

審議結果報告書

平成 24 年 11 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベルケイド注射用3mg
[一 般 名] ボルテゾミブ
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成24年1月31日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することされた。

なお、再審査期間は 6 年とされた。

審査報告書

平成 24 年 11 月 8 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 24 年 1 月 31 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 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 24 年 11 月 8 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 24 年 1 月 31 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤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判断する。なお、注射部位反応等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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] 多発性骨髄腫
(変更なし)

[用法・用量] 1.未治療の多発性骨髄腫
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 日目に静脈内投与又は皮下投与し、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 日目に静脈内投与又は皮下投与し、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。
(下線部追加)

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）静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。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）静脈内投与又は皮下投与した後、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・変更)

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 24 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 24 年 1 月 31 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]	多発性骨髄腫
[申請時用法・用量]	1. 未治療の多発性骨髄腫 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 日目に静脈内投与又は皮下投与し、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 日目に静脈内投与又は皮下投与し、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。 (下線部追加)
	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) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12～21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 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) 静脈内投与又は皮下投与した後、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・変更)

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。

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) 本剤の概要

ボルテゾミブは、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。ボルテゾミブは、ユビキチン-プロテアソーム系の 26S プロテアソームのキモトリ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- κ B の活性化の抑制等を介して腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

ボルテゾミブを有効成分とするベルケイド注射用 3mg (以下、「本剤」) は、平成 18 年 10 月 20 日に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認されて、平成 23 年 9 月 16 日には、これを「多発性骨髄腫」とする承認事項一部変更承認がなされている。

(2) 開発の経緯等

本剤の皮下投与に関する開発は、①静脈内投与時に用いる末梢カテーテル及び中心静脈カテーテルによる感染症、血栓症等の合併症のリスクを軽減すること、②度重なる静脈内投与の化学療法による血管損傷のために血管確保が困難な患者に対して、より適切な治療機会を提供すること等を目的として進められた。

海外では、前治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象に、本剤の静脈内投与時の有効性に対する皮下投与時の非劣性を確認することを目的とした第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3021試験、以下、「MMY-3021試験」）が2008年7月から実施された。

当該試験成績を基に2011年3月に欧米において本剤の皮下投与に関する承認申請が行われ、米国では2012年1月に承認され、またEUでは審査中である。なお、2012年7月時点で4カ国において、本剤の皮下投与の用法が承認されている。

今般、本邦においても、MMY-3021試験成績を基に皮下投与を新投与経路として追加する承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

機構は、多発性骨髄腫（以下、「MM」）に対するボルテゾミブの効力を裏付ける試験成績については、初回承認申請時（2005年10月12日付）に提出されており、当該資料より有効成分であるボルテゾミブのMMに対する薬効は期待できるものとする。

なお、本申請では、薬理試験成績として、カニクイザルを用いてボルテゾミブのプロテアソーム阻害能を検討した試験成績が提出されたが、当該成績については薬物動態試験成績の概要（「(ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収」）の項に記載する。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、カニクイザルにおけるボルテゾミブ皮下投与時の吸収に関する薬物動態（PK）試験成績が新たに提出された。なお、申請者は、ボルテゾミブは皮下からほぼ完全に吸収されたこと、吸収後の体内動態は投与経路に依存しないと考えられること、並びにボルテゾミブ静脈内投与時の分布、代謝及び排泄に関する試験成績を初回承認申請時に提出済みであることから、本申請では、ボルテゾミブ皮下投与時の分布、代謝及び排泄に関する資料は提出しなかった、と説明している。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性カニクイザルにボルテゾミブ 0.1mg/kg (1.2mg/m²、投与濃度：1mg/mL) を単回皮下投与及び静脈内投与し、血漿中ボルテゾミブ濃度が検討された（下表）。静脈内投与では初回採血時点である投与後 0.1 時間に C_{max} を示したのに対して、皮下投与では投与後 0.4 時間に C_{max} に到達し、また、C_{max} は静脈内投与時に比べて皮下投与時で低かった。血漿中濃度が 2ng/mL 以下に低下した投与後 4 時間以降の濃度推移は両投与経路で同様であった。なお、AUC_{72h} が静脈内投与時に比べて皮下投与時で高値を示した点について、静脈内投与直後の血漿中濃度の低下は非常に速やかであるため、C₀（投与直後の血漿中ボルテゾミブ濃度（外挿値））を正確に推定するには初回採血時間がやや遅く、C₀ を過小評価した結果、静脈内投与時の AUC_{72h} が低く見積られた可能性が考えられるが明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

