

審査報告書

平成 23 年 8 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベルケイド注射用 3mg

[一 般 名] ボルテゾミブ

[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 22 年 11 月 29 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にボルテゾミブ 3mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 22 年 6 月 16 日付薬食審査発第 0616 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 23 年 8 月 15 日

[販 売 名] ベルケイド注射用 3mg

[一 般 名] ボルテゾミブ

[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 11 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の多発性骨髓腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 多発性骨髓腫

(下線部変更)

[用法・用量]

(1) 未治療の多発性骨髓腫

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、22、25、29、32 日目に静脈内投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。

(2) 再発又は難治性の多発性骨髓腫

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。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 7 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	ベルケイド注射用 3mg
[一般名]	ボルテゾミブ
[申請者名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にボルテゾミブ 3mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<u>多発性骨髄腫</u>

(下線部変更)

[申請時用法・用量]

(1) 未治療の多発性骨髄腫

メルファラン及びプレドニゾロンとの併用において、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 5 週間 (1、4、8、11、22、25、29、32 日目) 静脈内に投与した後、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、5 週間 (1、8、22、29 日目) 静脈内投与した後、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間 (42 日間) を 1 サイクルとし、9 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。

(2) 再発又は難治性の多発性骨髄腫

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は、平成 18 年 10 月 20 日付け承認時の資料（以下、初回承認申請時資料）として既に提出済みであることから、提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

ボルテゾミブ（以下、「本薬」）は、Millennium Pharmaceuticals, Inc. 及び Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development が共同開発したプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。本薬は、ユビキチンープロテアソーム系の 26S プロテアソームのキモトリップシン様部位に結合し、26S プロテアソーム活性を選択的に阻害することにより、NF-κB の活性化の抑制等を介して腫瘍増殖抑制効果を発現すると考えられている。

本薬は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、平成 18 年 10 月 20 日に承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外では、未治療の多発性骨髓腫（以下、「MM」）患者を対象に、メルファランとプレドニゾンの併用に対する本薬の上乗せ効果を検討する第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3002 試験、以下、VISTA 試験）が 2004 年 12 月から実施された。

VISTA 試験の成績に基づき、未治療の MM の効能追加を目的として、米国及び EU では 2007 年 12 月 20 日に承認申請が行われ、米国では 2008 年 6 月 26 日に「VELCADE (bortezomib) for Injection is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma.」を効能・効果として、EU では 2008 年 9 月 2 日に「VELCADE in combination with melphalan and prednisone is indicated for the treatment of patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for high-dose chemotherapy with bone marrow transplant.」を効能・効果として承認されている。なお、2011 年 5 月時点において、本薬は未治療の MM に関する効能・効果にて 86 の国又は地域で承認されている。

本邦では、米国での未治療 MM に関する承認取得後の 2008 年 8 月より未治療の MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（JNJ-26866138-JPN-MM-102 試験、以下、JPN-102 試験）が実施された。今般、国内 JPN-102 試験及び海外 VISTA 試験成績を主な試験成績として、未治療の MM に関する効能・効果及び用法・用量を追加する承認事項一部変更承認申請がなされた。

本薬は「初発の多発性骨髓腫」を予定される効能又は効果として、2010 年 11 月に希少疾患用医薬品に指定されている（指定番号（22 薬）第 234 号）。

なお、以下の記載においては、メルファランと、「プレドニゾロン」又は「プレドニゾロ」のプロドラッグである「プレドニゾン」との併用は、特に断りのない限り、いずれも MP と表記する。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

初回承認申請時に提出された試験では、本薬の血球移行性は臨床用量での C_0 値（215ng/mL）の約 20 倍高濃度（3,840ng/mL）での検討に留まっていたこと、またラット肝薬物代謝酵素系での CYP3A1/2 活性・発現量の低下、及びカニクイザルで反復投与に伴う CL の低下が認められていたことを踏まえ、本申請では、①臨床使用時におけるヒト血漿中濃度範囲を考慮した本薬の血球移行性の検討結果、②本薬がカニクイザルの肝薬物代謝酵素系に及ぼす検討結果が提出された。

(1) 血球移行性

ラット、イス、サル及びヒト血液と本薬（10～1,000ng/mL）を 37°C で 15 又は 30 分間インキュベートし、本薬の血液／血漿中濃度比が検討された（下表）。本薬 10 又は 30ng/mL での血液／血漿中濃度比は他の動物種に比べてヒトでは低値を示した。また、血液／血漿中濃度比は添加する本薬濃度が高くなるに従って低下し、1,000ng/mL ではいずれの動物種でも約 1 であった。なお、100ng/mL 以下の濃度における血液／血漿中濃度比は、15 分間に比べて 30 分間のインキュベートで約 2 倍高値を示しており、統計学的に有意差が認められたラットの 30 及び 100ng/mL では血球移行が平衡に達していない可能性があるが、他の検討条件ではほぼ平衡に達している、と申請者は説明している。

本薬の血液／血漿中濃度比

本薬濃度 (ng/mL)	ラット		イヌ		サル		ヒト	
	15分	30分	15分	30分	15分	30分	15分	30分
10	13.2±1.7	20.2 ^{*1}	14.2±3.0	—	13.7±2.4	14.9 ^{*1}	8.64±1.02	10.8 ^{*2}
30	10.2±1.0	24.2±5.1	8.78±2.74	13.5±7.7	8.15±1.73	14.9±2.9	4.92±0.64	10.5±3.1
100	3.51±0.43	6.02±0.93	4.23±0.55	9.90±5.71	3.05±0.26	4.33±0.90	2.25±0.52	3.50±0.88
300	1.41±0.05	1.47±0.07	1.71±0.04	2.14±0.76	1.53±0.04	1.61±0.08	1.40±0.05	1.46±0.17
1,000	1.02±0.01	0.97±0.04	0.96±0.03	1.04±0.13	1.16±0.01	1.17±0.03	1.06±0.05	1.09±0.01

平均値±標準偏差、プールされた試料の3回の測定結果

*1: 1回の測定結果、*2: 2回の測定結果の平均値、—: 溶血のため評価せず

申請者は、以下の知見を踏まえ、本薬の低濃度での血液／血漿中濃度比の種差は20Sプロテアソームの触媒サブユニットであるβ5との結合の種差に起因し、また本薬濃度に従った血液／血漿中濃度比の低下はβ5との結合の飽和に起因すると考察している。

- ヒト血液と¹⁴C標識した本薬 (38.4ng/mL) を37°Cで5分間インキュベートした際、放射能は血漿分画に比べ赤血球分画で約2倍高かった。また、¹⁴C標識した本薬 (26.9ng/mL) と精製したヒト20Sプロテアソームとの結合が平衡透析法により検討された結果、ヒト20Sプロテアソーム分画からの放射能の移行は遅く、24時間後の時点では該分画には約80%が存在していた。したがって、本薬は赤血球細胞質中の20Sプロテアソームと結合していることが示唆された。
- ヒト20Sプロテアソームの触媒サブユニットβ1、β2及びβ5活性に及ぼす本薬 (0~384ng/mL) の影響が検討された結果、β5活性は臨床用量での血漿中濃度付近 (0~230ng/mL) で最大約70%、β1活性は154ng/mL以上の濃度で最大約30%、いずれも本薬濃度依存的に阻害された。一方、β2活性への影響は認められなかった。
- 本薬10~1,000ng/mLでは、ヒトと他の動物種間で血漿タンパク結合率は同程度であり、種差は認められなかった（「ベルケイド注射用3mg 初回承認申請時資料」参照）。

(2) 代謝

雌雄カニクリザルに本薬0.1mg/kgを1、4、8及び11日目に静脈内又は皮下投与し、1週間休薬する18日間を1サイクルとし、4サイクル終了後に肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響が検討された。CYP2C、2E及び3A活性は、いずれの投与経路でもそれぞれ58~74%、59~81%及び70~78%に低下し、CYP4A活性は静脈内投与時のみ60%に低下した（機構注：皮下投与時には、統計学的に有意でないものの、77%に低下した。）。一方、肝ミクロソームタンパク含量、CYP含量、CYP1A、2B及び2D活性並びにチロキシングルクロン酸転移活性に有意な変動は認められなかった。

申請者は、以下のように考察している。

初回承認申請時のサルの試験で認められた反復投与に伴う本薬のCLの低下には、主にCYP2C及び3A活性の低下が関与していることが示唆された。なお、CYP2C、2E及び4A活性が低下した原因は不明であるが、CYP3A活性の低下については、ラット肝細胞を用いた他のプロテアソーム阻害剤の検討で示唆された機序と同様に、CYP3Aの転写を阻害するタンパク質の分解抑制（J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 872-9）やERストレスの誘導（Mol Pharmacol 2009; 76: 503-15）を介したCYP3A発現量の減少に起因すると考えられる。

<審査の概略>

(1) 血球移行性について

機構は、ヒトにおける血漿中濃度範囲での本薬の血球移行性が検討されたものの、申請者がラットの検体に対して考察しているように、ヒトの検体に対しても100ng/mL以下の濃度では本試験条件下では血球移行が平衡に達していない可能性があると考える。また、血液／血漿中濃度比の種差の要因については、ヒト以外の動物種の20Sプロテアソームのβ5

との結合に関する検討結果が得られていないことから、20S プロテアソームの β 5 との結合の種差に主に起因するとは結論できないと考える。

(2) CYP3Aに及ぼす影響について

申請者は、本薬を反復投与したサルで認められた CYP3A 活性の低下について、ラットでの検討結果と同様の機序による CYP3A 発現量の減少に起因する旨を考察している。

しかし、本薬がサルの CYP3A 発現量に及ぼす影響を検討した結果は得られていないことから、機構は、反復投与後に CYP3A 活性が低下した機序の詳細については、現時点では不明確であると考える。

なお、ヒトにおける薬物相互作用試験（海外第 I 相試験）結果を踏まえた、CYP 分子種を介した薬物相互作用については、「3. (i) <審査の概略> (2) 2) CYP2C19 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤」の項に記載した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、未治療の MM 患者における試験成績、及び薬物相互作用に関する試験成績が新たに提出された。

(1) 未治療の MM 患者

1) 国内第 I / II 相試験 (JNJ-26866138-JPN-MM-102 試験 (以下、「JPN-102 試験」) <2008 年 8 月～実施中>)

未治療のMM患者101例 (PK解析対象は16例) を対象に、本薬、メルファラン及びプレドニゾロンの薬物動態 (PK) 等が検討された。本薬の用法・用量は、0.7、1.0又は1.3mg/m²を1、4、8、11、22、25、29及び32日目に静脈内投与後、10日間休薬とされた。また、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾロン60mg/m²は1～4日目に経口投与後、38日間休薬することとされ、この6週間を1サイクルとして投与が繰り返された。本薬のPKはMP併用時 (サイクル2の4日目) と非併用時 (サイクル1の25日目) に、メルファラン及びプレドニゾロンのPKは本薬併用時 (サイクル2の4日目) に検討された。

本薬のPKパラメータは下表のとおりであり、血漿中濃度推移、C_{max}及びAUC_{last}を比較した結果、本薬のPKはMP併用時と非併用時で大きく異ならない、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	MP	N	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) *	AUC _{last} (ng·h/mL)	C _{trough} (ng/mL)
0.7	非併用	6	45.4±10.1	0.08	28.8±14.6	BQL
	併用	6	34.4±5.80	0.08	26.7±12.9	BQL
1.0	非併用	6	59.4±18.9	0.08	62.6±24.8	BQL
	併用	5	69.5±19.5	0.08	82.8±13.8	0.550±0.386
1.3	非併用	4	120±24.5	0.08	115±28.7	0.694±1.05
	併用	3	88.9±19.6	0.08	75.6±20.4	BQL

平均値±標準偏差、BQL : 定量限界 (0.500ng/mL) 未満、* : 中央値

血漿中メルファラン濃度は投与後1.92時間でC_{max} 100ng/mLに達した後、速やかに低下し、AUC_{last}は186ng·h/mLであった。また、血漿中プレドニゾロン濃度は投与後2.00時間でC_{max} 1,131ng/mLに達した後、3.30時間のt_{1/2}で低下し、AUC_{last}、CL/F及びVd_z/Fはそれぞれ7,644ng·h/mL、11.6L/h及び55.2Lであった。

2) 海外第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3002 試験（以下、「VISTA 試験」）<2004 年 12 月～実施中>）

未治療のMM患者711例（PK解析対象は21例）を対象に、MP併用下での本薬のPK等が検討された。各薬剤の用法・用量は、本薬の用量が $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ のみである点及びプレドニゾロン製剤がプレドニゾン製剤である点を除き、JPN-102試験と同一であり、血漿中本薬濃度の検討時期もJPN-102試験と同一であった。血漿中本薬濃度の個体内変動は大きかったが、MP併用時と非併用時の本薬のPKパラメータは同様であり（下表）、明らかな薬物相互作用は認められなかった。

本薬の PK パラメータ

MP	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h) *	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
非併用	207±505	0.08	88.4±62.7	0.975±0.517
併用	165±300	0.08	108±76.2	1.08±0.454

平均値±標準偏差、N=20、*：中央値

(2) 薬物相互作用試験

1) 海外第 I 相試験（26866138-CAN-1001 試験<2005 年 1 月～2006 年 8 月>）

がん患者 27 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、CYP2C19 阻害作用を有するオメプラゾール併用時の本薬の PK 及び薬力学（PD）を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与後、10 日間休薬を 1 サイクルとして投与を繰り返し、オメプラゾール 40mg をサイクル 1 又は 2 の 6～10 日目の朝及び 8 日目の夜に経口投与した（8 日目の朝は本薬投与 1 時間前）。

本薬の AUC_{last} は単独投与時及びオメプラゾール併用時でそれぞれ 127 ± 71 及び $134\pm 65\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{last} の幾何平均比（併用／単独）は 103% [95%信頼区間（CI）: 90.4, 117%] であった。また、20S プロテアソーム活性阻害率（経時推移、 E_{\max} 及び AUE (area under the effect-time curve)）にも、オメプラゾール併用の影響は認められなかった。

