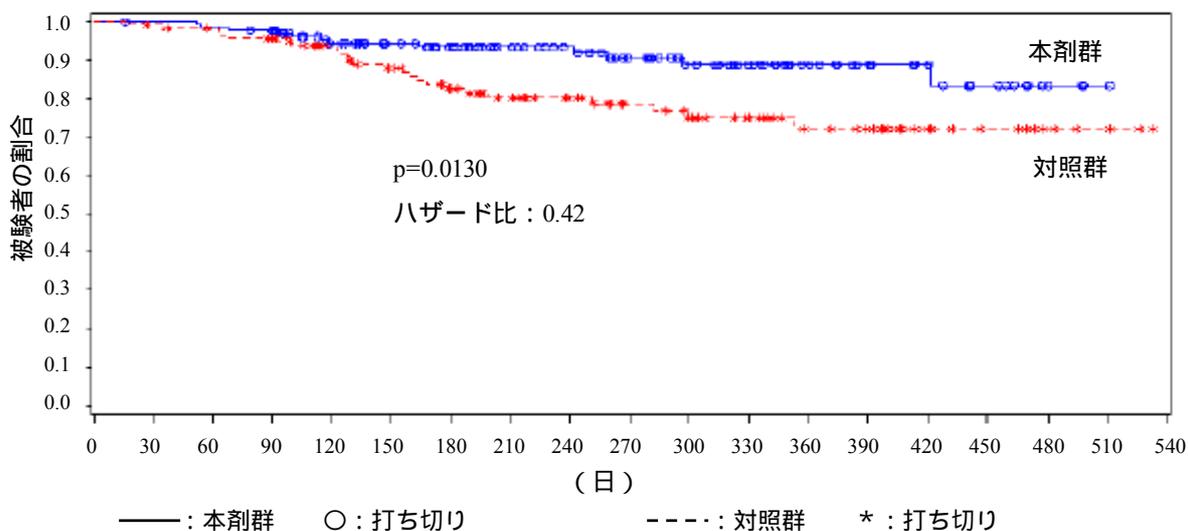


図 1.8-3 生存期間 (前治療回数が 1 回のみの患者, N=251)

(b) 腫瘍増殖抑制期間

039 試験の ITT 解析対象例 669 例において、TTP の中央値は本剤群で 189 日 (6.2 ヲ月)、対照群で 106 日 (3.5 ヲ月)であり、本剤群で有意に長かった(ハザード比=0.55, $p < 0.0001$)(図 1.8-4)。同様に、前治療回数が 1 回のみの患者 251 例においても、TTP の中央値は本剤群で 212 日 (7.0 ヲ月)、対照群で 169 日 (5.6 ヲ月)であり、本剤群で有意に長かった (ハザード比=0.56, $p=0.0021$) (図 1.8-5)。

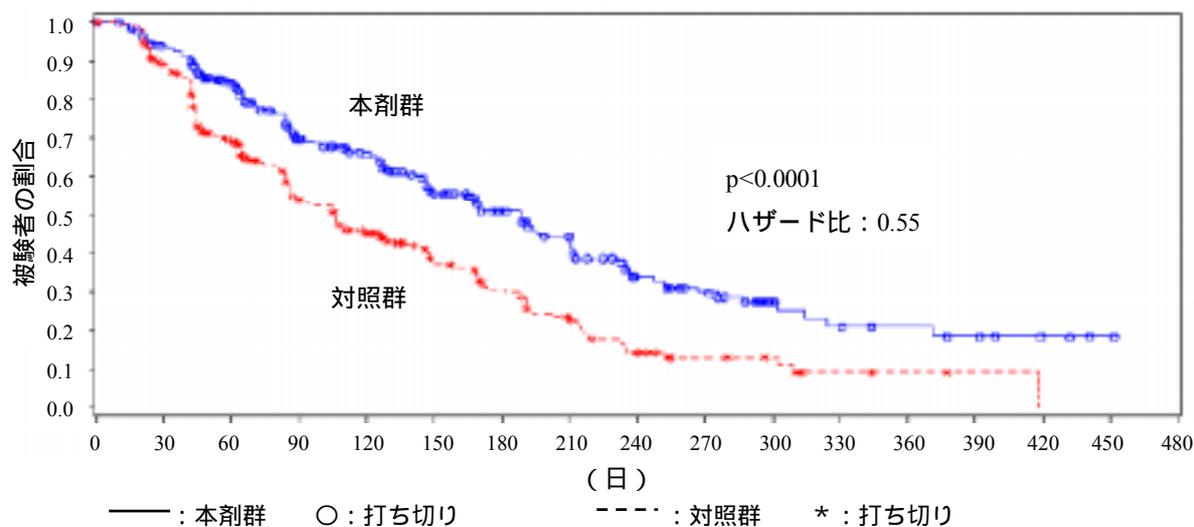


図 1.8-4 腫瘍増殖抑制期間 (ITT 解析対象例, N=669)

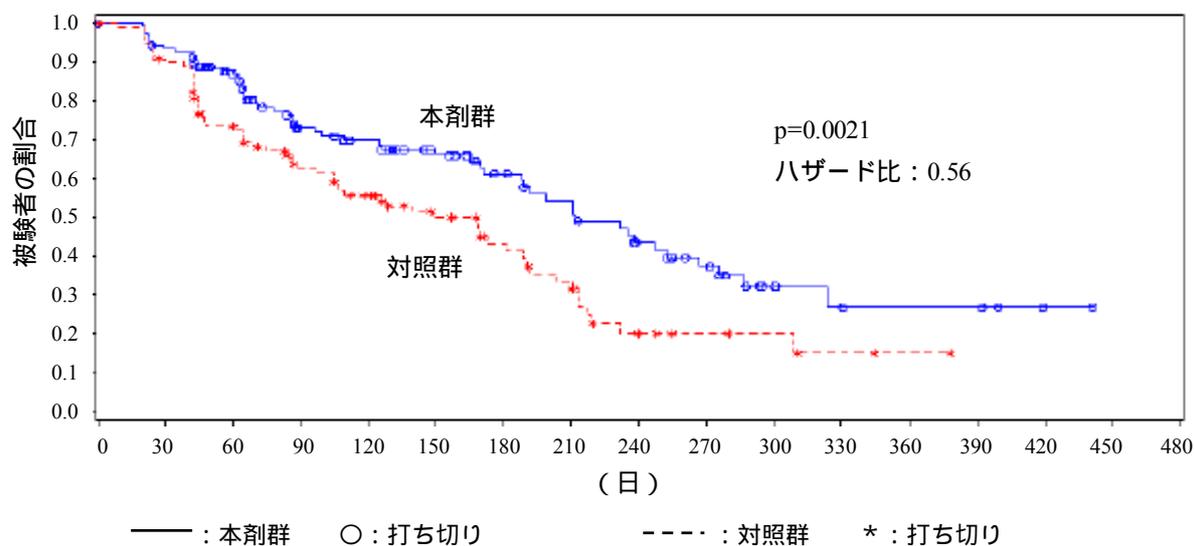


図 1.8-5 腫瘍増殖抑制期間 (前治療回数が1回だけの患者, N=251)