ボルテゾミブ 0.1mg/kg を単回皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータ

投与経路	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{72h} (ng·h/mL)
皮下	0.4±0.1	35.2±9.13	85.9±26.4
静脈内	0.1±0.0	57.4±19.7	53.1±26.4

算術平均±標準偏差、n=4

また、本試験では、キモトリプシン様活性を指標としてボルテゾミブの血液中 20S プロテアソーム活性に対する阻害作用が検討された。その結果、阻害率（投与前値からの低下率）は、静脈内投与では投与後 0.5 時間、皮下投与では投与後 1 時間に最大値を示した。最大阻害率（算術平均）は皮下投与及び静脈内投与でそれぞれ 78.7 及び 80.4%であり、両投与経路で同様であった、と申請者は説明している。

2) 反復投与

i) 2 週間反復投与

雄性カニクイザルにボルテゾミブ 0.1mg/kg（投与濃度：1mg/mL）を 1、4、8 及び 11 日目に反復皮下投与及び静脈内投与し、血漿中ボルテゾミブ濃度が検討された（下表）。 AUC_{72h} （算術平均）に基づく累積比（4 回目投与時の AUC_{72h} / 初回投与時の AUC_{72h} ）は、皮下投与時及び静脈内投与時でそれぞれ 1.7 及び 2.2 であり、投与経路による明らかな差異は認められなかった。なお、単回投与試験と異なり、 $C_{\max}$ が皮下投与時に比べて静脈内投与時により低値を示した点について、本試験の初回採血時間は 0.25 時間であり、単回投与試験の 0.12 時間より遅かったことに起因する、と申請者は説明している。

ボルテゾミブ 0.1mg/kg を反復皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータ

投与経路	投与回数（投与日）	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{72h} (ng·h/mL)
皮下	1 回目（1 日目）	0.3±0.1	49.5±8.91	64.2±9.33
	4 回目（11 日目）	0.4±0.1	51.7±6.10	107±29.4
静脈内	1 回目（1 日目）	0.3±0.0	23.5±1.54	35.5±17.9
	4 回目（11 日目）	0.3±0.0	28.2±2.60	76.6±14.3

算術平均±標準偏差、n=4

また、本試験では、ボルテゾミブの血液中 20S プロテアソーム活性に対する阻害率（初回投与前値からの低下率）が検討された。その結果、皮下投与及び静脈内投与での最大阻害率（算術平均）は、初回投与時ではそれぞれ 73.9 及び 73.3%、4 回目投与時ではそれぞれ 83.5 及び 88.5%であり、投与回数にかかわらず両投与経路で同様であった、と申請者は説明している。

ii) 12 週間反復投与

雌雄カニクイザルに、①ボルテゾミブ 0.075 及び 0.1mg/kg（それぞれ 0.9mg/m² 及び 1.2mg/m²、投与濃度：いずれも 3.5mg/mL）を 12 週間反復皮下投与（3 週間で 1 サイクルとして、各サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に投与し、これを 4 サイクル繰り返す）、②ボルテゾミブ 0.1mg/kg（投与濃度：1.0mg/mL）を 12 週間反復静脈内投与（投与スケジュールは①と同一）、並びに③ボルテゾミブ 0.166mg/kg（2.0mg/m²、投与濃度：3.5mg/mL）を週 1 回、12 週間反復皮下投与し、血液中及び血漿中のボルテゾミブ濃度が検討された（下表）。なお、本試験において PK の性差は認められなかったことから、雌雄の結果を併合して評価された。