2) 海外第 I 相試験（M34103-059 試験<2004 年 11 月～2006 年 9 月>）

固形癌患者 21 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール併用時の本薬の PK 及び PD を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ を 26866138-CAN-1001 試験と同一路線で静脈内投与し、ケトコナゾール 400mg をサイクル 1 又は 2 の 6 及び 7 日目の就寝時並びに 8 及び 9 日日の朝に経口投与した（8 日目は本薬投与 2 時間前）。

本薬の AUC_{last} は単独投与時及びケトコナゾール併用時でそれぞれ 150 ± 84 及び $173\pm 88\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 AUC_{last} の幾何平均比（併用／単独）は 135% [95% CI: 103, 177%] であった。また、20S プロテアソーム活性阻害率について、 E_{\max} 比（併用／単独）はサイクル 1 及び 2 でそれぞれ 97 及び 102% と同程度であったが、 AUE_{0-48} 比（併用／単独）はそれぞれ 146 及び 124% とケトコナゾール併用により上昇した。以上より、本薬と CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用が生じる可能性がある、と申請者は考察している。

(3) 申請者による考察

未治療の MM 患者を対象とした国内 JPN-102 試験と海外 VISTA 試験成績とを比較した結果、日本人の C_{trough} は検討症例の多くが定量限界未満であった点は外国人と異なっていたが、 C_{\max} 、 t_{\max} 及び AUC_{0-24} は外国人の個体間変動の範囲内であり、各時点の血漿中本薬濃度も両試験で同程度であった。また、国内 JPN-102 試験及び海外 VISTA 試験における本薬の PK パラメータ (C_{\max} 、 t_{\max} 、 AUC_{0-24} 及び C_{trough}) は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした試験成績（国内 JPN-101 試験及び海外 M34103-058 試験）と大きく異ならなかった。以上より、民族及び MM の治療ラインが本薬の PK に及ぼす影響は大きくないと考える。

なお、本薬の PK と有効性（抗腫瘍効果判定）及び安全性（重篤な有害事象の有無、間質性肺疾患（ILD）の有無）との関係が検討されたが、いずれも関連性は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 日本人の未治療の MM 患者での PK

機構は、提出された資料において、民族及び MM の治療ラインが本薬の PK に及ぼす影響を検討した結果、日本人の未治療の MM 患者での本薬の PK は、外国人 MM 患者や既承認の再発又は難治性の MM 患者における PK と大きく異なることはないと判断した。

(2) 薬物動態学的相互作用

1) メルファラン及びプレドニゾロン

メルファラン及びプレドニゾロンの PK について、国内 JPN-102 試験では本薬併用時に測定されているが、比較対照となる本薬非併用時の試験成績は得られていない。しかし、申請者は、以下の理由から本薬が両薬剤の PK に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

- ・ 注射剤である本薬が、経口投与した両薬剤の吸収過程に直接影響することはない。
- ・ 本薬の血漿タンパク結合率は 78.9～85.7% であり（「ベルケイド注射用 3mg 初回承認申請時資料」参照）、本薬により両薬剤の血漿タンパク結合の置換が生じる可能性は低い。
- ・ メルファランは代謝酵素を介さずに加水分解されるため、代謝過程で本薬との薬物相互作用が生じる可能性は低い。また、プレドニゾロンは本薬と同様に CYP3A4 により代謝されるが、本薬は CYP3A4 阻害能を有さないことから（「ベルケイド注射用 3mg 初回承認申請時資料」参照）、本薬がプレドニゾロンの代謝に影響を及ぼす可能性は低い。
- ・ 本薬の消失には腎排泄の寄与が小さく、腎排泄過程での薬物相互作用が生じる可能性は低い。

機構は、MP と本薬との薬物動態学的相互作用について以下のように考える。

提出された資料から、MP の併用によって本薬の PK が明らかに影響されることはないとした。ただし、MP の併用が本薬の PK に及ぼす影響を検討した国内外の試験成績については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきと考える。一方、本薬がメルファラン及びプレドニゾロンの PK に及ぼす影響を検討した試験成績は提出されていないが、現時点では、本薬がメルファラン及びプレドニゾロンの PK に著しく影響を及ぼすことを示唆する知見は報告されていないと考える。

2) CYP2C19 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤

機構は、提出された資料から、CYP2C19 阻害剤との併用により本薬の PK が影響される可能性は低いと考える。一方、CYP3A4 阻害剤との併用下では本薬の曝露量の上昇が示唆されていることから、M34103-059 試験成績に基づいて、CYP3A4 阻害剤との併用について適切に注意喚起する必要があると判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I / II 相試験 1 試験、及び海外第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として国内第 I / II 相試験が 1 試験、及び海外第 I 相試験が 3 試験提出された。

臨床試験等の一覧

資料区分	地域	試験番号	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JNJ-26866138-JPN-MM-102	I／II	造血幹細胞移植の適応とならない未治療のMM	101	本薬* ¹ +MPレジメン* ² 〔第I相部分〕 本薬用量：0.7mg/m ² 、1.0mg/m ² 、1.3mg/m ² 〔第II相部分〕 本薬用量：1.3mg/m ²	奏効率 安全性
	海外	26866138-MMY-3002	III	造血幹細胞移植の適応とならない未治療のMM	711	MPB群：本薬* ¹ +MPレジメン* ² MP群：MPレジメン* ²	無増悪期間 安全性
参考	国内	JNJ-26866138-JPN-MM-101	I／II	再発又は難治性のMM	34	本薬単独投与* ³ （最大6サイクルまで投与） 〔第I相部分〕 0.7mg/m ² 、1.0mg/m ² 、1.3mg/m ² 〔第II相部分〕 1.3mg/m ²	奏効率 安全性
	海外	26866138-CAN-1001	I	進行性固形癌、非ホジキンリンパ腫又はMM	27	本薬* ³ 1.3mg/m ² +オメプラゾール オメプラゾールは40mgを6、7、8、9及び10日目の朝と、8日目の夜に経口投与。	安全性 薬物動態
		M34103-059	I	進行性固形癌	21	本薬* ³ 1.0mg/m ² +ケトコナゾール ケトコナゾールは400mgを6及び7日目の就寝時と、8及び9日目の朝に経口投与。	安全性 薬物動態
		M34103-058	I	再発 MM	42	本薬単独投与* ³ （1.0又は1.3mg/m ² ）	安全性 薬物動態

*¹：6週間を1サイクルとして、1～4サイクル目は本薬を1日1回、1、4、8、11、22、25、29及び32日目に静脈内投与した後、10日間（33～42日目）休薬。また、5～9サイクル目は、6週間を1サイクルとして、本薬を、1日1回、1、8、22及び29日目に静脈内投与した後、13日間（30～42日目）休薬

*²：6週間を1サイクルとして、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾン又はプレドニゾロン60mg/m²は1日1回、1週間（1～4日目）経口投与した後、38日間（5～42日目）休薬した。9サイクルまで投与。

*³：3週間を1サイクルとし、本薬を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与した後、10日間（12～21日目）休薬

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。国内第I／II相試験（JNJ-26866138-JPN-MM-101以下、「JPN-101試験」）及び海外第I相試験（M34103-058試験）については、初回承認申請時に提出されていることから記載は省略した。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概略」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内第I／II相試験（5.3.5.2-1：JNJ-26866138-JPN-MM-102（JPN-102試験）<2008年8月～実施中>（20■年■月■日データカットオフ）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のMM患者（目標症例数：第I相部分各群6例計18例、第II相部分78例）を対象に、第I相部分では本薬とMPレジメン併用投与時の安全性、忍容性、PK及び最大耐量（Maximum tolerated dose: MTD）を検討し、第II相部分では第I相部分で決定した国内推奨用量における腫瘍縮小効果及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、国内36施設で実施された。

用法・用量は、本薬は、6週間を1サイクルとし、第I相部分では、1日1回、0.7、1.0又は1.3mg/m²を、第II相部分では、第I相部分で決定した推奨用量を1、4、8、11、22、25、29及び32日目に静脈内投与した後、10日間（33～42日目）休薬することとされ、4サイクル目まで繰り返すことと設定された。5～9サイクル目は、1日1回、1、8、22及び29日目に静脈内投与し、13日間（30～42日目）休薬することとされた。MPレジメンについては、6週間を1サイクルとし、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾロン60mg/m²を1日1回、1週間（1、2、

3、4日目）経口投与した後、38日間（5～42日目）休薬することとされ、9サイクルまで投与を繰り返すこととされた。

本試験に登録された101例（第I相部分各群6例計18例、第II相部分89例（第I相部分で1.3mg/m²群に組入れられた6例を含む））のうち、治験薬が投与されなかった2例を除く99例（第I相部分各群6例計18例、第II相部分87例）が、安全性の解析対象集団とされた。さらに、データカットオフ日（20■年■月■日）までに本薬を投与された99例のうち、組入れ基準に抵触した1例を除いた98例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）とされ、有効性の評価対象とされた。

第I相部分において、用量制限毒性は1.3mg/m²群の1例（感染性小腸結腸炎及びイレウス）のみに認められ、MPレジメン併用時の本薬の推奨用量は1.3mg/m²と決定された。

有効性の主要評価項目は、EBMT基準（Br J Haematol 1998; 102: 1115-23）に準じた効果判定基準による腫瘍縮小効果とされ、下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果 (FAS) (例数、%)				
	第I相部分		第II相部分	
本薬の用量	0.7mg/m ²	1.0mg/m ²	1.3mg/m ²	1.3mg/m ²
例数	6	6	5	86
CR	0	3 (50.0)	2 (40.0)	17 (19.8)
PR	6 (100)	2 (33.3)	2 (40.0)	43 (50.0)
CR ^{IF+}	—	—	—	—
MR	0	1 (16.7)	0	7 (8.1)
NC	0	0	1 (20.0)	14 (16.3)
PD	0	0	0	3 (3.5)
NE	0	0	0	2 (2.3)
奏効率 (CR+PR)	6 (100)	5 (83.3)	4 (80.0)	60 (69.8)

CR：完全奏効、PR：部分奏効、CR^{IF+}：CRの判定基準のうち免疫固定法陰性のみ該当しない場合、MR：最小奏効、NC：不变、PD：進行、NE：評価不能

安全性について、第I相部分及び第II相部分において、20■年■月■日のデータカットオフ日までに、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与30日後まで）の死亡例は認められなかった。

(2) 海外第III相試験（5.3.5.1-1 : 26866138-MMY-3002試験（VISTA試験）<2004年12月～実施中>（第3回中間解析のためのデータカットオフ：20■年■月、有効性・安全性情報更新のためのデータベース固定：20■年■月、生存解析のためのデータベース固定：20■年■月）

大量化学療法・造血幹細胞移植（以下、HDT/SCT）の適応とならない未治療のMM患者（目標症例数：680例）を対象に、本薬とMPレジメン併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検ランダム化並行群間比較試験が、海外151施設で実施された。

本薬及びMPレジメンの用法・用量は、JPN-102試験の第II相部分と同様の設定とされた。

本試験に登録された本薬とMPレジメンとの併用群（以下、MPB群）344例及びMPレジメン群（以下、MP群）338例、計682例全例がintent-to-treat (ITT)集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかったMPB群4例及びMP群1例を除外した677例（MPB群340例、MP群337例）が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は無増悪期間*（以下、TTP）とされた。本試験では3回の中間解析が計画された。中間解析は第三者の統計家が実施し、その結果を効果・安全性評価委員会が評価することとされ、有意水準の調整にはO'Brien - Fleming型のアルファ消費関数が用いられた。第1回中間解析は、安全性のモニタリングを目的として、100例がサイクル1を完了した時点で行われ、効果・安全性評価委員会は治験依頼者に対して本試験の継続を勧告し

た。第2回中間解析は、主な有効性及び安全性の評価並びに目標被験者数の再評価を目的として、570例の被験者が登録された時点で行われ、効果・安全性評価委員会は治験依頼者に対して本試験の継続を勧告した。なお、目標症例数の変更は行われなかった。第2回中間解析時の効果・安全性評価委員会の要求に基づき、第3回中間解析は、260イベントが観察された時点又は第2回中間解析から1年後のいずれか早い時期に実施することとされ、第2回中間解析から約1年後に第3回中間解析（データカットオフ日：20██年██月██日）が行われた。第3回中間解析では、O'Brien - Fleming型のアルファ消費関数を用いて、有意水準は0.0108とされた。解析の結果、有効性評価項目においてMPB群の優越性が確認され、リスク・ベネフィット比が良好であったことから、効果・安全性評価委員会は20██年██月██日に本治験の中止を治験依頼者に勧告した。この勧告に従って本試験の投与群間比較に関する情報の盲検が20██年██月██日に解除された。なお、MPB群の被験者は投与継続が可能とされ、MP群の被験者はMPB群へのクロスオーバー投与が可能とされた。

*：ランダム化された日から最初に進行（PD）又は再発が認められた日までの期間

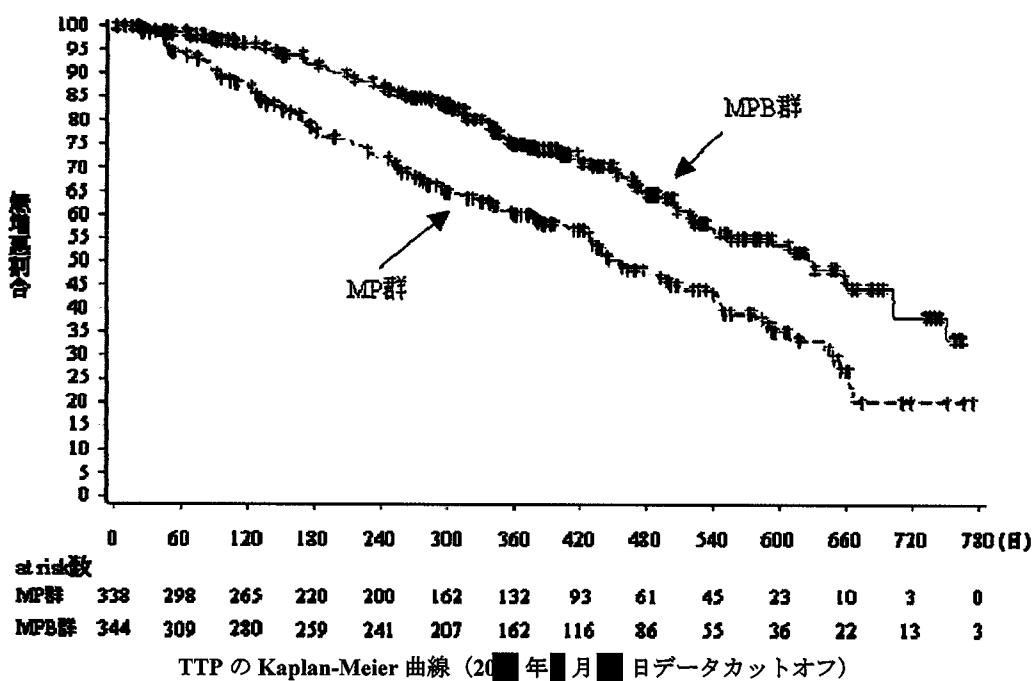
有効性について、第3回中間解析において、各群のTTPの結果は下表のとおりであり、MPB群に対する優越性が検証された。