025 試験及び 039 試験における本剤の有効性データの一貫性、及び 039 試験で検討された有効性に関する主な評価項目 (TTP, 生存期間, 奏効率) について示された高用量デキサメタゾンに対する優越性は、申請する効能・効果である「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対する本剤の有効性を支持するものである。また、JPN101 試験においては 1.0 mg/m² 群の 6 例中 2 例、1.3 mg/m² 群の 24 例中 8 例に奏効 (PR) が認められており、本剤は国内における 1 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に対しても外国臨床試験と同程度の抗腫瘍効果が認められる可能性が推察された。

これらのことから、本剤の効能・効果(案)を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

用法・用量（案）

(i) 用量

本剤の国内推奨用量は、「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」⁴⁾に準じ、初回投与量を 0.7 mg/m² として 3 例、1.0 及び 1.3 mg/m² 群をそれぞれ 6 例とした 3 用量レベルでの増量計画に基づく第 Ⅲ 相部分にて検討した。その結果、1.3 mg/m² 群において 1 例が事後不適格（重複癌）となったため、同群に 1 例を追加登録し、用量制限毒性（DLT）評価対象例を 15 例とした。国内推奨用量を検討するための Data cut-off 時点（20■■年■■月■■日）での DLT の概要及び一覧をそれぞれ表 1.8-6 及び表 1.8-7 に示す。サイクル 1 中に発現した DLT は、1.3 mg/m² 群の 1 例に認められた発熱性好中球減少症のみであった。

表 1.8-6 用量制限毒性（DLT）の概要（20■■年■■月■■日時点）

項目	用量レベル (mg/m ²)			計
	0.7	1.0	1.3	
被験者数	3	6	6	15
DLT 発現例数：N	0	3	2	5
サイクル 1	0	0	1	1
サイクル 2	0	3	1	4

表 1.8-7 用量制限毒性（DLT）一覧（20■■年■■月■■日時点）

症例番号	用量レベル (mg/m ²)	DLT MedDRA PT	Grade	重篤度	発現時期 (Cycle/Day)	持続期間 (日)	本剤の処置	因果関係	転帰
04	1.0	肺炎	3	非重篤	C2 / D9	23	減量	可能性小	回復
07	1.0	好中球減少症	4	非重篤	C3 / D15	11	減量	可能性大	回復
08	1.0	胸水	3	重篤	C4 / D17	32	中止	可能性小	軽快
12	1.3	発熱性好中球減少症	3	非重篤	C1 / D4	5	減量	可能性大	回復
14	1.3	好中球減少症	4	非重篤	C2 / D3	20	減量	可能性大	軽快

以上の結果に加え、20■■年■■月■■日の Data cut-off 時点までの有害事象の発現又は回復状況、投与延期や中止の頻度及びその内容、薬物動態及び抗腫瘍効果等を総合的に検討し、効果安全性評価委員会及び医学専門家からの提言を踏まえ、本剤の国内推奨用量は、外国と同様に 1.3 mg/m² と設定した。

(ii) 用法

JPN101 試験の第 Ⅲ 相部分では、外国の承認用法と同一の 3 週間を 1 サイクルとする用法の忍容性が確認されたことにより、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）を 1 サイクルと設定した。

なお、外国での用法は以下の非臨床試験成績、外国第 Ⅲ 相試験の概要及び用法・用量の検討に基づき設定されている。

(a) 非臨床試験成績

本剤の用法は、以下の非臨床試験成績を踏まえ、週1回又は週2回の間欠投与に設定された。

- ・腫瘍モデルを用いた動物実験では、プロテアソーム活性阻害率が最大の時に、腫瘍体積の増加抑制も最大であった。
- ・動物モデルにおいてプロテアソーム活性を持続的に阻害すると強い毒性が発現するが、プロテアソーム活性が回復する期間を設け間欠的に投与した場合は、有効性、安全性はともに良好であった。カニクイザルに週2回の用法で本剤を投与した場合、連続4週間投与することが可能であった。
- ・プロテアソームの活性阻害率は用量依存的であったが、投与回数を増やしてもその最大阻害率は同程度であった。

(b) 外国第I相試験の概要

本剤単独投与による外国第I相試験(104A試験, 9834/31試験, 及び194試験)は各種進行性悪性腫瘍患者を対象に実施された。外国第I相試験の目的は、進行性悪性腫瘍患者における本剤のMTD並びにDLTを決定し、024試験及び025試験における適切な用量と投与スケジュールを検討することであった。104A試験では各種固形癌患者を対象に本剤を週2回、2週間静脈内投与後10日間休薬する投与スケジュールにて0.13~1.56 mg/m²の用量で実施し、MTDは1.3 mg/m²であった。9834/31試験では各種造血器悪性腫瘍(多発性骨髄腫を含む)患者を対象に本剤を週2回、4週間静脈内投与後14~17日間休薬する投与スケジュールにて0.40~1.38 mg/m²の用量で実施し、MTDは1.04 mg/m²であった。194試験では各種固形癌患者を対象に週1回、4週間静脈内投与後13日間休薬する投与スケジュールにて0.13~2.00 mg/m²の用量で実施し、MTDは1.60 mg/m²であった。本剤のMTDは投与スケジュールによって異なり、最も用量強度(dose intensity)の高い週2回、4週間の投与スケジュールにおいて、MTDは最小値(1.04 mg/m²)を示し、最も用量強度(dose intensity)の低い週1回、4週間の投与スケジュールにおいて、MTDは最大値(1.60 mg/m²)を示した(表1.8-8)。