ボルテゾミブを反復皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータ

測定 試料	投与経路	用量* ¹ (mg/kg)	投与回数* ²	t _{max} * ³ (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{72h} (ng・h/mL)
血液	皮下	0.075	1 回目	0.117 (0.117, 0.250)	108±11.8	3,716±393
			16 回目	0.192 (0.117, 0.250)	184±19.4	6,526±1,114
		0.1	1 回目	0.117 (0.117, 0.250) * ⁴	139±14.9* ⁴	4,566±380* ⁴
			16 回目	0.250 (0.117, 0.250)	188±16.4	5,921±814
		0.166	1 回目	0.117 (0.117, 0.250) * ⁴	215±31.1* ⁴	5,857±591* ⁴
			12 回目	0.250 (0.250, 0.283) * ⁴	230±76.4* ⁴	6,175±613* ⁵
	静脈内	0.1	1 回目	0.184 (0.117, 0.250)	227±83.9	4,943±312
			16 回目	0.117 (0.117, 0.417)	215±58.1	6,225±616
血漿	皮下	0.075	1 回目	0.117 (0.117, 0.117)	61.1±10.3	36.7±8.44* ⁵
			16 回目	0.117 (0.100, 0.250)	70.1±11.6	122±10.9
		0.1	1 回目	0.117 (0.117, 0.117) * ⁴	86.2±20.5* ⁴	77.5±42.2* ⁵
			16 回目	0.117 (0.117, 0.250)	113±18.6	211±82.4
		0.166	1 回目	0.117 (0.117, 0.250) * ⁴	144±48.2* ⁴	160±16.6* ⁶
			12 回目	0.250 (0.117, 0.283)	158±110* ⁴	229±157* ⁵
	静脈内	0.1	1 回目	0.250 (0.117, 0.250)	149±114	131±40.2* ⁴
			16 回目	0.117 (0.117, 0.117)	124±73.4	141±30.2

算術平均±標準偏差、n=6（雌雄の結果を併合）、*¹：ボルテゾミブ 0.075 及び 0.1mg/kg の皮下投与、並びに 0.1mg/kg の静脈内投与では、12 週間反復投与（3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に投与し、これを 4 サイクル繰り返す）、ボルテゾミブ 0.166mg/kg の皮下投与では、週 1 回、12 週間反復投与、*²：ボルテゾミブ 0.075 及び 0.1mg/kg の皮下投与、並びに 0.1mg/kg の静脈内投与では、1 回目は 1 サイクルの 1 日目、16 回目は 4 サイクルの 11 日目、*³：中央値（範囲）、*⁴：n=5、*⁵：n=4、*⁶：n=3

申請者は、血液中ボルテゾミブ濃度の結果に基づき、以下のように説明している。

- ・ボルテゾミブは血球移行性を示すため、皮下投与及び静脈内投与のいずれの投与経路においても血液中ボルテゾミブ濃度は血漿中濃度より高値で推移し、また、C_{max} 以降の濃度低下は血漿中濃度推移に比べて緩やかであった。
- ・ボルテゾミブ 0.1mg/kg を反復投与したとき、皮下投与では投与後 0.117～0.250 時間に、静脈内投与では 0.117～0.184 時間に C_{max} を示した。C_{max} は静脈内投与で高値を示したものの、C_{max} 以降の両投与経路の濃度推移は概ね同様であった。また、16 回目投与時の累積比は、皮下投与時及び静脈内投与時でそれぞれ 1.30 及び 1.26 であり、両投与経路で同程度であった。
- ・AUC_{72h}（算術平均）より算出したボルテゾミブ 0.1mg/kg 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、初回及び 16 回目投与でそれぞれ 92.4 及び 95.1%であり、ボルテゾミブは皮下からほぼ完全に吸収されると考えられた。
- ・初回皮下投与時の AUC_{72h} は概ね用量に比例して上昇し、これは静脈内投与時（「ベルケイド注射用 3mg 初回承認申請時資料概要」参照）と同様の傾向であった。

また、本試験では、ボルテゾミブの血液中 20S プロテアソーム活性に対する阻害率（各投与前値からの低下率）が検討された。その結果、初回皮下投与時の最大阻害率（算術平均）はボルテゾミブ 0.075、0.1 及び 0.166mg/kg 投与でそれぞれ 63、74 及び 78%、AUE_{72h}（投与後 0～72 時間の 20S プロテアソーム阻害率－時間曲線下面積）（算術平均）はそれぞれ 585、926 及び 931%・h、16 回目皮下投与時の最大阻害率はボルテゾミブ 0.075 及び 0.1mg/kg 投与でそれぞれ 67 及び 72%、AUE_{72h} はそれぞれ 1,111 及び 1,586%・h であり、皮下投与時の最大阻害率及び AUE_{72h} は投与回数にかかわらず、用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。また、ボルテゾミブ 0.1mg/kg 皮下投与時の最大阻害率及び AUE_{72h} は、初回及び 16 回目投与時のいずれにおいても静脈内投与時と同程度であり、AUE_{72h} はいずれの投与経路においても反復投与により上昇する傾向を示した、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料からボルテゾミブ皮下投与時の吸収に関する申請者の考察は受け入れ可能と考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請では、皮下投与時の毒性プロファイルの変化の有無に着目した試験として、カンクイザルにおける反復投与毒性試験、及びウサギにおける局所刺激性試験成績が新たに提出された。