TTP の結果 (ITT 集団、中央判定)

	20██年██月██日 データカットオフ時点	
	MP 群	MPB 群
ITT 解析対象例数	338	344
打切り例数 (%)	186 (55.0)	243 (70.6)
イベント発生数 (%)	152 (45.0)	101 (29.4)
TTP 中央値 (日) [95%信頼区間]	456 [428.0, 545.0]	631 [535.0, 751.0]
p 値*	0.000002	
ハザード比 [95%信頼区間] **	0.540 [0.417, 0.699]	

*：ベースラインの β_2 -ミクログロブリン、アルブミン及び地域を層別化因子とする層別 log-rank 検定

**：ベースラインの β_2 -ミクログロブリン、アルブミン及び地域を層別化因子とした層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比



安全性について、死亡に至った有害事象の内訳は以下のとおりであった。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は MPB 群 19 例、MP 群 14 例に認められた。MPB 群の死因の内訳（重複している症例を含む）は、肺炎 5 例、うつ血性心不全、不整脈及び疾患進行各 2 例、クレブシエラ性敗血症、冠動脈不全、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、好中球減少症、心室性不整脈、心肺不全、腎不全、敗血症性ショック、肺水腫及びその他各 1 例であり、このうち肺炎 3 例、うつ血性心不全 2 例、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、好中球減少症、敗血症性ショック及び不整脈各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。MP 群の死因の内訳（重複している症例を含む）は、敗血症 3 例、敗血症性ショック及び肺炎各 2 例、気管支肺炎、急性心不全、呼吸不全、自殺既遂、循環虚脱、心肺停止、心肺不全、多臓器不全、急性肺水腫、呼吸困難及び疾患進行各 1 例であった。このうち敗血症 3 例、肺炎 2 例、気管支肺炎、循環虚脱、心肺停止、多臓器不全、敗血症性ショック及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : 26866138-CAN-1001 試験<2005 年 1 月～2006 年 8 月 (データカットオフ 20 [] 年 [] 月) >)

他に有効な治療法のない進行性固形癌、非ホジキンリンパ腫又はMM患者（目標症例数：20例）を対象に、CYP2C19阻害作用を有するオメプラゾール併用投与時の本薬のPK、PD及び安全性を検討することを目的とした非盲検ランダム化2群2期クロスオーバー試験が、海外7施設で実施された。本試験に登録された27例全例に本薬が投与され、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は1例に認められた。死因は疾患進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : M34103-059 試験<2004 年 11 月～2006 年 9 月 >)

他に有効な治療法のない進行性固形癌患者（目標症例数：約20例）を対象に、CYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール併用投与時の本薬のPK、PD及び安全性を検討することを目的とした非盲検ランダム化2群2期クロスオーバー試験が、海外3施設で実施された。本試験に登録された21例全例に本薬が投与され、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は3例（本薬単独投与時1例、ケトコナゾール併用投与時2例）に認められた。死因はいずれも疾患進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象に、本薬と MP レジメン併用時の有効性及び安全性を検討した海外第III相試験 (VISTA 試験) と判断し、当該試験を中心に評価することとした。また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国内第 I / II 相試験 (JPN-102 試験) を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

1) VISTA 試験の対照群の設定について

VISTA 試験の対照群である MP レジメンの用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとし、メルファラン $9 \text{mg}/\text{m}^2$ 及びプレドニゾン $60 \text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回 4 日間経口投与後、38 日間休薬することと設定されていた。

申請者は、VISTA試験のMPレジメンの用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

MPレジメンの用法・用量については様々な検討がなされてきたが、VISTA試験立案時(20██年)までに、MPレジメンの有用性が初めて報告された公表論文(JAMA 1969; 208: 1680-5)での用法・用量に比べて優れることが報告された用法・用量はなかったため、VISTA試験のMPレジメンは当該論文での用法・用量を参考に設定した。ただし、各薬剤の用量は、本薬と同様に体表面積あたりの用量を設定することとしたため、メルファランの用量は当該論文で使用された用量(0.25mg/kg)と同程度と考えられた9mg/m²とし、プレドニゾンについては、最も多く使用されていると考えられた60mg/m²を採用した。

なお、MPレジメンと多剤併用化学療法とのランダム化比較試験のメタアナリシスの論文(J Clin Oncol 1998; 16: 3832-42)に基づき、他の臨床試験のMPレジメンにおけるメルファラン及びプレドニゾロンの1週間あたりの用量強度を比較した結果、VISTA試験の用量強度(それぞれ6mg/m²/週及び40mg/m²/週)は公表論文の用量強度(それぞれ3.8~10.7mg/m²/週及び33~105mg/m²/週)の範囲内であり、VISTA試験のMPレジメンは適切であったと考える。

機構は、VISTA試験の対照群について、以下のように考える。

内科学の標準的な教科書(Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill Professional, 2008)、Cecil Medicine 23rd edition (W.B.Saunders, 2007))及び国際的な診療ガイドラインである米国 National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma (v.1.2011)(以下、「NCCN ガイドライン」)における記載内容を確認し、試験計画立案時においてもHDT/SCTの適応とならない未治療のMM患者でMPレジメンが標準的な治療の一つとして位置付けられていたことから、VISTA試験の対照レジメンとしてMPレジメンを設定したことは適切であったと考える。また、MPレジメンの用量については、本邦の診療ガイドラインである「多発性骨髄腫の診療指針 第2版」(日本骨髄腫研究会編、2008)では、メルファランは6~8mg/m²、プレドニゾロンは40mg/m²と記載されており、本邦の日常診療で汎用されている用量は、VISTA試験で設定された用量より低い場合もあるものの、①MPレジメンとして国内外ともに画一化された標準的な用法・用量はないこと、②VISTA試験におけるMPレジメンの各薬剤の用量は、他の臨床試験の設定内容から逸脱するものではないと考えること等から、VISTA試験の対照群の設定は本邦でも受け入れ可能と判断した。

2) VISTA 試験の有効性の評価項目について

申請者は、VISTA試験の主要評価項目をTTPと設定した理由を以下のように説明している。

治癒が期待できず、再発を繰り返すMM患者において、TTPの延長は、後治療の開始時期を遅らせること等の臨床的意義があり、かつ全生存期間(以下、OS)の延長に繋がると考えられる。また、TTPは後治療による影響を受けない評価項目であることから、VISTA試験の主要評価項目として妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。

TTPの延長には、その効果の大きさによって一定の臨床的意義が認められる場合があることは理解する。しかし、VISTA試験の対象とされたMM患者の治療は延命を期待して施行されていると考えられるものの、TTPがOSの代替指標であるとのコンセンサスは得られていないこと、また未治療のMM患者を対象に延命効果が検証された標準的な治療法はないことから、VISTA試験の主要評価項目としてOSを設定すべきであったと考える。したがって、未治療のMM患者を対象としたVISTA試験における本薬の有効性については、主要評価項目であるTTPに加えて、OSの結果も重要視し、総合的に評価する必要があると判断した。

3) VISTA 試験の有効性について

VISTA試験の第3回中間解析（観察期間の中央値：MP群16.6カ月、MPB群16.1カ月）におけるTTPの中央値はMPB群631日、MP群456日であり、O'Brien - Fleming型のアルファ消費関数を用いて設定された有意水準0.0108を下回り、MP群に対してMPB群で統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比（MPB群/MP群）0.540 [95%CI : 0.417, 0.699]、p=0.000002；層別log-rank検定）（「<提出された資料の概略><評価資料>（2）海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

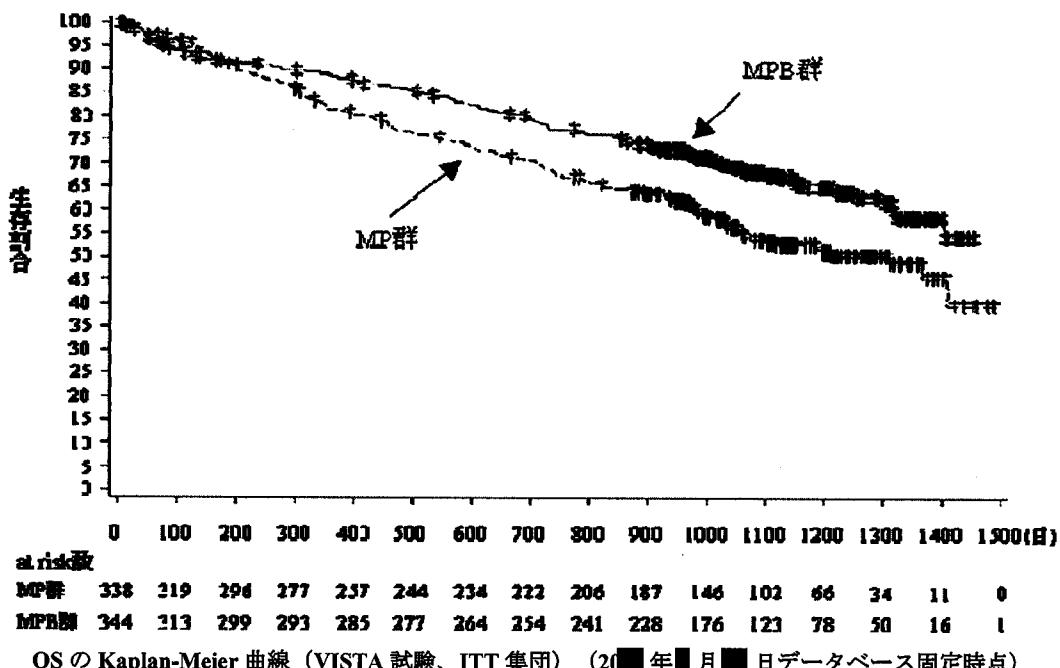
OSについて、第3回中間解析でみられた生存期間のベネフィットを確認するために、174例の死亡（計画時に予定されたイベント数260の2/3）が報告された時点での追加解析が計画された。生存状況及び後治療の情報については継続して調査され、20■年■月■日データベース固定時点（観察期間の中央値：MPB群36.4カ月、MP群37.0カ月）で、下表のように、MP群に比べ、MPB群でOSが延長する傾向が認められた。

OS (VISTA 試験、ITT 集団)

	MP 群 (n=338)	MPB 群 (n=344)
評価例数	338	344
打切り例数 (%)	190 (56.2)	235 (68.3)
イベント発生数 (%)	148 (43.8)	109 (31.7)
OS 中央値 (日) [95%信頼区間]	1312.0 [1058.0, NE]	NE [1405.0, NE]
p 値*	0.00084	
ハザード比** [95%信頼区間]	0.653 [0.508, 0.840]	

* : ベースラインの β_2 -ミクログロブリン、アルブミン及び地域を層別化因子とする層別 log-rank 検定

** : ベースラインの β_2 -ミクログロブリン、アルブミン及び地域を層別化因子とした層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比



なお、申請者は、20■年■月■日データベース固定時点において、ランダム化された日から 150 日目までの死亡例の割合が MPB 群で高かった（下表）理由について、有害事象、特に「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「心臓障害」の事象を死因とする患者の割合が

高いことが主な原因と考えられるが、当該期間中の打切り例の割合が MP 群に比べ MPB 群で高いことが影響した可能性も否定できない、と説明している。

ランダム化された日から 150 日目までにおける死亡 (例数、%)		
	MPB 群 (N=344)	MP 群 (N=338)
打切り例数 (%)	14 (4.1)	9 (2.7)
死亡例数 (%)	26 (7.6)	21 (6.2)
死因		
有害事象	21 (6.1)	13 (3.8)
進行 (PD)	3 (0.9)	4 (1.2)
その他	2 (0.6)	4 (1.2)
有害事象による死因の内訳 (SOC)		
感染症および寄生虫症	8 (2.3)	8 (2.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
血管障害	2 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.5)	3 (0.9)
心臓障害	7 (2.0)	4 (1.2)
神経系障害	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)
精神障害	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	0	3 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)	2 (0.6)	1 (0.3)

機構は、以下のように考える。

VISTA 試験の主要評価項目に設定された TTP について、MP 群に対する MPB 群の優越性が検証されたこと、また副次評価項目である OS についても本薬の有効性を支持する結果であったことを確認し、未治療の MM に対する本薬の有効性は示されたと判断した。ただし、投与開始早期（ランダム化された日から 150 日目まで）には、MPB 群が MP 群よりも死亡割合が高かったこと、及び当該期間中の死亡例の内訳について、医療現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

4) 日本人における有効性について

機構は、未治療の日本人 MM 患者においても MPB レジメンで一定の奏効率が認められていることから、本薬の有効性が期待できると判断した。また、各臨床試験成績については、情報提供資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

JPN-102 試験及び VISTA 試験の腫瘍縮小効果 (最良効果) (例数、%)		
	JPN-102 試験 (第 II 相部分)	VISTA 試験 (MPB 群) *
解析対象被験者数	86	337
CR	17 (19.8)	102 (30)
PR	43 (50.0)	136 (40)
MR	7 (8.1)	32 (9)
NC	14 (16.3)	60 (18)
PD	3 (3.5)	3 (1)
NE	2 (2.3)	4 (1)
奏効 (CR+PR)	60 (69.8)	238 (71)

* : 20 [] 年 [] 月 [] 日データカットオフ時点

5) 本薬の効果予測因子について

機構は、初回承認審査時に、「本薬の有効性の予測を検討するためには、20S プロテアソーム活性のみではなく、骨髄腫細胞に対する直接的な感受性や骨髄腫細胞周囲の微小環境