本剤の薬物動態学的/薬力学的特性は以下のとおりであった。

静脈内投与後、本剤は循環血液中から循環血液中の細胞及び組織に速やかに分布するため($t_{1/2\alpha} < 30$ 分)、大きな分布容積を示した。血漿中未変化体濃度は、投与直後より速やかに低下し、その後24時間かけて定量下限(0.5 ng/mL)付近まで低下し、消失半減期($t_{1/2\beta}$)は9~15時間であった。本剤は、用量依存的かつ可逆的に20Sプロテアソーム活性を阻害した。20Sプロテアソーム活性阻害率は投与後6~24時間以内に速やかに低下後、次回投与時まで低値で阻害作用が持続した。本剤の血漿中未変化体濃度と20Sプロテアソーム活性阻害率との関係は、Simple E_{\max} モデルにて十分説明可能であった。

また、20Sプロテアソーム活性阻害の程度と用量及び有害事象の重症度との間には関連性が認められた。

以上に示した結果より、薬力学的検討の成績は、用量の選択と現在の推奨用法・用量を裏付ける重要なデータと考えられた。

表 1.8-8 外国第 I 相試験の概要

試験	104A 試験	194 試験	9834 / 31 試験
対象	固形癌患者	固形癌患者	造血器悪性腫瘍患者
投与例数	43 例	53 例	27 例
投与方法	週 2 回, 2 週間 (1, 4, 8, 11 日目) 投与後 10 日間休薬	週 1 回, 4 週間 (1, 8, 15, 22 日目) 投与後 13 日間休薬	週 2 回, 4 週間 (1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 日目) 投与後 14 ~ 17 日間 休薬
投与量 (mg/m ²)	0.13, 0.25, 0.40, 0.60, 0.75, 0.90, 1.08, 1.30, 1.56	0.13, 0.25, 0.40, 0.60, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 1.00, 1.10, 1.21, 1.32, 1.45, 1.60, 1.80, 2.00	0.40, 1.04, 1.20, 1.38
MTD (mg/m ²)	1.30	1.60	1.04
DLT	下痢 : 3 例 末梢性感覚ニューロパシー : 1 例	下痢 : 4 例 低血圧 : 1 例 起立性低血圧 : 1 例 頻脈 : 1 例 視覚異常 : 1 例 失神 : 1 例	低ナトリウム血症 : 4 例 低カリウム血症 : 2 例 倦怠感 : 1 例
抗腫瘍効果が認められた 癌腫	非小細胞肺癌 : 1 例 鼻咽頭部扁平上皮癌 : 1 例	前立腺癌 : 6 例	多発性骨髄腫を含む形質細胞性 腫瘍患者 : 6 例 非ホジキンリンパ腫 : 2 例

重症度判定はいずれも Grade 3 であった。

(c) 用法・用量の検討

9834 / 31 試験では、本剤 1.04 mg/m² 以上を投与した形質細胞性腫瘍患者 13 例中 6 例（多発性骨髄腫 5 例、原発性マクログロブリン血症 1 例）に抗腫瘍効果が認められたことから、多発性骨髄腫患者に有効な用量は 1.0 mg/m² 以上と考えられた。

外国第 I 相試験のうち 2 試験（104A 試験及び 9834 / 31 試験）では週 2 回の投与スケジュールの検討を実施した。9834 / 31 試験で選択した週 2 回, 4 週間 (1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 及び 25 日目) 静脈内投与後 14 ~ 17 日間休薬 (6 週サイクル) の用法において、約半数の患者 (52%, 14/27 例) がサイクル 1 にて投与を休止又は中止した。サイクル 1 における投与が 8 回未満であった症例のうち、14 例中 8 例では 3 週目の投与 (15 及び 18 日目) で休止し、2 週目の投与 (8 及び 11 日目) で休止した症例は 14 例中 5 例であった。1 週目の投与 (1 及び 4 日目) で休止した症例はなかった。一方、104A 試験で選択した週 2 回, 2 週間 (1, 4, 8 及び 11 日目) 静脈内投与後 10 日間休薬 (3 週サイクル) の用法では、ほとんどの症例 (93%, 40/43 例) がサイクル 1 における 4 回投与を完了した。さらに、約半数の症例 (56%, 24/43 例) がサイクル 2 までの 8 回投与を完了した。以上のように、週 2 回投与で実施した外国第 I 相試験の 2 試験において、それぞれ 2 週間投与と 4 週間投与を行った結果から、より早期 (週 2 回で 2 週間) から休薬する用法の方が忍容性が良好であると考えられた。

前臨床毒性試験の結果からも週 2 回の投与スケジュールの選択を裏付ける根拠が得られた。げっ歯類とカニクイザルを用いて実施した試験では、本剤を連日投与した際の忍容性は、投与量に限らず低いことが認められた。別の投与スケジュールをラット、マウス及びカニクイザルを用いて検討した結果、週 2 回の投与スケジュールが忍容性に優れており、毒性と効果の関係も明らかとなった。カニクイザルでは週 2 回の投与方法で本剤を 4 週間まで連続投与可能であった。さらに、前臨床毒性試験から、次投与前にプロテアソーム活性がベースライン値近くまで回復する投

与間隔を設定すれば、長期間にわたり投与可能となることが示唆された。

上記試験の結果に基づき、外国第 II 相及び第 III 相試験では週 2 回 2 週間（1, 4, 8 及び 11 日目）静脈内投与後 10 日間休薬する投与スケジュールが選択された。025 試験及び 039 試験では、同じ投与スケジュールで実施した 104A 試験で得られた MTD である投与量 1.3 mg/m^2 を再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に投与した。024 試験では、再発性多発性骨髄腫（疾患の早い段階にある）患者を 1.0 mg/m^2 と 1.3 mg/m^2 の 2 用量群に無作為に割り付け、低用量での抗腫瘍効果を検討した。

(iii) 長期投与時の維持療法

以下の知見から、本剤を 8 サイクルを超えて継続投与する場合には、維持療法として週 1 回、4 週間（1, 8, 15, 22 日目）静脈内投与した後、13 日間休薬（23~35 日目）する 5 週間を 1 サイクルとした用法を選択可能とした。