（1）単回投与毒性試験

実施されていない。

（2）反復投与毒性試験

12 週間（4 サイクル）反復皮下及び静脈内投与毒性試験では、雌雄各 1 群 3 例のカンクイザルにボルテゾミブ 0、0.075、0.1 及び 0.166mg/kg（それぞれ 0、0.9、1.2 及び 2.0mg/m²）が皮下投与、0.1mg/kg が静脈内投与された。0.166mg/kg 投与群では週 1 回投与の 12 週間反復投与、他の投与群では週 2 回、2 週間投与後 1 週間休薬を 1 サイクルとし、これが 4 サイクル繰り返された。皮下投与では動物の背部 4 カ所に交替に投与し、静脈内投与では左右後肢に交互に投与した。ボルテゾミブの投与濃度は皮下投与では 3.5mg/mL、静脈内投与では 1.0mg/mL であった。

0.166mg/kg 投与群において雌雄各 1 例の死亡が認められた。皮下投与における投与局所の反応はいずれの投与群においても対照群との差は認められず、投与局所の忍容性は良好と判断された。一方、静脈内投与では注射部位の紅斑及び浮腫が観察された。ボルテゾミブ投与によって認められた全身性の主な所見は、一般状態観察として自発運動の低下、嘔吐、食欲不振、軟/液状便等、血液生化学的検査として総タンパク及びグロブリンの低値、病理組織学的検査として末梢神経系の変性所見、腎臓の皮質尿細管の変性所見、骨髄・リンパ系の抑制所見等があった。所見の程度及び発現率は 0.1mg/kg の皮下投与群と静脈内投与群ではほぼ同様であったが、軟/液状便及び神経病変は皮下投与群で若干高率に認められた。なお、この差については 1 群あたりの動物数が少ないことから、投与経路の違いによるものか否かは明確ではないと考えられるものの、臨床試験において末梢性ニューロパシーは、皮下投与時の方が静脈内投与時より発現率が低かった。

以上より、本試験において無毒性量は決定されなかったものの、週 2 回投与スケジュールでは、重篤な毒性が発現しない最大用量は 0.1mg/kg と判断された。

8 週間反復皮下投与毒性試験では、雌雄各 1 群 3 例のカンクイザルに 0、0.0166、0.0333 及び 0.05mg/kg（それぞれ 0、0.2、0.4 及び 0.6mg/m²）が、5 日間連続皮下投与後 2 日間休薬を 1 サイクルとして、これが 8 サイクル繰り返された。投与部位は動物の背部 10 カ所を交替して用い、個々の部位には隔週 1 回、計 4 回投与された。ボルテゾミブの投与濃度は 1.0mg/mL であった。

本試験において、死亡動物は認められなかった。投与部位の所見として認められた紅斑及び浮腫は、発現数、発現率及び程度がいずれも用量依存的に増加又は重篤化した。投与部位の病理組織学的検査では単核球/好中球の浸潤が認められたほか、0.05mg/kg 投与群ではコラーゲンからなる線維増殖も認められた。全身性の所見としては、一般状態観察では、全てのボルテゾミブ投与群で軟/液状便が、0.0333mg/kg 以上の投与群で軽度の食欲不振が観察され、軽度の体重減少も認められた。尿検査では投与 1 週に尿中クレアチニン、無機リン及びナトリウムが一過性の高値を示した。血液学的検査では血小板数の低値やフィブリノゲンの高値が認められた。病理組織学的検査では 0.0333mg/kg 以上の投与群で頸部及び

腰部脊髄背索並びに末梢神経に神経線維の変性が認められたほか、腎臓で尿細管の変性所見、脾臓のチモールゲン顆粒減少等が観察され、0.05mg/kg 投与群では膝関節における滑膜下血管新生も認められた。

以上より、本試験において無毒性量は決定されなかったものの、忍容性は良好であると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

実施されていない。

(4) がん原性試験

実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

実施されていない。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験として、ウサギを用いた非 GLP 条件下の局所忍容性試験が参考資料として提出された。ボルテゾミブ 0.1mg/kg 単回投与時（投与濃度：1.0 及び 3.5mg/mL）の局所忍容性は、サルを用いた反復投与毒性試験の結果（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）と同様に、良好であった。