への影響、骨髓腫細胞の微小環境依存的な増殖能も含めて検討していく必要がある」と判断した（「平成18年8月10日付審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）。

申請者は、本薬の20Sプロテアソーム活性阻害と有効性の関連性について評価できる新たな知見は得られておらず、両者の関連性は現時点でも明らかではない、と説明している。

機構は、本薬の効果予測因子については、今後も引き続き、公表論文等を含め情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬とMPレジメンとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤に特徴的な事象の範囲内であり、本薬が単独投与された再発又は難治性のMM患者において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群、横紋筋融解症、「平成18年8月10日付審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照）の発現には、HDT/SCTの適応のない未治療のMM患者に対しても同様に注意すべきであると判断した。したがって、本薬をHDT/SCTの適応のない未治療のMM患者に使用する場合には、既承認の再発又は難治性のMM患者に対する使用時と同様に、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、本薬とMPレジメンとの併用投与は忍容可能であると判断した。

1) MPBレジメンの安全性について

VISTA試験の有害事象の概要は下表のとおりであった。

VISTA試験の有害事象の概要（例数、%）(2004年1月1日データカットオフ)		
項目	MPB群（n=340）	MP群（n=337）
全有害事象	338 (99)	326 (97)
重篤な有害事象	155 (46)	121 (36)
最異常 Grade		
Grade 1	2 (1)	12 (4)
Grade 2	32 (9)	47 (14)
Grade 3	181 (53)	148 (44)
Grade 4	96 (28)	92 (27)
Grade 5	27 (8)	27 (8)
Grade 3-5	304 (89)	267 (79)
治験の中止に至った有害事象	50 (15)	47 (14)
本薬の中止に至った有害事象	108 (32)	NA

また、VISTA試験で認められた主な有害事象は下表のとおりであり、いずれの事象もメルファラン、プレドニゾン又は本薬のいずれかで既知の事象であった。いずれかの群で10%以上に認められ、かつMP群に比べてMPB群の発現割合が10%以上高かったSOC別の有害事象は、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮下組織障害」、及び「血管障害」であった。また、MP群に比べMPB群の発現割合が5%以上高い重篤な有害事象（SOC）は、「胃腸障害」（MPB群14%、MP群5%）及び「代謝および栄養障害」（MPB群8%、MP群2%）であった。

いずれかの群で10%以上に認められた有害事象 (SOC、VISTA試験) (例数、%)

	MPB 群 (n=340)	MP 群 (n=337)
血液およびリンパ系障害	279 (82)	259 (77)
胃腸障害	262 (77)	185 (55)
全身障害および投与局所様態	239 (70)	199 (59)
感染症および寄生虫症	234 (69)	182 (54)
代謝および栄養障害	159 (47)	124 (37)
筋骨格系および結合組織障害	172 (51)	151 (45)
神経系障害	253 (74)	122 (36)
精神障害	112 (33)	76 (23)
腎および尿路障害	54 (16)	62 (18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	133 (39)	123 (36)
皮膚および皮下組織障害	140 (41)	80 (24)
血管障害	112 (33)	69 (20)

機構は、以下のように考える。

MPレジメンに本薬を併用することによって、MPレジメンに比べて神経系障害等の有害事象の発現割合の上昇が認められたものの、MPBレジメンで認められた有害事象のプロファイルは、使用される個々の薬剤で既知の事象の範囲内と考えられ、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な経験と知識のある医師が適切に処置を行うことで忍容可能であると判断した。ただし、各レジメンでの有害事象の発現割合の差異に関しては、試験成績に基づいて医療現場に適切に情報提供及び注意喚起する必要があると考える。

2) 日本人での安全性について

機構は、初回承認審査時点で、①本薬を単独投与した場合に、特に血液系検査値異常が、外国人より日本人で多く認められる傾向が示唆されたこと、②日本人と外国人における安全性プロファイルの違いが、単に曝露量の民族間の差異によるものではない可能性があったこと、を考察している(「平成18年8月10日付審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照)。

機構は、MPB レジメン施行時の安全性について、外国人と比べて日本人で懸念される有害事象について説明するよう求め、申請者は以下のとおり説明した。

JPN-102試験の第Ⅱ相部分でVISTA試験のMPB群に比べて発現頻度が高いSOC別の主な有害事象は、「血液およびリンパ系障害」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「肝胆道系障害」等であった。

JPN-102試験の第II相部分(20■年■月■日データカットオフ)で20%以上発現し、VISTA試験のMPB群(20■年■月■日データカットオフ)よりも発現割合が10%以上高い有害事象（例数、%）

SOC PT	JPN-102 試験第II相部分 (N=87)	VISTA 試験 MPB 群 (N=340)
有害事象発現例	87 (100)	338 (>99)
血液およびリンパ系障害	87 (100)	279 (82)
血小板減少症	86 (98.9)	178 (52)
貧血	61 (70.1)	147 (43)
好中球減少症	84 (96.6)	165 (49)
白血球減少症	86 (98.9)	113 (33)
リンパ球減少症	86 (98.9)	83 (24)
白血球増加症	44 (50.6)	1 (<1)
代謝および栄養障害	82 (94.3)	159 (47)
低カリウム血症	42 (48.3)	44 (13)
高血糖	43 (49.4)	26 (8)
低カルシウム血症	34 (39.1)	32 (9)
低ナトリウム血症	45 (51.7)	14 (4)
低リン酸血症	40 (46.0)	12 (4)
食欲減退	50 (57.5)	10 (3)
低アルブミン血症	31 (35.6)	12 (4)
高カリウム血症	34 (39.1)	10 (3)
高クロール血症	21 (24.1)	0
神経系障害	67 (77.0)	253 (74)
末梢性ニューロパシー	46 (52.9)	11 (3)
胃腸障害	82 (94.3)	262 (77)
下痢	58 (66.7)	157 (46)
便秘	46 (52.9)	125 (37)
口内炎	18 (20.7)	16 (5)
肝胆道系障害	47 (54.0)	31 (9)
肝機能異常	44 (50.6)	23 (7)
皮膚および皮下組織障害	72 (82.8)	140 (41)
発疹	58 (66.7)	66 (19)
全身障害および投与局所様態	71 (81.6)	239 (70)
倦怠感	37 (42.5)	7 (2)
浮腫	19 (21.8)	10 (3)
臨床検査	85 (97.7)	32 (9)
体重減少	49 (56.3)	24 (7)
CRP 増加	57 (65.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	50 (57.5)	0
血中 ALP 増加	40 (46.0)	0
体重増加	20 (23.0)	3 (1)
ALT 増加	27 (31.0)	0
AST 増加	22 (25.3)	0

JPN-102試験の第Ⅱ相部分(20■年■月■日データカットオフ)で5%以上発現し、VISTA試験のMPB群(20■年■月■日データカットオフ)よりも発現割合が高いGrade3以上の有害事象(例数、%)

SOC PT	JPN-102 試験第Ⅱ相部分 (N=87)	VISTA 試験 MPB 群 (N=340)
Grade≥3 の有害事象発現例	86 (98.9)	304 (89)
血液およびリンパ系障害	85 (97.7)	239 (70)
貧血	35 (40.2)	62 (18)
白血球減少症	65 (74.7)	77 (23)
リンパ球減少症	81 (93.1)	67 (20)
好中球減少症	67 (77.0)	137 (40)
血小板減少症	48 (55.2)	127 (37)
胃腸障害	21 (24.1)	66 (19)
下痢	11 (12.6)	25 (7)
肝胆道系障害	6 (6.9)	10 (3)
肝機能異常	6 (6.9)	8 (2)
代謝および栄養障害	42 (48.3)	68 (20)
食欲減退	7 (8.0)	2 (1)
低カリウム血症	9 (10.3)	22 (6)
低ナトリウム血症	15 (17.2)	10 (3)
低リン酸血症	18 (20.7)	7 (2)
高カリウム血症	6 (6.9)	4 (1)
神経系障害	9 (10.3)	91 (27)
末梢性ニューロパシー	7 (8.0)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (10.3)	13 (4)
発疹	5 (5.7)	2 (1)

また、VISTA試験のMPB群では認められず、JPN-102試験の第Ⅱ相部分でのみ発現した有害事象のうち、5%以上発現した有害事象は、CRP増加(65.5%)、血中乳酸脱水素酵素増加(57.5%)、血中ALP増加(46.0%)、ALT増加(31.0%)、AST増加(25.3%)、高クロール血症(24.1%)、低クロール血症、高クレアチニン血症(以上、17.2%)、血中尿素増加(12.6%)、好中球減少性感染(11.5%)、血中尿酸減少(8.0%)、口唇乾燥(6.9%)、上気道の炎症、注射部位反応、血中クレアチニン増加、血中尿素減少(以上、5.7%)であった。

「血液およびリンパ系障害」、「代謝および栄養障害」等の有害事象の発現割合及び重症度は、VISTA試験のMPB群に比べ、JPN-102試験で高い傾向が認められたが、重篤な有害事象(それぞれ46%(155/340例)、33.3%(29/87例))及び本薬の投与中止に至った有害事象(それぞれ32%(108/340例)、39.1%(34/87例))の発現割合に顕著な差はなかった。また、「3) 肺障害について」の項に記載したとおり、肺障害の発現割合は外国人に比べて日本人で高い可能性が否定できないと考える。

機構は、VISTA試験の結果から、MPBレジメン施行時の安全性プロファイルは各薬剤で既知の事象の範囲内であると判断しているが(「1) MPBレジメンの安全性について」の項参照)、日本人患者における本薬単独投与時の安全性は、初回承認審査時点では34例のみに留まっており、現在、製造販売後調査(全例調査)での情報収集がなされていることを踏まえ、製造販売後調査結果に基づいて、日本人における本薬投与時の安全性について更に検討することとした。

製造販売後調査の最新の集計結果(調査期間:2006年12月1日～2011年3月31日、安全性解析対象症例:2011年4月4日までに調査票が回収及び固定された1010例)では、副作用発現症例は966例(95.6%)、重篤な副作用発現症例は241例(23.9%)であり、主な副作用の発現状況は、下表のとおりであった。また、発現割合の高い重篤な副作用は、血小板数減

少4.7%（47/1010例）、末梢性ニューロパシー2.2%（22/1010例）、間質性肺疾患1.8%（18/1010例）、帯状疱疹1.6%（16/1010例）等であった。

製造販売後調査において2%以上認められた副作用（例数、%）

SOC PT	N=1010	SOC PT	N=1010
感染症および寄生虫症		胃腸障害	
気管支炎	22 (2.2)	腹部膨満	23 (2.3)
帯状疱疹	126 (12.5)	便秘	179 (17.7)
肺炎	44 (4.4)	下痢	180 (17.8)
敗血症	24 (2.4)	恶心	113 (11.2)
血液およびリンパ系障害		嘔吐	49 (4.9)
貧血	157 (15.5)	一般・全身障害および投与部位の状態	
白血球減少症	21 (2.1)	倦怠感	70 (6.9)
血小板減少症	58 (5.7)	浮腫	29 (2.9)
代謝および栄養障害		発熱	287 (28.4)
低カリウム血症	29 (2.9)	臨床検査	
低ナトリウム血症	33 (3.3)	ALT増加	90 (8.9)
腫瘍崩壊症候群	59 (5.8)	AST増加	80 (7.9)
食欲減退	80 (7.9)	血中アミラーゼ増加	39 (3.9)
精神障害		血中クレアチニン増加	39 (3.9)
不眠症	21 (2.1)	血中乳酸脱水素酵素増加	140 (13.9)
神経系障害		血中尿素増加	66 (6.5)
頭痛	21 (2.1)	血中尿酸増加	25 (2.5)
感覺鈍麻	198 (19.6)	CRP増加	132 (13.1)
末梢性ニューロパシー	165 (16.3)	ヘモグロビン減少	62 (6.1)
血管障害		リンパ球数減少	99 (9.8)
低血圧	29 (2.9)	好中球数減少	157 (15.5)
起立性低血圧	23 (2.3)	血小板数減少	631 (62.5)
呼吸器、胸郭および縦郭障害		総蛋白減少	33 (3.3)
間質性肺疾患	28 (2.8)	白血球数減少	306 (30.3)
肝胆道系障害		白血球数増加	29 (2.9)
肝機能異常	47 (4.7)	血中ALP増加	88 (8.7)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	91 (9.0)		

機構は、以下のように考える。

製造販売後調査の結果から、承認時の安全性プロファイルと比較して、本薬に特徴的かつ臨床的に重要視すべき事象の発現割合増加等は特段認められておらず、適切な注意喚起等を行うことにより、日本人においても本薬単独投与時の副作用は管理可能であることを確認した。また、本薬をMPレジメンと併用した国内JPN-102試験成績から、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法に十分な知識と経験のある医師の管理下では、MPBレジメンは日本人においても忍容可能と考える。ただし、血液系検査値異常、間質性肺疾患等、日本人において外国人より発現割合が高い傾向のある事象や、VISTA試験では発現せずJPN-102試験でのみ発現した事象も認められていることから、情報提供資材等を用いて各試験成績に基づいて適切に注意喚起する必要があると考える。なお、肺障害に関する詳細は、「3) 肺障害について」の項に記載した。

3) 肺障害について

申請者は、肺臓炎、肺障害、間質性肺疾患、低酸素症、酸素飽和度低下、非心原性肺水腫及び毛細血管漏出症候群（低酸素症及び酸素飽和度低下については、感染又は骨折等の明らかな病因の併発が認められた事象を除外。）を、「肺障害」として集計している。

① 臨床試験における発現状況について

MPB レジメンを検討したVISTA 試験及びJPN-102 試験（第Ⅱ相部分）、並びに本薬を単独投与した国内JPN-101 試験及び海外4 試験（M34100-024 試験、M34100-025 試験、M34101-039 試験、M34101-040 試験）を併合した成績（以下、本薬単独投与集団）における「肺障害」の発現状況は下表のとおりであった。