(a) 長期投与の設定根拠

本剤の 8 サイクルを超える長期投与時の忍容性については、外国第 II 相試験（以下、前治験）から引き続き継続投与試験（M34101-029；以下、029 試験）に参加した多発性骨髄腫患者計 63 例で検討されており、これら 63 例の患者の前治験からの総投与期間は、平均 49.4 週（範囲 23.3 ~ 99.9 週）、総治療サイクル数は平均 14.6 サイクル（範囲 7~32 サイクル）であり、用量強度は前治験と同様であった。029 試験で認められた副作用は予測及び対処が可能であり、前治験で認められた副作用と概ね一致していた。本剤の長期投与による忍容性は概ね良好であり、新たな遅発毒性及び永続的な長期毒性と考えられる所見は認められなかった。

(b) 5 週間を 1 サイクルとした用法の設定根拠

039 試験においては、対照薬であるデキサメタゾンの標準的投与期間（40 週）に併せた本剤の投与期間が求められた。そのために 039 試験の計画に際しては、第 I 相試験で経験された 8 サイクルよりも更に 16 週間の継続投与が可能となる、高い忍容性とコンプライアンスが期待できる投与法を検討した。一方、外国第 I 相試験のうち固形癌患者を対象とした 194 試験では、本剤の 5 週間を 1 サイクルとする用法（週 1 回、4 週間投与）により 1.60 mg/m^2 の投与量まで良好な忍容性が確認されていた。これらを踏まえ、039 試験の本剤群では 3 週間を 1 サイクルとする用法（週 2 回、2 週間投与）で 8 サイクル投与した後、維持療法として 5 週間を 1 サイクルとする用法で 3 サイクル継続投与することを可能とした。

その結果、本剤群は対照群に比し優れた有効性を示し、また全有害事象、Grade4 の有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現率は全て対照群と同様であった。

国内では JPN101 試験の継続又は再投与試験（JNJ-26866138-JPN-MM-201 試験）において、本剤の長期投与時、並びに維持療法として 5 週間を 1 サイクルとする用法の忍容性等を確認中である。

効能・効果に関連する使用上の注意（案）

本剤の臨床的位置づけが明確になるように、効能・効果に関連する使用上の注意として以下の項目を設定した。

効能・効果に関連する使用上の注意（案）	設定根拠
本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。	対象患者をより明確にするため、及び治療法の選択に際してリスクとベネフィットの観点から十分な検討がなされるように設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）

本剤の米国の添付文書を参考に、用法・用量に関連する使用上の注意として以下の項目を設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）	設定根拠								
<p>1. 国内においては、他の抗悪性腫瘍薬との併用下で本剤を使用した場合の安全性は確立していないので、本剤は単剤で使用する事[「重要な基本的注意」の項1)参照]。なお、デキサメタゾンとの併用のデータについては、「臨床成績(外国臨床試験成績)」の項を参照のこと。</p> <p>2. 本剤を8サイクルを超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。特に、国内臨床試験においては、6サイクルを超えて投与した場合のデータは殆どない。8サイクルを超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること¹⁾。</p> <p>3. 本剤の投与については、以下の表にしたがって、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。</p> <p>1) Grade 3/4 の副作用の場合（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く）</p> <p>Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパシー・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（0.7 mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。</p> <p>Grade 3/4の副作用（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安</p> <table border="1" data-bbox="304 1839 911 1989"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.3 mg/m²</td> <td>1.0 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>1.0 mg/m²</td> <td>0.7 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>0.7 mg/m²</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>NCI-CTC ver. 2</p>	副作用発現時の投与量	減量の目安	1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²	1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²	0.7 mg/m ²	投与中止	<p>1. 評価の確立していない他の抗悪性腫瘍薬との併用により、予期しない重大な副作用の発現が危惧されるため、設定した。また外国臨床試験の実績からデキサメタゾンとの併用の可能性を考慮して、併用時の成績について明記した。</p> <p>2. 本剤の長期投与については、現時点では特に国内での使用実績が僅かであることから設定した。</p> <p>3. 1) Company Core Data Sheet（企業中核データシート；以下 CCDS）並びに米国添付文書に準じ、Grade 3/4 の非血液毒性又は Grade 4 の血液毒性が発現した際の減量等、具体的な処置の目安を設定した。</p>
副作用発現時の投与量	減量の目安								
1.3 mg/m ²	1.0 mg/m ²								
1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²								
0.7 mg/m ²	投与中止								

用法・用量に関連する使用上の注意（案）	設定根拠										
<p>2) 末梢性ニューロパシ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シ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・用量変更の目安に従って減量，休薬又は中止すること。</p> <p>末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安</p> <table border="1" data-bbox="217 443 1002 763"> <thead> <tr> <th data-bbox="217 443 625 477">NCI-CTC Grade（症状）</th> <th data-bbox="625 443 1002 477">用法・用量変更の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="217 477 625 539">疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1（知覚異常又は反射消失）</td> <td data-bbox="625 477 1002 539">なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="217 539 625 633">疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2（日常生活に支障をきたさない程度の機能障害）</td> <td data-bbox="625 539 1002 633">1.3 mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量又は1.0 mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="217 633 625 728">疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3（日常生活に支障をきたす機能障害）</td> <td data-bbox="625 633 1002 728">回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m²に減量した上で週1回投与に変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="217 728 625 763">Grade 4（活動不能/動作不能）</td> <td data-bbox="625 728 1002 763">投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>NCI-CTC ver. 2</p> <p>4. 本剤は1バイアルを日局生理食塩液 3mLで溶解して使用すること。本剤の静脈内への投与は、他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートに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。</p> <p>5. 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。</p>	NCI-CTC Grade（症状）	用法・用量変更の目安	疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1（知覚異常又は反射消失）	なし	疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2（日常生活に支障をきたさない程度の機能障害）	1.3 mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量又は1.0 mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量	疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3（日常生活に支障をきたす機能障害）	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（活動不能/動作不能）	投与中止	<p>2) 末梢性ニューロパシーは本剤に特徴的な有害事象である。039 試験に減量基準を設定した結果、Grade 2以上の末梢性ニューロパシーが認められた 87 例のうち、減量基準に基づく用法・用量の変更（本剤の投与休止，減量，中止）が必要であった重症度の高い患者群（63 例）と、必要なかった症状の軽い患者群（24 例）の試験終了時の消失又は改善率は、それぞれ 51%及び 50%と同様であった。このことから、減量基準の運用が重症の患者集団の症状の改善に寄与することが示唆された。なお、CCDS 及び米国添付文書においても同基準は記載されている。</p> <p>4. 体表面積からの投与量換算に際しての確実性を考慮して 1 mg/mL への調製を推奨した。また他剤との配合変化の可能性を考慮して本剤単体での投与とするよう設定した。</p> <p>5. 本剤の投与後、延長チューブ内の残薬を投与するため処置について設定した。</p>
NCI-CTC Grade（症状）	用法・用量変更の目安										
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1（知覚異常又は反射消失）	なし										
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2（日常生活に支障をきたさない程度の機能障害）	1.3 mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量又は1.0 mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量										
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3（日常生活に支障をきたす機能障害）	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（活動不能/動作不能）	投与中止										