(7) その他の毒性試験

実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、ボルテゾミブの毒性プロファイルについて、皮下投与時と静脈内投与時との間に大きな差異はないと考える。なお、局所刺激性試験において局所忍容性は良好であったが、臨床試験において局所注射部位反応により投与中止に至った患者等も認められており（「3. (iii) <審査の概略> (2) 4) 注射部位反応について」の項参照）、投与局所における組織傷害性を避けるために、同一投与部位への連続投与を避けるよう注意する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請では、生物薬剤学試験成績として、海外第 I 相試験（26866138-CAN-1004 試験、以下、「CAN-1004 試験」）及び海外第 III 相試験（26866138-MMY-3021 試験、以下、「MMY-3021 試験」）成績が提出された。当該試験成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載する。

(ii) 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、前治療歴のある多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者におけるボルテゾミブ注射剤（以下、「本剤」）皮下投与時の薬物動態（PK）試験成績が新たに提出された。

(1) 海外第 I 相試験（5.3.3.2.1：26866138-CAN-1004 試験<2006 年 1 月～2007 年 2 月>）

前治療歴のある MM 患者 24 例（PK 解析対象は 20 例）を対象に、本剤を反復皮下投与及び静脈内投与する非盲検試験が実施され、PK 及び薬力学（PD）が検討された。本剤の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に本剤 1.3mg/m²（投与濃度：1mg/mL）を皮下投与及び静脈内投与し、これを最大 8 サイクル繰り返すこととさ

れた。なお、皮下投与部位は大腿部又は腹部とされた。

申請者は、血漿中ボルテゾミブ濃度推移及びPKパラメータ（下表）について、以下のよう

- 初回投与時において、静脈内投与では投与後 0.03 時間に C_{max} を示したのに対して、皮下投与では投与後 0.53 時間に C_{max} に到達し、 C_{max} は静脈内投与時に比べて皮下投与時により低値を示したが、血漿中濃度が 2ng/mL 以下に低下した投与後 4 時間以降の濃度推移は両投与経路で同様であった。4 回目投与時においても、両投与経路の血漿中濃度推移の関係性は初回投与時と同様であった。また、AUC はいずれの投与経路においても反復投与により上昇した。
- AUC_∞（算術平均）（機構注：多くの症例で AUC_∞算出における補外率は 20%を超えていた。）より算出した皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、初回及び 4 回目投与時でそれぞれ 82.5 及び 99.0%であった。また、AUC_{last} より算出した場合は、初回及び 4 回目投与時でそれぞれ 88.6 及び 80.9%であった。本試験及び MMY-3021 試験における絶対的バイオアベイラビリティの算出方法は異なるものの、AUC_{last} より算出した 4 回目投与時の絶対的バイオアベイラビリティは MMY-3021 試験 (99.2%) より本試験 (80.9%) で低値を示した。この明確な理由は不明であるが、個体間変動に起因する可能性が考えられる。

本剤 1.3mg/m² を反復皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータ

投与経路	投与回数 ^{*1}	t _{max} ^{*2} (h)	C _{max} (ng/mL)	C ₀ ^{*3} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _∞ ^{*4} (ng·h/mL)	CL ^{*5} (L/h)	Vd ^{*5} (L)	t _{1/2} (h)
皮下	1 回目	0.53 (0.30, 1.02)	16.5±8.35	—	92.1±17.8	151±53.5	16.6±5.82	1,330±578	65.7±46.5
	4 回目	0.50 (0.25, 1.00)	22.5±5.36	—	195±51.2	405±138	6.22±2.41	765±322	95.2±52.2
静脈内	1 回目	0.03 (0.03, 0.05)	286±466	794±1,723	104±99.0	183±158	17.9±8.22	1,636±850	98.1±145.0
	4 回目	0.03 (0.03, 0.50)	162±79.9	321±181	241±82.0	409±187	6.60±3.15	538±194	66.7±40.7

算術平均±標準偏差、n=10、*1：1 及び 4 回目はそれぞれ 1 サイクルの 1 及び 11 日目、*2：中央値（範囲）、*3：投与直後の血漿中ボルテゾミブ濃度（外挿値）、*4：皮下投与群の初回及び 4 回目投与時の 8 例及び 10 例、並びに静脈内投与群の初回及び 4 回目投与時の各 8 例は、AUC_∞算出における補外率が 20%を超えていた、*5：皮下投与では CL/F 又は Vd/F