「肺障害」の発現状況（例数、%）

PT	海外				日本	
	未治療例		再発又は難治例		未治療例	再発又は難治例
	VISTA 試験 MPB 群 (n=340)	MP 群 (n=337)	本薬単独投与集団 (n=1008)	JPN-102 試験 第Ⅱ相部分 (n=87)	JPN-101 試験 1.3mg/m ² 投与群 (n=25)	
発現例	4 (1)	3 (1)	26 (3)	9 (10.3)	2 (8.0)	
低酸素症	4 (1)	2 (1)	15 (1)	5 (5.7)	0	
間質性肺疾患	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (1.1)	2 (8.0)	
肺障害	0	0	5 (<1)	0	0	
酸素飽和度低下	0	0	4 (<1)	1 (1.1)	0	
肺臓炎	0	0	3 (<1)	3 (3.4)	0	

JPN-102 試験（第Ⅰ相部分を含む。20[]年[]月[]日データカットオフ）では、「肺障害」は 11/99 例 (11.1%) に認められ（下表）、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかつた。

JPN-102 試験における「肺障害」の発現症例一覧

投与量 (mg/m ²)	性別 (年齢)	喫煙歴	肺疾患合併の有無	事象名		最異常 Grade	重篤度	発現 までの 日数	発現サイクル	本薬の 処置	対処 治療の 有無	転帰
				主治医 報告	委員会* 判定							
0.7	女性 (1)	なし	なし	肺臓炎	間質性 肺疾患	1	非重篤	169	4	投与中止	なし	未回復
0.7	男性 (4)	あり	なし	間質性 肺疾患	間質性 肺疾患	2	重篤	125	3	投与中止	なし	回復
1.3	女性 (1)	なし	なし	酸素飽和度 低下	酸素飽和度 低下	1	非重篤	45	2	変更せず	なし	回復
1.3	男性 (1)	あり	あり (労作性 呼吸困難)	低酸素症	間質性 肺疾患	1	非重篤	26	1	変更せず	なし	回復
1.3	男性 (1)	あり	なし	低酸素症	低酸素症	2	重篤	29	1	投与中止 + 休薬	なし	回復
1.3	女性 (1)	なし	なし	間質性 肺疾患	間質性 肺疾患	1	非重篤	140	3	投与中止	なし	未回復
1.3	女性 (6)	なし	なし	肺臓炎	低酸素症	3	非重篤	4	1	休薬 + 減量	あり	回復
				低酸素症	低酸素症	2	非重篤	32	2	変更せず	なし	回復
				肺臓炎	低酸素症	3	非重篤	44	2	休薬 + 減量	あり	回復
1.3	女性 (1)	なし	なし	低酸素症	低酸素症	3	非重篤	3	1	休薬	あり	回復
1.3	女性 (1)	なし	なし	肺臓炎	間質性 肺疾患	1	非重篤	34	1	変更せず	なし	未回復
1.3	女性 (8)	なし	なし	低酸素症	間質性 肺疾患	1	非重篤	7	1	休薬	なし	回復
1.3	女性 (9)	なし	なし	肺臓炎	間質性 肺疾患	1	非重篤	81	2	変更せず	なし	未回復

* : 第三者評価委員会

JPN-102 試験では11例に本薬投与に関連する「肺障害」が発現した。肺障害第三者評価委

員会による判定の内訳は、間質性肺疾患7例、低酸素症3例、酸素飽和度低下1例であった。間質性肺疾患7例の画像パターンは過敏性肺炎型が5例、その他が2例であった。低酸素症の2例と酸素飽和度低下の1例では、画像上、異常所見は認められなかった。

なお、JPN-101試験では3例に本薬投与に関連する「肺障害」が発現し、その内訳は間質性肺疾患2例、低酸素症1例であった。間質性肺疾患の1例は、びまん性肺胞障害（DAD）型と判断された。間質性肺疾患の残りの1例は、主治医により本薬との因果関係が「ほぼ確実」と判断されたが、投与前後で画像上の明らかな悪化は確認できなかつたことから、効果・安全性評価委員会により「関連なし」と判断された。また、低酸素症の1例では、胸部X線で異常所見は認められなかつた。

申請者は、以下のように説明している。

VISTA試験のMP群とMPB群における「肺障害」の発現状況に特記すべき差異は認められなかつたことから、本薬をMPレジメンと併用投与することにより「肺障害」の発現割合が上昇する可能性は低いが、海外臨床試験に比べて国内臨床試験では「肺障害」の発現割合が高く、「肺障害」に関する民族差の可能性は否定できない。ただし、VISTA試験とJPN-102試験における発現状況の差異については、VISTA試験では呼吸機能に関する検査は規定されていなかつた一方で、JPN-102試験ではオキシメータ分析（SpO₂）、胸部X線及び胸部CT（軟部組織腫瘍の評価）による定期的なモニタリングが実施されていたこと等に起因して、JPN-102試験ではVISTA試験に比べて、自覚症状を伴わない検査所見のみの「肺障害」が投与初期から報告された可能性もあると考える。

② 製造販売後における発現状況について

本邦で実施中の製造販売後調査の最新の集計結果（調査期間：2006年12月1日～2011年3月31日、安全性解析対象症例数1010例）では、「肺障害」は45例（4.5%）に認められ（下表）、このうち重篤例は21例（2.1%）、死亡例は24例（2.4%）（「肺障害」による死亡は5例（0.5%））であった。

製造販売後調査における「肺障害」（例数、%）	
PT	n=1010
低酸素症	5 (0.50)
間質性肺疾患	28 (2.77)
肺障害	6 (0.59)
酸素飽和度低下	4 (0.40)
非心原性肺水腫	2 (0.20)
毛細血管漏出症候群	1 (0.10)

製造販売後調査での調査票回収を目的とした登録終了（2007年12月1日）以降、本邦における本薬投与例は2011年4月4日までに7,495例確認されており、「肺障害」の自発報告は75件報告されている。また、これまでの定期的安全性最新報告（PSUR、累計調査期間：2006年10月26日～2010年10月25日）では、「肺障害」は国内外から121件報告されている。

機構は、これまでに得られている本薬投与後の「肺障害」の特徴に関する新たな知見について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

<画像上の特徴>

製造販売後の「肺障害」発現例のうち、詳細情報の入手が可能であった70例について、呼吸器、循環器、画像診断、病理診断及び血液腫瘍の各専門医からなる第三者評価委員会により、個々の症例の経過、検査値、肺障害発現前後の胸部CT及びX線について評価を行った結果等から、本薬による肺障害の画像パターンは、①間質性肺炎（びまん型肺胞傷害型、過敏性肺炎（過敏性反応）型、その他）、②血管透過性亢進（非心原性肺水腫、毛細

血管漏出症候群様)、③明らかな肺陰影を認めない低酸素血症(以下、低酸素血症)に分類され、特に毛細血管漏出症候群様の血管透過性亢進は本薬特有と考えられた。なお、毛細血管漏出症候群様の血管透過性亢進と低酸素血症型においては、発熱及びCRP上昇が高率に認められた。

<発現時期>

本邦における製造販売後調査及び自発報告では、本薬の初回投与から事象発現までの期間は1～14日が37例(44.6%)、15～28日が12例(14.5%)、29～42日が10例(12.0%)、43～56日が5例(6.0%)、57日以降が11例(13.3%)、不明が8例(9.6%)であり、多く(71.1%)が投与開始後42日以内(既承認用法・用量の2サイクル以内)に発現していた。

なお、「肺障害」の予測因子については、製造販売後調査において、間質性肺炎、急性肺障害又は肺障害が報告された症例(66例)を含む653例の血清検体を用い、KL-6、SP-A(surfactant protein A)、SP-D(surfactant protein D)及びLDHを測定したが、いずれも「肺障害」との明らかな相関は認められず、現時点では「肺障害」の予測因子は特定されていない。

機構は、以下のように考える。

本薬による「肺障害」は、初回承認審査時点での推定されていた発現割合(6.8%以上)(「平成18年8月10日付審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照)と比較して、最新の製造販売後調査結果(調査期間:2006年12月1日～2011年3月31日、安全性解析対象症例数1010例)では4.5%(45/1010例、うち21例(2.1%)が重篤な副作用)と低かった。しかしながら、初回承認審査時点と同様に、新たに提出された国内外の臨床試験成績及び国内の製造販売後調査結果からも、単独投与時、MPレジメン併用時とともに、本薬投与後の「肺障害」の発現割合は外国人に比べて日本人で高い傾向が認められている。したがって、今般提出された資料からは、「肺障害」に対する更なる注意喚起等は必要ないものの、今般の承認取得後も適切な情報提供及び注意喚起を継続していく必要があり、「肺障害」の予測因子に関しても引き続き情報収集等が必要と考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果から、本薬は、HDT/SCT適応のない未治療のMM患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、以下の検討を行った結果、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫」と設定し、効能・効果に関する使用上の注意の項では、「移植適応の有無等に関して、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

機構は、内科学又は血液学の標準的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおける、MMに対する本薬の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

- Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill Professional, 2008)には、HDT/SCT適応のある未治療のMMに対する治療として、デキサメタゾンとの併用(VD)において高い奏効が得られることが記載されている。
- Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2008)では、未治療のMMに対する治療として、本薬単独、VDレジメンでの奏効の記載とともに、MPBレジメン、本薬/ドキソルビシン/デキサメタゾン(PAD)レジメン、本薬/サリドマイド/デキサメタゾン(VTD)レジメン等が記載されている。
- Williams Hematology 8th edition (McGraw-Hill Professional, 2010)には、HDT/SCT適応のない未治療のMMに対する治療として、長く標準治療とされてきたMPレジメンに代わる治療レジメンの一つとして、VISTA試験成績に基づいてMPBレジメンが

記載されている。また、HDT/SCT 適応のある未治療の MM に対する治療として、HDT/SCT 前後の導入療法、維持療法を構成する薬剤の一つとして記載されている。

- Cecil Medicine 23rd edition (W.B.Saunders、2007) には、HDT/SCT 適応の有無を問わず、未治療の MM に対する治療薬としての本薬の記載はない。
- NCCN ガイドラインでは、HDT/SCT の適応のない未治療の MM に対する治療として、VISTA 試験成績に基づいて MPB レジメンが推奨されており、デキサメタゾンとの併用レジメンも記載されている。また、HDT/SCT の適応のある未治療の MM に対する治療として、VD、PAD、VTD レジメンを始めとする様々なレジメンが推奨されている。
- NCI PDQ® (2011 年 1 月 28 日版) では、未治療の MM に対する治療として、VISTA 試験成績に基づいて MPB レジメンが紹介されるとともに、レナリドミド/デキサメタゾン、シクロホスファミド/デキサメタゾン、及びレナリドミド/シクロホスファミド/デキサメタゾンとの併用レジメンが記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MPB レジメンは、海外では、VISTA 試験成績に基づいて、HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者の標準治療の一つとして既に確立していること、及び JPN-102 試験の奏効率は VISTA 試験の MPB 群と同程度であり、日本人 MM 患者に対しても、VISTA 試験と同様の効果が期待できると考えられることから、本邦でも HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、下記の点から、本薬は HDT/SCT の適応のある未治療の MM 患者に対する治療選択肢になり得ると考える。

- HDT/SCT 適応のある未治療の MM 患者に対する寛解導入療法としては、従来、ビンクリスチン硫酸塩/ドキソルビシン塩酸塩/デキサメタゾン (VAD) レジメン又は大量デキサメタゾンが標準治療として用いられてきた。しかし、海外では、最新の NCCN ガイドラインでは VAD レジメンに代わり、本薬を用いた治療レジメンが推奨されており、また European Society of Medical Oncology の MM に関する Clinical Practice Guidelines には「In randomized studies, combinations of novel agents (thalidomide or bortezomib) plus dexamethasone are superior to the classical VAD regimen (vincristine, adriamycin and high-dose dexamethasone). Triple combinations might be even more effective.」と記載されている (Ann Oncol 2010; 21: v155-7)。さらに、医師主導の海外臨床試験において、VD レジメン (J Clin Oncol 2010; 28: 4621-9)、PAD レジメン (Haematologica. 2009; 94 (Suppl 2) : Abstract 0473, ASH Annual Meeting Abstracts 2010; 116: Abstract 40) 及び VTD レジメン (Lancet 2010; 376: 2075-85) の結果が報告されている。
- 国内では、本薬の効能・効果が再発又は難治性の症例に限られているため、「多発性骨髄腫の診療指針 第 2 版」では、本薬を用いたレジメンは記載されていない。しかし、HDT/SCT の適応のある未治療の MM 患者を対象とした、VD レジメンでの寛解導入療法の医師主導臨床研究が実施中である (UMIN 試験 ID: UMIN000002285, UMIN000002442, UMIN000002611)。

機構は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように考える。

- 「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果から、本薬は、HDT/SCT 適応のない未治療の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。
- 海外の教科書及びガイドラインでは、本薬は HDT/SCT 適応のある未治療の MM 患者に対する治療薬としても記載されており、International Myeloma Working Groupにおいても、末梢性ニューロパシーに対する懸念はあるものの、本薬を含むレジメンが当該患

- 者に対する治療の一つとして推奨される旨が報告されていること（Blood 2011 117: 6063-73）を確認した。また、国内でも、当該患者に対する寛解導入療法の1レジメンである、VDレジメンでの有効性及び安全性を検討する臨床試験が実施中の状況である。しかしながら、HDT/SCT適応のある未治療のMM患者に対する本薬の奏効、幹細胞動員や生着に及ぼす影響等について評価可能な資料は今回提出されていない。
- ・ 本薬は、造血器悪性腫瘍に対するがん化学療法の知識・経験を有する医師が安全性に配慮して使用する薬剤であることから、HDT/SCT適応のない未治療のMM患者を対象に、MPレジメンと併用投与した既存の臨床試験成績に基づいて、適切に情報提供及び注意喚起するとともに、HDT/SCT適応のある未治療のMM患者に対する本薬の国内外の検討状況を的確に周知することで、適正使用は可能と考える。
 - ・ 「HDT/SCT適応の有無」の判断は、年齢や臓器障害・感染症合併の有無等にも依存しており、「HDT/SCT適応の有無」については、效能・効果としては必ずしも明確に定義できるものではないと考える。