(2) 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は以下の通知に準拠し、本剤の JPN101 試験成績、外国臨床試験成績、CCDS 及び米国添付文書、国内における抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に作成した。

平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号薬務局長通知：医療用医薬品添付文書の記載要領について

平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号薬務局安全課長通知：医療用医薬品添付文書の記載要領について

平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知：医療用医薬品の使用上の注意記載要領について

以下に使用上の注意（案）を示すとともに、その設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>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。</p> <p>2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、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。</p> <p>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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること。</p> <p>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。</p> <p>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。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]</p> <p>4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。</p>	<p>1. 他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載及び米国添付文書を参考に設定した。</p> <p>2. 本剤については国内での使用経験が限られており、投与初期に予期しない副作用が発現する危険性があるため、十分な観察と速やかな対処が可能となるよう入院環境で医師の管理下とすることを設定した。</p> <p>3. JPN101 試験の第 相部分及び個人輸入製剤の使用により、間質性肺炎等の肺障害による死亡例が複数報告され、国内で高頻度に発現する可能性があるため、肺障害のリスクのある患者への本剤投与に対する注意、及び治療開始以降の観察と処置に関する注意を促すため設定した。</p> <p>4. 本剤の使用に際しては添付文書を始め、申請者より提供される情報等をもとに本剤のリスクとベネフィットを十分認識しておく必要があるため、設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 ボルテゾミブ，マンニトール又はハウ素に対して過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>CCDS 並びに米国添付文書の「CONTRAINDICATIONS」に準じて設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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（「警告」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕。ただし，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。</p> <p>2) 腎障害のある患者〔クレアチンクリアランス値が 13 mL/分未満の患者及び血液透析を行っている患者に対する使用経験はない。〕</p> <p>3) 肝障害のある患者〔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。〕</p> <p>4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1) JPN101 試験で報告された間質性肺炎発現例の本剤投与前の画像評価にて肺の異常陰影の存在が確認されたこと，及び現時点では異常陰影の併存及び既往歴と本剤投与後の肺障害発現リスクに関して明確な情報がないことを考慮して設定した。</p> <p>2) CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。</p> <p>3) CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。本剤は肝代謝が主な代謝経路と考えられている。</p> <p>4) 「高齢者への投与」の項参照</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 肺障害</p> <p>(1) 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⁵⁾。また，国内の自発報告として，個人輸入により本剤を使用した症例で肺障害が認められており⁵⁾，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，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。</p> <p>(2) 急性骨髄性白血病に対し，本剤，塩酸ダウノルピシン及び高用量シタラピンの 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。</p> <p>2) 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，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。外国第 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。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3) 本剤の投与により，感覚障害による末梢性ニューロパシ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シーの発現例も報告されている。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）や徴候</p>	<p>1)</p> <p>(1) JPN101 試験の第 II 相部分及び個人輸入製剤の使用により，間質性肺炎等の肺障害による死亡例が複数報告され，国内で高頻度に発現する可能性があるため，設定した。</p> <p>(2) 外国臨床試験において急性呼吸窮迫症候群による死亡例が報告されていることから，申請した効能・効果外の情報であるが重要性を鑑みて注意を促した。</p> <p>2) 本剤との因果関係が否定されない死亡例が 025 試験及び 039 試験で報告されているため，CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じて注意を喚起した。</p> <p>3) 末梢性ニューロパシーは症状が遷延することがあるため，注意を喚起することとした。また，重症度等によっては用法・用量の変更（減</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																
<p>のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがある。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シーの症状について観察すること。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では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある[「用法・用量に関連する使用上の注意」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すること[「重大な副作用」の項参照]。</p> <p>末梢性ニューロパシーに加えて、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シ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。</p> <p>4) 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，感染症や出血等の重篤な副作用が発現することがある。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。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>5) 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。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。血小板数の最低値の平均は，投与開始前の約 40%であった。外国第 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。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>外国第 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</p> <table border="1" data-bbox="236 1478 906 1713"> <thead> <tr> <th>投与開始前の血小板数^{注1)}</th> <th>患者数 (n=331)^{注2)}</th> <th>10,000/μL 未満 の患者数 (%)</th> <th>10,000～25,000/μL の患者数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75,000/μL 以上</td> <td>309</td> <td>8 (3%)</td> <td>36 (12%)</td> </tr> <tr> <td>50,000/μL 以上 75,000/μL 未満</td> <td>14</td> <td>2 (14%)</td> <td>11 (79%)</td> </tr> <tr> <td>10,000/μL 以上 50,000/μL 未満</td> <td>7</td> <td>1 (14%)</td> <td>5 (71%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 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 2) 投与開始前のデータが 1 例で不明</p> <p>6) 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</p>	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%)	<p>設定根拠</p> <p>量)が必要となるため，CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。</p> <p>さらに起立性低血圧やイレウスの発現等，自律神経ニューロパシーの関与の可能性について，英国添付文書の「Special warnings and special precautions for use」に準じて設定した。</p> <p>4) 好中球減少症（好中球数減少），貧血（ヘモグロビン減少）及び血小板減少症（血小板数減少）は，本剤投与時によくみられる副作用であり，注意を喚起する必要があると考えられたため設定した。なお，頻回の検査実施については CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」の記載に準じ設定した。</p> <p>5) 血小板減少症は本剤投与時によくみられる副作用であり，注意を喚起する必要があると考えられたため，CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。</p> <p>6) 悪心，下痢，便秘及び嘔吐は本剤投与時によくみられる副作用であり，注意を喚起する必要があると考えられたため，CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。さらにイレウス</p>
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%)														