以上の点を総合的に考慮し、本薬の效能・効果を「多発性骨髄腫」と設定し、效能・効果に関する使用上の注意の項では、「移植適応の有無等に関して、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。また、情報提供用資材等において、現時点では、HDT/SCT適応のある未治療の日本人MM患者に対する有効性及び安全性は検討中であること、本薬が幹細胞の機能に及ぼす影響は明確ではないこと等について、最新の検討状況及び検討結果を適切に周知する必要があると判断した。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の検討を行った結果、HDT/SCT適応のない未治療のMMに対する本薬の用法・用量を、「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、22、25、29、32日目に静脈内に投与した後、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本薬は最低72時間空けて投与すること。」と設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬を含むがん化学療法は、「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すること
- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること
- ・ 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していないこと
- ・ VISTA 試験及びJPN-102 試験に準じた、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容

1) 用法・用量について

VISTA試験及びJPN-102試験における本薬の用法・用量は、「6週間を1サイクルとし、1～4サイクル目は1日1回 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ を5週間（1、4、8、11、22、25、29、32日目）静脈内投与した後、10日間（33～42日目）休薬することとされ、5～9サイクル目は1日1回5週間（1、8、22、29日目）静脈内投与した後、13日間（30～42日目）休薬する。」と設定されていた。

これらの試験で設定された本薬の用法・用量は、第4サイクル（6週間1サイクル）までの内容は、既承認用法・用量の第8サイクル（3週間1サイクル）までの内容と実質的に同一である一方で、VISTA試験及びJPN-102試験における第5サイクル以降の投与方法と、既承認用法・用量の第9サイクル以降の投与方法は異なっている。

申請者は、VISTA試験の第5サイクル以降の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

未治療のMM患者を対象とした医師主導の第I/II相試験（Blood. 2006; 108: 2165-72）、及び初回承認申請時に提出した、再発・難治性のMM患者を対象とした海外第III相試験（M34101-039試験）の結果を基に、VISTA試験の第5サイクル以降の用法・用量を、本薬 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の週1回投与に設定した（機構注：後述するように、週1回投与ではない。）。ただし、VISTA試験の参考とした2試験では、第5サイクル以降（3週間1サイクルのM34101-039試験では第9サイクル以降に相当）は5週間を1サイクルと設定されていたが、VISTA試験では、MP群とMPB群との有効性及び安全性の評価時点を一致させるため、6週間を1サイクルとしたことから、各サイクルでの投与日は参考とした2試験の設定（1、8、15、22日目）とは異なり、1、8、22及び29日目に行うこととした。

機構は、本薬の用法・用量の設定について以下のように考える。

VISTA試験及びJPN-102試験成績を踏まえ、HDT/SCT適応のない未治療のMM患者に対する用法・用量を当該試験に従って設定することは可能と判断した。また、用法・用量に関する使用上の注意の項では、「本薬を含むがん化学療法は、「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すること」、「併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること」、及び「本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない」の旨を注意喚起すべきと判断した。

ただし、VISTA試験におけるMPレジメンは国内の医療現場で汎用されている用量より高い可能性があることから（「(2) 有効性について」の項参照）、VISTA試験で検討されたMPBレジメンの用法・用量については、本薬に加えて、メルファラン及びプレドニゾンの設定内容も適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬とMPレジメン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、現時点では十分なエビデンスが得られていない旨を、情報提供用資材等を用いて的確に情報提供する必要があると判断した。

2) 休薬・減量・中止基準について

申請者は、未治療のMM患者に対するMPBレジメン実施時の本薬の減量・休薬基準として、VISTA試験及びJPN-102試験の基準、並びに本薬の安全性プロファイルを踏まえ、本薬に特徴的な副作用である血液毒性、非血液毒性、末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛の発現時等に対して、それぞれ以下のように基準を設定している。

血液毒性、非血液毒性、末梢性ニューロパシー及び神経障害性疼痛発現時の投与調節基準

休薬・減量基準	投与量調節*										
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Grade4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合	回復するまで本薬を休薬する。投与を再開する場合には、本薬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 ($0.7\text{mg}/\text{m}^2$) でも再発する場合は、本薬の投与中止を考慮する。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th align="center">副作用発現時の投与量</th><th align="center">減量の目安</th></tr> <tr> <td align="center">$1.3\text{mg}/\text{m}^2$</td><td align="center">$1.0\text{mg}/\text{m}^2$</td></tr> <tr> <td align="center">$1.0\text{mg}/\text{m}^2$</td><td align="center">$0.7\text{mg}/\text{m}^2$</td></tr> <tr> <td align="center">$0.7\text{mg}/\text{m}^2$</td><td align="center">投与中止</td></tr> </table>	副作用発現時の投与量	減量の目安	$1.3\text{mg}/\text{m}^2$	$1.0\text{mg}/\text{m}^2$	$1.0\text{mg}/\text{m}^2$	$0.7\text{mg}/\text{m}^2$	$0.7\text{mg}/\text{m}^2$	投与中止		
副作用発現時の投与量	減量の目安										
$1.3\text{mg}/\text{m}^2$	$1.0\text{mg}/\text{m}^2$										
$1.0\text{mg}/\text{m}^2$	$0.7\text{mg}/\text{m}^2$										
$0.7\text{mg}/\text{m}^2$	投与中止										
本薬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	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。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th align="center">NCI-CTCAE Grade** (症状)</th><th align="center">用法・用量変更の目安</th></tr> <tr> <td align="center">疼痛又は機能消失を伴わないGrade1 (知覚異常、脱力又は反射消失)</td><td align="center">なし</td></tr> <tr> <td align="center">疼痛を伴うGrade1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 align="center">$1.3\text{mg}/\text{m}^2$の場合 $1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow$減量又は $1.0\text{mg}/\text{m}^2$の場合 $0.7\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow$減量</td></tr> <tr> <td align="center">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 align="center">回復するまで休薬。症状が回復した場合は、$0.7\text{mg}/\text{m}^2$に減量した上で週1回投与に変更</td></tr> <tr> <td align="center">Grade 4 (障害をきたす感覚性ニューロパシー又は生命を脅かす/麻痺に至る運動性ニューロパシー)</td><td align="center">投与中止</td></tr> </table>	NCI-CTCAE 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Grade1 (知覚異常、脱力又は反射消失)	なし	疼痛を伴うGrade1又はGrade 2 (日常生活に支障をきたさない程度の機能障害)	$1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の場合 $1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow$ 減量又は $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ の場合 $0.7\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow$ 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、 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ に減量した上で週1回投与に変更	Grade 4 (障害をきたす感覚性ニューロパシー又は生命を脅かす/麻痺に至る運動性ニューロパシー)	投与中止
NCI-CTCAE 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Grade1 (知覚異常、脱力又は反射消失)	なし										
疼痛を伴うGrade1又はGrade 2 (日常生活に支障をきたさない程度の機能障害)	$1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の場合 $1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow$ 減量又は $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ の場合 $0.7\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow$ 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、 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ に減量した上で週1回投与に変更										
Grade 4 (障害をきたす感覚性ニューロパシー又は生命を脅かす/麻痺に至る運動性ニューロパシー)	投与中止										
本薬開始日 (Day1) 以外の本薬投与日に血小板数が $30,000/\mu\text{L}$ 以下又は好中球数が $750/\mu\text{L}$ 以下となった場合	本薬の投与を見送る										
本薬の投与が見送られた場合 (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)	本薬の投与量を1段階減量する。 ($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$)										
Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	毒性症状が Grade1 又は投与前に回復するまで本薬の投与を見送る。その後、本薬の投与量を1段階減量 ($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$) し再開する。本薬に起因する神経障害疼痛の発現時には、「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」を参照。										

* MPとの併用療法における用量調節及び再投与について新たなサイクルを開始する前に以下を確認する。

- ・ 血小板数が $70,000/\mu\text{L}$ 以上及び好中球数が $1,000/\mu\text{L}$ 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

機構は、VISTA試験では、本薬との関連性が疑われるGrade 4の血液毒性が発現した場合の本薬の休薬及び減量基準は設定されていなかったが、JPN-102試験では本薬との関連性が疑われるGrade 3以上の非血液毒性及びGrade 4の血液毒性が高い割合で発現していたこと等を勘案し、JPN-102試験での基準を参考に、より安全性に配慮した内容を設定することは可能と考える。ただし、再発又は難治性のMM患者に対する本薬単独療法時の用量調節の目安

及びVISTA試験並びにJPN-102試験の用量調節基準とは異なる点もあることから、情報提供用資材等を用いて、医療現場への情報提供及び注意喚起を徹底する必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、今般の承認取得後に、未治療のMM患者での本薬の使用実態下の安全性等を調査する目的の製造販売後調査を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

現時点までに得られているJPN-102試験及びVISTA試験と、再発又は難治性のMM患者を対象とした国内外の試験の安全性プロファイルの結果から、再発又は難治性のMM患者とHDT/SCTの適応のない未治療のMM患者での本薬の安全性プロファイルに顕著な差異はないと考えている。また、再発又は難治性のMM患者を対象に実施中の製造販売後調査の結果からも、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えている。

しかしながら、①JPN-102試験及びVISTA試験では、再発又は難治性のMM患者同様、「肺障害」の発現割合に差異が認められており、民族差が存在する可能性は否定できないと考えること、②末梢性ニューロパシーについては、VISTA試験と比較してJPN-102試験で発現割合が高く、本薬の投与中止理由の一因となっていることを踏まえ、急性肺障害・間質性肺炎、及び末梢性ニューロパシーを重点調査項目とした特定使用成績調査を実施する。目標症例数は、国内JPN-102試験における重篤な「肺障害」の副作用発現割合3.0%[95%CI: 0.63, 8.60%]（3/99例）を踏まえ、0.63%以上の副作用を95%以上の確率で1例以上検出できる症例数として500例（今般の承認取得後の一定期間に本薬が使用された全ての未治療のMM患者）と設定し、最長54週まで副作用発現状況等を調査する。

機構は、提出された製造販売後調査計画について、以下のように考える。

実施中の製造販売後調査の最新の集計結果を確認し、「肺障害」及び末梢性ニューロパシーを含め、日本人での本薬の副作用発現状況については一定の評価がなされていると考えられ（「(3) 2) 日本人での安全性について」の項参照）、また、現在得られている臨床試験及び製造販売後調査の結果からは、未治療のMM患者を対象として新たに懸念される安全性上の事項は特段認められていないと考える。したがって、現時点で未治療のMM患者を対象とした製造販売後調査を実施する意義は乏しく、申請者の提示した未治療のMM患者を対象とした新たな調査を直ちに実施する必要はないと考える。また、提出された製造販売後調査の結果から、実施中の製造販売後調査についても、新たに未治療のMM患者を調査対象として追加して継続する必要性は低いと考える。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された評価資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第I/II相試験 (JPN-102試験)

第I相部分でいずれかの投与群で発現率が20%以上の有害事象及び第II相部分で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

JPN-102試験における20%以上の有害事象* (第I相部分)

SOC PT	0.7mg/m ²		1.0mg/m ²		1.3mg/m ²	
	例 (%) (N=6)	Grade 全 Grade Grade3 以上	例 (%) (N=6)	Grade 全 Grade Grade3 以上	例 (%) (N=6)	Grade 全 Grade Grade3 以上
有害事象発現例						
感染症および寄生虫症	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0

SOC PT	0.7mg/m ²		1.0mg/m ²		1.3mg/m ²	
	例 (%) (N=6)		例 (%) (N=6)		例 (%) (N=6)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔ヘルペス	2 (33.3)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症	6 (100)	3 (50.0)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	3 (50.0)
リンパ球減少症	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)
好中球減少症	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)
血小板減少症	6 (100)	3 (50.0)	6 (100)	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)
貧血	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	0
白血球増加症	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	5 (83.3)	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)	0
低ナトリウム血症	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
低アルブミン血症	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0
高血糖	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0
低リン酸血症	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)
高カリウム血症	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
精神障害						
不眠症	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
神経系障害						
末梢性ニューロパシー	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)	0
浮動性めまい	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
味覚異常	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
頭痛	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
錯覚	2 (33.3)	0	0	0	0	0
眼障害						
眼瞼紅斑	0	0	0	0	2 (33.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0
口腔咽頭痛	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害						
便秘	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	5 (83.3)	0
下痢	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (100)	1 (16.7)
恶心	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	6 (100)	0
口内炎	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
嘔吐	0	0	1 (16.7)	0	5 (83.3)	0
腹部不快感	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
腹部膨満	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0
そう痒症	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
紅斑	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0
多形紅斑	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
全身障害および投与局所様態						
倦怠感	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	5 (83.3)	0
発熱	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	6 (100)	0
疼痛	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
浮腫	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
悪寒	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	2 (33.3)	0
臨床検査						
CRP 増加	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
血中 ALP 増加	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
体重減少	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
AST 増加	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0

SOC PT	0.7mg/m ²		1.0mg/m ²		1.3mg/m ²	
	例 (%)	(N=6)	例 (%)	(N=6)	例 (%)	(N=6)
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
体重增加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0

MedDRA/JVer.13.0

20■年■月■日データカットオフ時点

*いずれかの投与群で 20%以上有害事象を示す

JPN-102 試験における 10%以上の有害事象（第II相部分*）

SOC PT	1.3mg/m ²	
	全 Grade	Grade3 以上
有害事象発現例	87 (100)	86 (98.9)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	15 (17.2)	0
好中球減少性感染	10 (11.5)	3 (3.4)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	86 (98.9)	65 (74.7)
リンパ球減少症	86 (98.9)	81 (93.1)
血小板減少症	86 (98.9)	48 (55.2)
好中球減少症	84 (96.6)	67 (77.0)
貧血	61 (70.1)	35 (40.2)
白血球増加症	43 (49.4)	0
血小板増加症	12 (13.8)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	50 (57.5)	7 (8.0)
低ナトリウム血症	45 (51.7)	15 (17.2)
高血糖	43 (49.4)	4 (4.6)
低カリウム血症	42 (48.3)	9 (10.3)
低リン酸血症	40 (46.0)	18 (20.7)
高カリウム血症	34 (39.1)	6 (6.9)
低カルシウム血症	34 (39.1)	2 (2.3)
低アルブミン血症	31 (35.6)	0
高クロール血症	21 (24.1)	0
低クロール血症	15 (17.2)	0
高クレアチニン血症	15 (17.2)	0
精神障害		
不眠症	23 (26.4)	0
神経系障害		
末梢性ニューロパシー	46 (52.9)	7 (8.0)
味覚異常	16 (18.4)	0
浮動性めまい	15 (17.2)	0
末梢性感觉ニューロパシー	14 (16.1)	2 (2.3)
血管障害		
低血圧	13 (14.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
低酸素症	10 (11.5)	4 (4.6)
胃腸障害		
下痢	58 (66.7)	11 (12.6)
恶心	49 (56.3)	3 (3.4)
便秘	46 (52.9)	2 (2.3)
嘔吐	36 (41.4)	2 (2.3)
口内炎	18 (20.7)	0
腹部膨満	9 (10.3)	1 (1.1)
肝胆道系障害		
肝機能異常	44 (50.6)	6 (6.9)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	58 (66.7)	5 (5.7)
皮膚乾燥	10 (11.5)	0
そう痒症	10 (11.5)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	10 (11.5)	0

背部痛	10 (11.5)	1 (1.1)
腎および尿路障害		
腎機能障害	13 (14.9)	4 (4.6)
高窒素血症	12 (13.8)	0
全身障害および投与局所様態		
倦怠感	37 (42.5)	1 (1.1)
発熱	30 (34.5)	0
疲労	23 (26.4)	2 (2.3)
浮腫	19 (21.8)	0
末梢性浮腫	11 (12.6)	0
臨床検査		
CRP 増加	57 (65.5)	1 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	50 (57.5)	1 (1.1)
体重減少	49 (56.3)	4 (4.6)
血中 ALP 増加	40 (46.0)	3 (3.4)
ALT 増加	27 (31.0)	0
AST 増加	22 (25.3)	1 (1.1)
体重増加	20 (23.0)	0
血中尿素増加	11 (12.6)	0

MedDRA/JVer.13.0

*第I相部分に登録された被験者を含む

20■年■月■日データカットオフ時点

重篤な有害事象は 0.7mg/m²群及び 1.0mg/m²群では各 2/6 例 (33.3%) に、1.3mg/m²群では 29/87 例 (33.3%) に認められた。内訳 (1.3mg/m²群のみ 2 例以上に発現) は、0.7mg/m²群では線内障及び間質性肺疾患各 1 例 (16.7%)、1.0mg/m²群では腎不全及び発熱各 1 例 (16.7%)、1.3mg/m²群では腫瘍崩壊症候群、低酸素症、下痢、腸炎及び発疹各 2 例 (2.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 0.7mg/m²群では 2/6 例 (33.3%) に、1.3mg/m²群では 34/87 例 (39.1%) に認められ、内訳 (1.3mg/m²群のみ 2 例以上に発現) は、0.7mg/m²群では間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例 (16.7%)、1.3mg/m²群では末梢性ニューロパシー 10 例 (11.5%)、末梢性感觉ニューロパシー 5 例 (5.7%)、末梢性運動ニューロパシー 3 例 (3.4%)、好中球減少症、腎機能障害及び体重減少各 2 例 (2.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第III相試験 (VISTA 試験) (安全性情報更新のためのデータベース固定: 20■年■月、生存解析のためのデータベース固定: 20■年■月)

有害事象は、MPB 群 338/340 例 (99%)、MP 群 326/337 例 (97%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は MPB 群 333/340 例 (98%)、MP 群 308/337 例 (91%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

VISTA 試験における 10%以上の有害事象*				
SOC PT	MP 群		MPB 群	
	例 (%) (N=337)	Grade 3 以上	例 (%) (N=340)	Grade 3 以上
有害事象発現例	326 (97)	268 (80)	338 (99)	309 (91)
血液およびリンパ系障害				
貧血	188 (56)	92 (27)	149 (44)	63 (19)
白血球減少症	100 (30)	68 (20)	115 (34)	80 (24)
リンパ球減少症	58 (17)	37 (11)	84 (25)	68 (20)
好中球減少症	156 (46)	128 (38)	165 (49)	137 (40)
血小板減少症	160 (47)	104 (31)	181 (53)	130 (38)
胃腸障害				
腹痛	22 (7)	1 (<1)	51 (15)	7 (2)
上腹部痛	30 (9)	0	41 (12)	1 (<1)
便秘	54 (16)	0	124 (36)	2 (1)
下痢	58 (17)	2 (1)	161 (47)	26 (8)

SOC PT	MP 群		MPB 群	
	例 (%) (N=337)	Grade3 以上	例 (%) (N=340)	Grade3 以上
全 Grade		全 Grade		
消化不良	24 (7)	0	40 (12)	0
悪心	95 (28)	1 (<1)	165 (49)	14 (4)
嘔吐	55 (16)	2 (1)	114 (34)	14 (4)
全身障害および投与局所様態				
無力症	62 (18)	9 (3)	77 (23)	21 (6)
疲労	88 (26)	7 (2)	100 (29)	25 (7)
末梢性浮腫	35 (10)	0	73 (21)	2 (1)
発熱	66 (20)	8 (2)	101 (30)	10 (3)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	27 (8)	4 (1)	44 (13)	4 (1)
帯状疱疹	14 (4)	6 (2)	47 (14)	12 (4)
鼻咽頭炎	28 (8)	0	41 (12)	1 (<1)
肺炎	36 (11)	22 (7)	57 (17)	30 (9)
代謝および栄養障害				
食欲不振	36 (11)	4 (1)	77 (23)	10 (3)
低カリウム血症	28 (8)	10 (3)	46 (14)	22 (6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	52 (15)	3 (1)	36 (11)	4 (1)
背部痛	65 (19)	12 (4)	58 (17)	11 (3)
骨痛	37 (11)	7 (2)	38 (11)	8 (2)
四肢痛	34 (10)	4 (1)	48 (14)	7 (2)
神経系障害				
浮動性めまい	38 (11)	1 (<1)	57 (17)	7 (2)
頭痛	35 (10)	4 (1)	49 (14)	2 (1)
神経痛	5 (1)	1 (<1)	121 (36)	30 (9)
錯覚	17 (5)	0	45 (13)	6 (2)
末梢性感覺ニューロパシー	16 (5)	0	151 (44)	44 (13)
精神障害				
不眠症	44 (13)	0	71 (21)	1 (<1)
腎および尿路障害				
腎機能障害	47 (14)	9 (3)	33 (10)	4 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	49 (15)	2 (1)	72 (21)	0
呼吸困難	46 (14)	9 (3)	51 (15)	13 (4)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	19 (6)	0	36 (11)	3 (1)
発疹	25 (7)	1 (<1)	66 (19)	2 (1)
血管障害				
高血圧	26 (8)	3 (1)	46 (14)	10 (3)
低血圧	10 (3)	4 (1)	41 (12)	7 (2)

MedDRA/JV10.0

20■年■月■日データベース固定時点

*いずれかの投与群で 10%以上の有害事象を示す

重篤な有害事象は MPB 群 158/340 例 (46%)、MP 群 122/337 例 (36%) に認められた。MPB 群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象の内訳は、肺炎 38 例 (11%)、下痢 18 例 (5%)、血小板減少症及び脱水各 13 例 (4%)、嘔吐及び発熱各 12 例 (4%)、悪心 9 例 (3%)、貧血及び呼吸困難各 7 例 (2%)、心房細動、腹痛、肝機能異常、帯状疱疹、尿路感染、低ナトリウム血症及び低血圧各 6 例 (2%)、敗血症性ショック及び低カリウム血症各 5 例 (1%)、無力症、骨痛、神経痛、急性腎不全、肺水腫及び深部静脈血栓症各 4 例 (1%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症、心不全、うっ血性心不全、胃腸出血、イレウス、麻痺性イレウス、膵炎、疲労、気管支炎、背部痛、末梢性感覺ニューロパシー、腎機能障害、肺塞栓症及び呼吸不全各 3 例 (1%) であった。一方、MP 群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 24 例 (7%)、発熱 11 例 (3%)、貧血、血小板減少症及び腎機能障害各 8 例 (2%)、発熱性好中球減少症及び敗血症各 7 例 (2%)、呼吸困難 6 例 (2%)、うっ血性心不全及び気管支炎各 5 例 (1%)、好中球減少症、心房細動及び気道感染各 4 例 (1%)、心筋梗塞、胃腸出血、疲労、多臓器不全、気管支肺炎、敗血症性ショック、背部痛、腎不

全、急性腎不全、急性肺水腫及び肺塞栓症各 3 例 (1%) であった。このうち 86/337 例 (26%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。その内訳は肺炎 14 例 (4%)、発熱 8 例 (2%)、貧血及び発熱性好中球減少症各 7 例 (2%)、血小板減少症及び腎機能障害各 5 例 (1%)、敗血症 4 例 (1%)、好中球減少症、気道感染、気管支肺炎各 3 例 (1%)、呼吸困難、胃腸出血、疲労、腎不全、急性腎不全及び急性肺水腫各 2 例 (1%)、うつ血性心不全、心房細動、心筋梗塞、多臓器不全、敗血症性ショック各 1 例 (<1%) であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は MPB 群 115/340 例 (34%)、MP 群 55/337 例 (16%) に認められた。MPB 群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、末梢性感覺ニューロパシー 41 例 (12%)、神經痛 30 例 (9%)、血小板減少症 14 例 (4%)、疲労 7 例 (2%)、錯覚 6 例 (2%)、肺炎及び末梢性運動ニューロパシー各 4 例 (1%)、全身健康状態低下、感覺鈍麻及びうつ病各 3 例 (1%) であった。このうち末梢性感覺ニューロパシー 41 例 (12%)、神經痛 30 例 (9%)、血小板減少症 14 例 (4%)、疲労 7 例 (2%)、錯覚 6 例 (2%)、末梢性運動ニューロパシー 4 例 (1%)、感覺鈍麻 3 例 (1%)、肺炎、全身健康状態低下及びうつ病各 1 例 (<1%) は治験薬との関連が否定されなかった。一方、MP 群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は血小板減少症 22 例 (7%)、貧血及び好中球減少症各 7 例 (2%)、腎機能障害 5 例 (1%) であった。このうち血小板減少症 20 例 (6%)、貧血及び好中球減少症各 6 例 (2%)、腎機能障害 4 例 (1%) は治験薬との関連が否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかつたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかつたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の「多発性骨髄腫」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は未治療の多発性骨髄腫に対する新たな治療選択肢の一つとして臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 23 年 8 月 12 日

I. 申請品目

[販売名]	ベルケイド注射用 3mg
[一般名]	ボルテゾミブ
[申請者名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

機構は、大量化学療法・造血幹細胞移植（以下、「HDT/SCT」）の適応とならない未治療の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3002 試験、以下、「VISTA 試験」）における本薬の有効性については、主要評価項目である無増悪期間（以下、「TTP」）の結果に加えて、全生存期間（以下、「OS」）の結果も重要視し、総合的に評価した。その結果、TTP について、MP レジメン群（MP 群）に対する本薬併用レジメン群（MPB 群）の優越性が検証され、OS においても本薬の有効性を支持する結果であったことから、未治療の MM に対する本薬の有効性は認められると判断した。

なお、本邦の一般臨床で汎用されている MP レジメンの用量は、VISTA 試験で設定された用量より低い場合もあるが、審査報告（1）「（2）1）VISTA 試験の対照群の設定について」の項に記載した理由から、当該差異は本邦における本薬の薬効評価において特段問題はないと判断した。

また、国内第 I / II 相試験（JNJ-26866138-JPN-MM-102 試験、以下、「JPN-102 試験」）の結果から、未治療の日本人 MM 患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の効果予測因子について、引き続き探求すべきと考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、未治療の MM に対する本薬の有効性は示されていると判断した。また、①VISTA 試験の投与開始早期（ランダム化後 150 日）には MP 群に比べて MPB 群の死亡割合が高かったこと、及び当該期間中の死亡例の内訳について、情報提供用資材等を用いて適切に情報提供すること、②本薬の効果予測因子に関して、公表論文等の情報収集を含めて引き続き検討し、適切に情報提供することを指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（2）安全性について

機構は、有害事象のプロファイルの検討から、本薬と MP レジメンとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤に特徴的な事象の範囲内であり、本薬が単独投与された再発又は難治性の MM 患者において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群、横紋筋融解症、「平成 18 年 8 月 10 日付審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照）の発現には、HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者に対しても同様に注意すべきであると判断した。ただ

し、既承認の再発又は難治性の MM 患者に対する使用時と同様に、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を始めとした適切な対応がなされるのであれば、本薬と MP レジメンとの併用投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 帯状疱疹は予防しない場合には、通常、高頻度に帯状疱疹の発現がみられ、また、NCCN ガイドライン（v1.2011）においても、本薬使用時の水痘帶状疱疹ウイルス（VZV）予防について記載（should be considered）されていることから、本薬投与時には免疫不全に起因した重篤な感染症の合併にも注意喚起が望まれる。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、帯状疱疹を含む感染症の発現状況等について、以下の点を確認した。

VISTA試験（20■年■月■日データベース固定時点）では、帯状疱疹は、MP群で14/337例（4%）、MPB群で47/340例（14%）に発現しており、このうちgrade 3以上はそれぞれ6/337例（2%）、12/340例（4%）、重篤例は2/337例（0.6%）、6/340例（2%）であった。また、播種性帯状疱疹はMPB群のみに1/340例（0.3%）認められており、当該事象はgrade 3かつ重篤と判断され、本薬との因果関係は否定されていない。なお、MPB群では、投与期間中の帯状疱疹の再燃予防を目的として、アシクロビル（400mg、1日3回経口投与）、ファムシクロビル（125mg、1日2回経口投与）又はバラシクロビル（500mg、1日2回経口投与）が併用可能とされていた。

また、JPN-102試験（20■年■月■日データカットオフ時点）の1.3mg/m²投与群では、帯状疱疹及び播種性帯状疱疹がそれぞれ6/87例（6.9%）（grade 3 1例、grade 2 5例）及び1/87例（1.1%）（grade 3）に認められており、当該試験でも、日常診療下で使用されている抗ウイルス剤の予防投与は許容されていた。

さらに、本邦での製造販売後（初回承認取得時から2011年4月25日まで）における特定使用成績調査及び自発報告では、器官別大分類の感染症及び寄生虫症に分類された事象は490例612件認められており、このうち、帯状疱疹は182件（重篤26件）、播種性帯状疱疹は5件（重篤1件）報告されている。