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>7) 無症候性の肝酵素上昇，高ビリルビン血症，肝炎等があらわれることがあり，これらが認められた場合には，患者の状態を十分に観察し，本剤の減量，休薬又は投与中止を考慮すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>8) 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。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では，患者の状態を十分に観察すること。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。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る。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。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>9) 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に注意すること。</p>	<p>の報告について，英国添付文書の「Special warnings and special precautions for use」に準じて設定した。</p> <p>7) まれではあるが外国で重篤な肝障害の報告があり，注意喚起が必要と考えられるため，CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。</p> <p>8) 低血圧（起立性低血圧を含む）は，投与期間を通じ注意を喚起する必要があると考えられたため，CCDS 並びに米国添付文書の「PRECAUTIONS」に準じ設定した。また，低血圧と自律神経ニューロパシーの関与の可能性について，英国添付文書の「Special warnings and special precautions for use」に準じて設定した。</p> <p>9) CCDS 並びに米国添付文書「PATIENT INFORMATION」に準じ設定した。</p>
<p>3. 相互作用</p> <p>ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 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。本剤が CYP3A4 あるいは CYP2C19 の基質と併用される場合には注意すること。また，本剤とチトクローム P450 3A4 の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。</p> <p>外国臨床試験において，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る。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者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すること。</p>	<p>CCDS，米国添付文書並びに英国添付文書に準じ，薬物相互作用について予測される危険性について注意を喚起するため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験の安全性評価症例において、34 例中 34 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用[30%以上を記載]は、貧血[25 例 73.5%]、リンパ球数減少[22 例 64.7%]、白血球数減少、好中球数減少、食欲不振、便秘、発熱[18 例 52.9%]、下痢[17 例 50.0%]、悪心、血小板数減少[16 例 47.1%]、好中球減少症、AST(GOT)増加、LDH 増加[15 例 44.1%]、白血球減少症[14 例 41.2%]、血小板減少症、感覚減退[13 例 38.2%]、リンパ球減少症[12 例 35.3%]、疲労[11 例 32.4%]であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 肺障害：胸水（11.8%）、間質性肺炎（2.9%）、心嚢液貯留（5.9%）、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明^注）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。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 心障害（頻度不明^注）：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無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、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うこと。外国臨床試験において 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。</p> <p>(3) 末梢性ニューロパシー：感覚減退（38.2%）、末梢性感覚ニューロパシー（20.6%）、末梢性運動ニューロパシー（11.8%）、神経障害性疼痛（5.9%）、錯感覚（2.9%）、灼熱感（2.9%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。外国第 III 相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、外国第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73%で認められた。</p> <p>(4) 好中球減少症及び好中球数減少（44.1%及び 52.9%）、貧血（73.5%）：好中球減少症及び好中球数減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。また、骨髓機能が抑制された結果、感染症があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>(5) 血小板減少症及び血小板数減少（38.2%及び 47.1%）：血小板減少症及び血小板数減少があらわれることがあるので、本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が 25,000/μL 未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>また、外国第 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。本剤投与により発</p>	<p>1) JPN101 試験,外国第 II 相試験,外国第 III 相試験等の結果を踏まえ,CCDS 並びに米国添付文書の記載に準じ,生命を脅かす副作用,投与中止や減量を要する副作用,発症が危険と考えられる副作用(重要な基本的注意に挙げた副作用)について注意を喚起するため設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>現した血小板減少症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。</p> <p>(6) 低血圧：起立性低血圧（2.9%）、低血圧（頻度不明^注）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>(7) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明^注）：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。</p> <p>(8) 発熱（52.9%）：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。</p> <p>(9) 外国の市販後自発報告における重大な副作用（頻度不明^注）：外国における市販後の使用経験から自発的に報告された重大な副作用はまれであり、播種性血管内凝固，完全房室ブロック，心タンポナーデ，両耳ろう，虚血性大腸炎，急性膵炎，急性びまん性浸潤性肺疾患，脳症であった。</p> <p>注）外国で報告されている副作用</p>	

使用上の注意（案）				設定根拠
2) その他の副作用				JPN101 試験結果に基づき記載した。 MedDRA 器官別大分類（SOC 分類）を以下のように記載した。 ・ 感染症および寄生虫症 感染症 ・ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 悪性新生物 ・ 血液およびリンパ系障害 血液障害 ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害 呼吸器障害 ・ 皮膚および皮下組織障害 皮膚障害 ・ 筋骨格系および結合組織障害 筋骨格系障害 ・ 腎および尿路障害 腎障害 ・ 全身障害および投与局所様態 全身障害
国内臨床試験（n=34）				
	30%以上	30%未満 10%以上	10%未満	
感染症		鼻咽頭炎、感染、麦粒腫	肺炎、気管支肺炎、口腔カンジダ症、外耳炎、感染性腸炎、体部白癬、帯状疱疹、単純ヘルペス、中耳炎、腸球菌性敗血症、敗血症、蜂巣炎、毛包炎、膀胱炎、真菌	
悪性新生物			腫瘍熱	
血液障害	白血球減少症、リンパ球減少症		発熱性好中球減少症	
代謝および栄養障害	食欲不振	高血糖、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低アルブミン血症	高カリウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、脱水、高アマラーゼ血症、高コレステロール血症	
精神障害			不眠症、うつ病	
神経系障害		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、傾眠、坐骨神経痛、神経痛、体位性めまい、嗅覚錯誤、嗜眠	
眼障害			結膜炎、角膜びらん、眼乾燥、眼部腫脹、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
心臓障害			動悸、上室性頻脈、心室性期外収縮、心房性二段脈、不整脈	
血管障害			末梢冷感、ほてり、高血圧、出血、潮紅	
呼吸器障害			咽頭不快感、咳嗽、呼吸困難、上気道の炎症、咽喉頭疼痛、気胸、胸膜炎、無気肺	
胃腸障害	便秘、下痢、悪心	嘔吐、口内炎、上腹部痛	胃炎、歯肉痛、消化不良、腹痛、胃腸出血、過敏性腸症候群、鼓腸、口の感覚鈍麻、口唇炎、歯周炎、耳下腺腫大、腸炎	
肝胆道系障害			肝機能異常、肝障害	
皮膚障害		発疹(Rash)、丘疹	蕁麻疹、紅斑、紫斑、顔面腫脹、紅色汗疹、水疱性皮膚炎、多汗症、脱毛症、点状出血、皮膚出血、薬疹	
筋骨格系障害		関節痛	骨痛、四肢痛、筋痛、肩部痛、背部痛、関節炎、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋力低下、筋痙縮	
腎障害		腎機能障害	蛋白尿	
全身障害	疲労	倦怠感、無力症	悪寒、注射部位反応、浮腫、末梢性浮腫、カテーテル留置部位さす痒感、カテーテル留置部位発疹、顔面浮腫、胸痛、口渴、穿刺部位出血、注射部位さす痒感、注射部位紅斑、疼痛	
臨床検査	リンパ球数減少、白血球数減少、AST(GOT)増加、LDH増加	ALP増加、ALT(GPT)増加、体重減少、CRP増加、血中アマラーゼ増加、PO ₂ 低下	血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、PO ₂ 上昇、 ₂ ミクログロブリン増加、 ₋ GTP増加、血中クレアチニン減少、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中重碳酸塩減少、血中重碳酸塩増加、血中尿酸減少、好中球数増加、心電図QT補正間隔延長、総蛋白減少、総蛋白増加、単球数増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿沈渣異常、白血球数増加	
外国臨床試験における有害事象				
有害事象名	発現頻度			
	第 相比較試験 (039 試験) (n=331)	第 相試験 (024 試験/025 試験) (n=228 注 ¹⁾)		
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	115 (35%)	97 (43%)		
貧血	87 (26%)	74 (32%)		
好中球減少症	62 (19%)	55 (24%)		
リンパ球減少症	15 (5%)	11 (5%)		
汎血球減少症	2 (<1%)	6 (3%)		
発熱性好中球減少症	1 (<1%)	1 (<1%)		
心臓障害				
不整脈	4 (1%)	2 (<1%)		
頻脈	9 (3%)	17 (7%)		
心房細動	6 (2%)	2 (<1%)		
動悸	5 (2%)	4 (2%)		
心不全	7 (2%)	8 (4%)		
肺水腫	6 (2%)	3 (1%)		
心原性ショック ^{注2)}	1 (<1%)	-		