また、機構は、現時点における本薬投与による感染症の発現リスクとその対応等について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

感染症関連事象のうち、帯状疱疹を本薬の特定されたリスクと判断しており、注意喚起が必要な事象であると考える。帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の予防投与の必要性については、医療従事者向けの情報提供用資材等を用いた情報提供及び注意喚起を引き続き行うとともに、新たな知見が得られた場合、必要に応じて更に情報提供等を行う予定である。

また、憩室炎、B型肝炎の再燃、進行性多巣性白質脳症は、製造販売後も継続して注目していく事象であると判断している。B型肝炎については、製造販売後に本邦では3件、海外では17件報告されており、B型肝炎の再活性化が認められた症例も認められていることを踏まえ、肝炎ウイルスキャリアーの患者に対して、情報提供用資材において「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（肝臓 2009; 50: 38-42）に従い、本薬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する」旨を追記し、注意喚起する予定である。

さらに、結核については、製造販売後に本邦では報告されていないが、海外では1件報告されていることを踏まえ、情報提供用資材を用いて当該症例について情報提供し、今後得られる新たな知見に基づいて、注意喚起の必要性を検討する予定である。

機構は、VISTA 試験において帯状疱疹の発現が MP 群に比べて MPB 群で高い傾向であったこと等、臨床試験及び製造販売後調査における感染症の発現リスクやその管理方法について、情報提供用資材等を用いて適切に情報提供及び注意喚起するとともに、今般の承認取得後も公表論文等を含めた情報収集を引き続き行う必要があると判断した。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、①MP 群及び MPB 群での有害事象発現状況、②臨床試験における感染症の管理方法、③外国人患者と比較した日本人患者における本薬の安全性について、情報提供用資材等を用いて適切に情報提供・注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項での検討結果、及び HDT/SCT の適応となる未治療の MM 患者に対する本薬の奏効、幹細胞動員や生着に及ぼす影響等について評価可能な資料は提出されていないことから、今般の承認申請においては、HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者が、本薬の投与が推奨される対象であると判断した。

しかしながら、機構は、①本薬は、造血器悪性腫瘍に対する化学療法の知識・経験を有する医師が安全性に配慮して使用する薬剤であること、②HDT/SCT 適応の有無の判断は、年齢、臓器障害・感染症合併の有無等にも依存しており、HDT/SCT 適応の有無を効能・効果として表記する場合でも、必ずしも投与対象を明確に定義できないこと等も考慮し、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、「臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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」の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

なお、添付文書の「臨床成績」の項では、未治療の MM のうち本薬の投与が推奨される集団は、HDT/SCT の適応とならない患者であることが明確となるように、VISTA 試験で対象とされた患者について明記して情報提供するとともに、情報提供用資材等において、①現時点では、HDT/SCT の適応となる未治療の日本人 MM 患者に対する有効性及び安全性は検討段階であること、②本薬が幹細胞の機能に及ぼす影響は明確ではないことについて、最新の検討状況及び検討結果を適切に周知する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本薬の効能・効果は既承認内容（再発又は難治性的多発性骨髄腫）と併せて、「多発性骨髄腫」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、上記の内容を新たに注意喚起すべきと判断した。また、当該効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意と併せ、臨床成績の項及び情報提供用資材等では、現在得られている試験成績の内容や検討状況について、上記の点を考慮して的確に情報提供及び注意喚起するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、提示された VISTA 試験及び JPN-102 試験の結果から、HDT/SCT の適応とならない未治療の MM 患者に対して、当該試験の設定に準じて用法・用量を設定することは可能と判断した。また、提出された資料からは、①当該患者に対して、本薬は単独での使用や MP 以外のレジメンとの併用は推奨できないと考えること、②本薬は造血器悪性腫瘍に対する化学療法の知識・経験を有する医師が使用する薬剤であり、情報提供用資材等を用いて現時点で推奨される併用レジメンを的確に周知することによって適正使用は可能と考えられることから、用法・用量では、「他の抗悪性腫瘍剤との併用」で使用することを明記し、「MP レジメンとの併用」については添付文書では「臨床成績」の項で情報提供することが

適切であると判断した。以上より、用法・用量を以下のように設定し、用法・用量に関する使用上の注意の項において、以下の内容を設定することが適当であると判断した。

【用法・用量】：

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、22、25、29、32日目に静脈内投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本薬は最低72時間空けて投与すること。

【用法・用量に関する使用上の注意】：（追加箇所のみ）

- ・ 本薬を含むがん化学療法は、「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すること
- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること
- ・ 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していないこと
- ・ VISTA 試験及びJPN-102 試験に準じた、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 再発又は難治性のMMに対しては、初回承認申請時の資料に基づき、「国内においては、他の抗悪性腫瘍薬と併用した場合の安全性は確立していないので、単剤で使用する」旨が注意喚起されている。一方、今般の承認取得後には、未治療のMMに対して、「本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない」旨が注意喚起されることから、再発又は難治性のMMに対する既存の注意喚起内容も含めて記載方法等を検討し、分かり易く情報提供・注意喚起する必要がある。
- ・ 情報提供用資材では、「MP以外のレジメンとの併用に関して、現時点では長期的な有用性や日本人患者での安全性は確立していないこと」等、現時点での最新情報に留意する旨を注意喚起する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、再発又は難治性のMM患者に対して注意喚起されている、他の抗悪性腫瘍薬との併用時及び8サイクル超の投与時の安全性、投与経験等について、当該患者を対象とした製造販売後調査の結果に基づいて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査（安全性解析対象症例1010例）では、77/1010例（7.62%）で他の抗悪性腫瘍剤が併用されており、主な併用薬剤は、デキサメタゾン60/1010例（5.94%）、サリドマイド21/1010例（2.08%）、メルファラン14/1010例（1.39%）、シクロホスファミド7/1010例（0.69%）（重複例あり）であった。副作用発現割合は、他の抗悪性腫瘍剤との併用患者では76/77例（98.7%）、非併用患者では890/933例（95.4%）であった。

また、製販後調査におけるサイクル1～8及びサイクル9以降での副作用発現割合は、それぞれ97.3%（983/1010例）及び58.3%（70/120例）であり、サイクル1～8に比べてサイクル9以降での発現割合が1%以上高い事象は、疾患進行（それぞれ18.3%、35.0%、以下同順）、浮動性めまい（1.1%、3.3%）及び背部痛（1.7%、3.3%）であった。

以上より、再発又は難治性の日本人MM患者において、他の抗悪性腫瘍薬との併用時及び8サイクル超の投与時に新たな安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、製造販売後調査の結果から、他の抗悪性腫瘍薬との併用時、及び8サイクル超

の投与時については、再発又は難治性の日本人 MM 患者においても一定の情報が得られていると判断した。

機構は、用法・用量は上記のとおり設定し、以下の用法・用量に関連する使用上の注意の内容を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- ・ 本薬を含むがん化学療法は、「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すること
- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること
- ・ 未治療例の場合、本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していないこと
- ・ VISTA 試験及び JPN-102 試験に準じた、有害事象が発現した場合の休薬・減量・中止基準に関する内容

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)「(6) 製造販売後の検討事項について」の項に記載したとおり、現時点では、未治療の MM 患者を対象として新たに懸念される安全性上の事項は特段認められていないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 今後は他の抗悪性腫瘍剤との併用療法での使用が主体となることから、重大な合併症や感染症に関する報告が収集され解析されることが重要である。
- ・ 現時点では新たな調査を直ちに実施する必要はないとの判断は支持できる。しかし、海外では MP 以外のレジメンと併用した場合の知見が得られていることから、今後、本薬が MP 以外のレジメンとの併用が検討されると考えられる。MP 以外のレジメンとの併用時に未知の有害事象が認められた場合等、必要に応じて情報収集及び注意喚起が可能な体制を検討しておくべきであると考える。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、製造販売後調査等について以下のように考える。

未治療の MM 患者を対象として新たに懸念される安全性上の事項は特段認められていないと考えるもの、当該患者に対して MP 以外のレジメンと併用される可能性があるとの専門委員の指摘も踏まえると、MP 以外のレジメンとの併用例における情報収集も可能な調査計画とすることで、未治療の MM 患者に対する使用実態下での本薬の安全性情報を収集可能と考え、そのような製造販売後調査を実施することには、一定の意義は認められるものと判断した。また、①当該調査結果等から新たな安全性上の懸念が示唆された場合には、更なる安全性情報の収集を目的とした製造販売後調査又は臨床試験の立案や安全対策を検討すること、②現存の試験成績から推奨される併用レジメンについては、情報提供用資材等を用いて的確に周知し、適正使用を推進することを指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) 薬物相互作用について

申請者は、申請後に下記の薬物相互作用試験成績を追加提出し、当該試験結果から本薬と CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用が生じる可能性がある、と説明している。

1) 海外第 I 相試験（26866138-CAN-1006 試験<2007 年 8 月～2010 年 5 月>）

非ホジキンリンパ腫又は MM 患者 61 例 (PK 解析対象は 25 例) を対象に、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン又はデキサメタゾン併用時の本薬の PK 及び PD が検討された。被験者は、本薬単独投与、リファンピシン併用又はデキサメタゾン併用の 3 群に分けられ、いずれの群でも本薬 1.3mg/m² を 1 日 1 回 1, 4, 8 及び 11 日目に静脈内投与後、10 日間休

薬する3週間を1サイクルとして、3サイクル繰り返された。リファンピシン併用群ではリファンピシン600mgがサイクル3の4~10日目に経口投与され、デキサメタゾン併用群ではデキサメタゾン40mgがサイクル3の1~4日目及び9~12日目に経口投与された。血漿中本薬濃度はサイクル2及び3の11日目に測定された（下表）。

リファンピシン併用時は非併用時に比べて C_{max} が約23%、 AUC_{0-72} が約45%低下した。一方、デキサメタゾン併用時は非併用時に比べて C_{max} が約20%低下したもの、 AUC_{0-72} は同程度であった。

本薬のPKパラメータ

		N	t_{max} (h) *	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng·h/mL)
本薬単独	サイクル2	12	0.08	123±50.1	218±56.7
	サイクル3	12	0.08	143±28.6	215±58.4
	幾何平均比** (%) [90%CI]	—	—	128.4 [94.7, 173.9]	98.6 [92.1, 105.5]
リファンピシン併用	非併用	6	0.08	118±15.1	223±57.9
	併用	6	0.08	93.0±12.3	123±34.2
	幾何平均比*** (%) [90%CI]	—	—	77.2 [64.1, 93.0]	55.1 [48.1, 63.1]
デキサメタゾン併用	非併用	7	0.08	140±52.6	179±60.7
	併用	7	0.08	119±53.4	170±64.5
	幾何平均比*** (%) [90%CI]	—	—	79.7 [54.2, 117.3]	93.0 [82.3, 105.2]

平均値±標準偏差、*：中央値、**：サイクル3/サイクル2、***：併用/非併用

20Sプロテアソーム活性阻害率は、リファンピシン投与後24時間まではリファンピシン非併用時より低下したもの、それ以降の阻害率は同程度であり、 E_{max} 及びAUE(area under the effect-time curve)は非併用時と同程度であった。また、20Sプロテアソーム活性阻害率にデキサメタゾン併用の影響は認められなかった。

機構は、26866138-CAN-1006試験の結果、本薬とCYP3A4誘導剤との薬物相互作用が示されたことから、添付文書等の資材を用いて、当該試験成績に基づいた情報提供及び注意喚起を行う必要があると判断した。

薬物動態学的相互作用に関しては、MPレジメン併用時及び非併用時の本薬のPKについても、情報提供用資材等を用いて適切に情報提供するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
32	下5	呼吸不全各3例(1%)であった。一方、MP群で3例以上に認められた	呼吸不全各3例(1%)であった。このうち118/340例(35%)は治験薬との因果関係が否定されなかった。その内訳は肺炎25例(7%)、下痢16例(5%)、血小板減少症12例(4%)、嘔吐10例(3%)、脱水及び発熱各9例(3%)、悪心及び貧血各7例(2%)、呼吸困難、腹痛及び帯状疱疹各6例(2%)、肝機能異常及び低ナトリウム血症各5例(1%)、心房細動、低カリウム血症及び神経痛各4例(1%)、低血圧、敗血症性ショック、無力症、急性腎不全、深部静脈血栓症、発熱性好中球減少症、

		好中球減少症、うつ血性心不全、麻痺性イレウス、疲労、末梢性感覺ニューロバシー及び呼吸不全各 3 例 (1%)、尿路感染、骨痛、胃腸出血、イレウス、肺炎、気管支炎及び腎機能障害各 2 例 (1%)、肺水腫、心不全及び肺塞栓症各 1 例 (<1%) であった。一方、MP 群で 3 例以上に認められた
--	--	--

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。再審査期間については、本申請は希少疾病用医薬品に該当するものの、多発性骨髓腫という疾患内の効能・効果の拡大であることから、本薬の再審査期間は平成 28 年 10 月 19 日（残余期間）と設定することが適切と判断する。

- [効能・効果] 再発又は難治性の多発性骨髓腫
(取消線部削除)
- [用法・用量]
1. 未治療の多発性骨髓腫
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、22、25、29、32 日目に静脈内投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 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。
 2. 再発又は難治性の多発性骨髓腫
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。
(下線部追加)

[警 告] (変更なし)

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] (変更なし)

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

[効能・効果に関する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

「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。

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・用量に関する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

1. 本剤を含むがん化学療法は、「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すること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 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。
4. 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〕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）」の項を参考のこと。
5. 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。
6. 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（0.7mg/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
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²

0.7mg/m ²	投与中止
<small>*NCI-CTCAE v 4.03.0</small>	

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 <small>(症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常知覚異常、脱力又は反射消失)</small>	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 <small>(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日常生活に支障をきたさない程度の機能障害)</small>	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 <small>(高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限日常生活に支障をきたす機能障害)</small>	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 <small>(生命を脅かす; 緊急処置を要する障害をきたす感覚性ニューロパシー又は生命を脅かす/麻痺に至る運動性ニューロパシー=)</small>	投与中止

*NCI-CTCAE v4.03.0

- 54. 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。
- 55. 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。