使用上の注意（案）		設定根拠
外国臨床試験における有害事象（続き）		
有害事象名	発現頻度	
	第 相比較試験 (039 試験) (n=331)	第 相試験 (024 試験/025 試験) (n=228 ^{注1)})
左室駆出率低下	1 (<1%)	-
心房粗動	1 (<1%)	-
徐脈	3 (<1%)	1 (<1%)
耳および迷路障害		
聴覚障害	1 (<1%)	1 (<1%)
眼障害		
霧視	9 (3%)	25 (11%)
結膜感染，刺激症状	14 (4%)	7 (3%)
胃腸障害		
便秘	140 (42%)	97 (43%)
下痢	190 (57%)	116 (51%)
悪心	190 (57%)	145 (64%)
嘔吐	117 (35%)	82 (36%)
消化管痛および腹部痛 (口腔内痛および咽頭痛を除く)	80 (24%)	48 (21%)
消化不良	32 (10%)	30 (13%)
咽喉頭疼痛	25 (8%)	19 (8%)
胃食道逆流	10 (3%)	1 (<1%)
おくび	2 (<1%)	4 (2%)
腹部膨満	14 (4%)	13 (6%)
口内炎および口腔内潰瘍形成	24 (7%)	10 (4%)
嚥下障害	4 (1%)	5 (2%)
消化管出血 ^{注2)}	7 (2%)	3 (1%)
直腸出血	7 (2%)	3 (1%)
舌潰瘍	2 (<1%)	1 (<1%)
レッチング	3 (<1%)	2 (<1%)
上部消化管出血	1 (<1%)	-
吐血	1 (<1%)	-
口腔粘膜点状出血	3 (<1%)	-
麻痺性イレウス	1 (<1%)	2 (<1%)
全身障害および投与局所様態		
無力症	201 (61%)	149 (65%)
脱力	40 (12%)	44 (19%)
疲労	140 (42%)	118 (52%)
嗜眠	12 (4%)	9 (4%)
倦怠感	13 (4%)	22 (10%)
発熱	116 (35%)	82 (36%)
悪寒	37 (11%)	27 (12%)
四肢浮腫	35 (11%)	27 (12%)
神経痛	21 (6%)	5 (2%)
胸痛	26 (8%)	16 (7%)
注射部位疼痛	1 (<1%)	1 (<1%)
注射部位静脈炎	1 (<1%)	1 (<1%)
肝胆道系障害		
高ビリルビン血症	1 (<1%)	-
肝機能検査値異常	3 (<1%)	2 (<1%)
肝炎	2 (<1%) ^{注3)}	-
免疫系障害		
薬物過敏症	1 (<1%)	1 (<1%)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	26 (8%)	41 (18%)
鼻咽頭炎	45 (14%)	17 (7%)
下気道および肺感染	48 (15%)	29 (13%)
肺炎 ^{注2)}	21 (6%)	23 (10%)
帯状疱疹	42 (13%)	26 (11%)
気管支炎	26 (8%)	6 (3%)
神経痛（ヘルペス感染後神経痛）	4 (1%)	1 (<1%)
副鼻腔炎	14 (4%)	15 (7%)
咽頭炎	6 (2%)	2 (<1%)
口腔カンジダ症	6 (2%)	3 (1%)
尿路感染	13 (4%)	14 (6%)

使用上の注意（案）		設定根拠
外国臨床試験における有害事象（続き）		
有害事象名	発現頻度	
	第 相比較試験 （039 試験） （n=331）	第 相試験 （024 試験/025 試験） （n=228 ^{注1）}
カテーテル関連感染	10 (3%)	6 (3%)
敗血症 ^{注2)}	9 (3%)	9 (4%)
胃腸炎	7 (2%)	-
傷害，中毒および処置合併症		
カテーテル合併症	7 (2%)	8 (4%)
臨床検査		
ALT 増加	3 (<1%)	10 (4%)
AST 増加	5 (2%)	12 (5%)
Al-P 増加	6 (2%)	8 (4%)
GGT 増加	1 (<1%)	4 (2%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	112 (34%)	99 (43%)
脱水	24 (7%)	42 (18%)
高血糖	5 (2%)	16 (7%)
低血糖症	7 (2%)	4 (2%)
低ナトリウム血症	8 (2%)	18 (8%)
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	50 (15%)	59 (26%)
筋痛	39 (12%)	32 (14%)
関節痛	45 (14%)	60 (26%)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリーブを含む）		
腫瘍崩壊症候群	2 (<1%) ^{注3)}	-
神経系障害		
末梢性ニューロパシー	120 (36%)	84 (37%)
錯感覚および異常感覚	91 (27%)	53 (23%)
浮動性めまい	45 (14%)	48 (21%)
頭痛	85 (26%)	63 (28%)
味覚異常	17 (5%)	29 (13%)
多発ニューロパシー	9 (3%)	1 (<1%)
失神	8 (2%)	17 (7%)
痙攣	4 (1%)	-
意識消失	2 (<1%)	-
味覚消失	2 (<1%)	-
精神障害		
不安	31 (9%)	32 (14%)
腎および尿路障害		
腎不全および腎機能障害	21 (6%)	21 (9%)
排尿困難	2 (<1%)	3 (1%)
血尿	5 (2%)	4 (2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
鼻出血	21 (6%)	23 (10%)
咳嗽	70 (21%)	39 (17%)
呼吸困難	65 (20%)	50 (22%)
労作性呼吸困難	21 (6%)	18 (8%)
胸水	4 (1%)	9 (4%)
鼻漏	4 (1%)	14 (6%)
咯血	3 (<1%)	2 (<1%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒性皮疹	61 (18%)	47 (21%)
蕁麻疹	7 (2%)	5 (2%)
血管障害		
低血圧	20 (6%)	27 (12%)
起立性低血圧	14 (4%)	8 (4%)
点状出血	6 (2%)	7 (3%)
脳出血 ^{注2)}	1 (<1%)	-
注 1) 1.3 mg/m ² 投与症例		
注 2) 死亡例を含む		
注 3) 4 回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者又は外国第 III 相試験で高用量デキサメタゾンの投与を受け，病勢の進行が認められた患者に対し本剤 1.3mg/m ² を投与する外国臨床試験（040 試験）において認められた事象		

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>外国臨床試験において、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ったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、外国第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、外国第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。</p>	<p>一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、CCDS並びに米国添付文書に準じ設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。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。</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]</p> <p>3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。</p>	<p>CCDS並びに米国添付文書に準じ、以下の設定根拠により設定した。</p> <p>1) 動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ウサギでは、最高投与量群で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに生存胎児数の減少、胎児体重の低下が認められている。また、妊婦及びヒト胎児に対する本剤の安全性は確立していないため設定した。</p> <p>2) 本剤の乳汁への移行は検討されていないため設定した。</p> <p>3) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されておらず、本剤の安全性は確立していないため設定した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等については使用経験がなく安全性が確立していないため、CCDS並びに米国添付文書に準じ設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>処置： 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は，患者のバイタルサインを観察し，血圧（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る。</p>	<p>CCDS 並びに米国添付文書の「OVERDOSAGE」に準じ設定した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>1) 投与経路 静脈内にのみ投与すること。</p> <p>2) 調製時 本剤の取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。</p> <p>3) 投与时 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。</p> <p>4) 投与方法 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。</p>	<p>2) CCDS 並びに米国添付文書の「DOSAGE AND ADMINISTRATION」を参考に設定した。</p> <p>3) 本剤を生理食塩液へ溶解後の安定性は，少なくとも8時間は安定であるため設定した。</p> <p>4) 本剤の投与後，延長チューブ内の残薬を投与するため処置について設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>10. その他の注意</p> <p>1) 動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボ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^{6), 7)}。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圧剤投与に対する反応は認められた⁸⁾。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^{6), 8)}。</p> <p>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）群で精巣精上皮の変性/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⁹⁾。</p> <p>3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた <i>in vitro</i> 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¹⁰⁾。</p>	<p>1) サルを用いた心血管系に関する安全性薬理試験において、ボルテゾミブを 0.2 mg/kg（2.4 mg/m²）静脈内投与することにより血圧低下、心拍数増加がみられ、0.25 mg/kg（3.0 mg/m²）では一般状態が悪化し安楽死させた。イヌを用いた試験では、0.2 mg/kg（4.0 mg/m²）の静脈内投与により血圧低下、心拍数増加、QTc 間隔の延長及び ECG 波形やリズムの変化が認められ、0.3 mg/kg（6.0 mg/m²）を静脈内投与したイヌにおいても血圧低下、心拍数増加、心筋収縮力減弱がみられたが、ドパミンやフェニレフリンに対する反応性は損なわれていなかった。このことは、ボルテゾミブの投与により心血管系に変化がみられた際には、ドパミンやフェニレフリンの投与が対症療法として使用できる可能性を示唆している。また、イヌにおいて、陰性変伝導作用及び心室再分極の遅延に起因すると考えられる ECG の変化が認められたが、この作用は心臓への直接作用ではなく、一般状態の悪化による電解質異常によって引き起こされると推察されている。</p> <p>2) 動物実験（ラット）において、3 週間を 1 サイクル（週 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬）として 0.20 mg/kg（1.20 mg/m²）で投与を開始し、投与 28 日目からは 0.15 mg/kg（0.90 mg/m²）に減量して 9 サイクル（26 週間）静脈内投与したとき、精巣 精上皮の変性/萎縮が、0.05 mg/kg（0.30 mg/m²）以上で卵巣黄体の単細胞壊死が認められている。</p> <p>3) CHO 細胞を用いた <i>in vitro</i> の染色体異常試験において 3.125 µg/mL で染色体構造異常誘発性が認められたため設定した。</p>

参考文献

- 1) Berenson JR, Sunder J, Bart B, Siegel DT, Raymond A, Richardson PG, *et al.*, Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2005; 104(10):2141-2148
- 2) Huang Y, Hamilton A, Arnuk OJ, Chaftari P, Chemaly R. Current Drug Therapy for Multiple Myeloma. *Drugs* 1999; 57(4): 485-506
- 3) Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G *et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma. Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102 (5):1115-23.
- 4) 下山正徳, 大橋靖雄, 西條長宏, 島田安博, 鶴尾隆, 吉田茂昭 他, 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン. *薬理と治療*, 1998; 26: 441-54
- 5) ベルケイド適正使用ガイド（肺障害発現例の情報含む）：社内資料
- 6) ████████：社内資料
- 7) ████████, *et al.*：社内資料
- 8) ████████, *et al.*：社内資料
- 9) ████████, *et al.* 社内資料
- 10) ████████, *et al.*：社内資料