また、本試験では、PD に関する検討として、キモトリプシン様活性を指標として本剤の血液中 20S プロテアソームに対する阻害率（初回投与前値からの低下率）が検討され、この時間推移から算出された PD パラメータは下表のとおりである。初回及び 4 回目投与時において、t_{max} は静脈内投与時に比べて皮下投与時で遅延し、また、E_{max} は静脈内投与時に比べて皮下投与時で低値を示した。AUE_{last} は個体間変動が大きいものの、両投与経路で同程度であった、と申請者は説明している。

本剤 1.3mg/m² を反復皮下投与及び静脈内投与したときの PD パラメータ

投与経路	投与回数 ^{*1}	t _{max} (h) ^{*2}	E _{max} (%)	AUE _{last} (%·h)
皮下	1 回目	2.02 (0.57, 4.00)	57.7±11.8	822±542
	4 回目	2.00 (1.00, 4.00)	57.0±12.8	1,619±804
静脈内	1 回目	0.03 (0.03, 0.97)	71.3±7.28	1,297±734
	4 回目	0.05 (0.03, 0.50)	68.8±6.49	1,283±595

算術平均±標準偏差、n=10、*1：1 及び 4 回目はそれぞれ 1 サイクルの 1 及び 11 日目、*2：中央値（範囲）

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1-1, 2 : 26866138-MMY-3021 試験<2008 年 7 月～2011 年 2 月>)

前治療歴のある MM 患者 222 例（PK 解析対象は 31 例）を対象に、本剤を反復皮下投与及び静脈内投与する非盲検試験が実施され、本剤の PK 及び PD が検討された。本剤の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に本剤 1.3mg/m² を皮下投与及び静脈内投与（投与濃度：それぞれ 2.5 及び 1.0mg/mL）し、これを 8 サイクル

(最大 10 サイクル) 繰り返すこととされた。なお、皮下投与は大腿部又は腹部に行うこととされた。

血漿中ボルテゾミブ濃度に基づく PK パラメータは下表のとおりであった。なお、解析の結果、 AUC_{∞} 算出における補外率が 20%を超えたため、治験実施計画書の規定に従い、 AUC_{∞} は算出されなかった。

AUC_{last} (幾何平均) より算出した皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、99.2% [80.2%, 123%] であり、ボルテゾミブは皮下からほぼ完全に吸収されると考えられた。また、 C_{max} 及び AUC_{last} の変動係数は、皮下投与ではそれぞれ 43.4 及び 36.6%、静脈内投与ではそれぞれ 45.5 及び 28.4%であり、両投与経路で同様であった、と申請者は説明している。

本剤 1.3mg/m² を反復皮下投与及び静脈内投与したときの PK パラメータ (1 サイクルの 11 日目)

投与経路	n	t_{max} (h) *	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)
皮下	17	0.50 (0.08, 1.00)	20.4±8.87	155±56.8
静脈内	14	0.03 (0.03, 0.08)	223±101	151±42.9

算術平均±標準偏差、*: 中央値 (範囲)

また、血液中 20S プロテアソーム活性阻害率 (初回投与前値からの低下率) に関する PD パラメータは下表のとおりである。 AUE_{last} は静脈内投与に比べて皮下投与で高値を示したが、個体間変動を考慮すると、両投与経路で大きく異ならない、と申請者は説明している。

本剤 1.3mg/m² を反復皮下及び静脈内投与したときの PD パラメータ (1 サイクルの 11 日目)

投与経路	n	t_{max} (h) *	E_{max} (%)	AUE_{last} (%·h)
皮下	17	2.00 (0.5, 24)	63.7±10.6	1,714±617
静脈内	14	0.08 (0.03, 0.5)	69.3±13.2	1,383±767

算術平均±標準偏差、*: 中央値 (範囲)

(3) 申請者による考察

1) 皮下投与部位が PK に及ぼす影響について

MMY-3021 試験において、皮下投与部位 (大腿部及び腹部) 別の PK パラメータは下表のとおりであった。検討症例数は限られており、また、個体間変動は大きいものの、投与部位間で PK パラメータの明らかな差異は認められていないと考えられる。

MMY-3021 試験における皮下投与部位別の PK パラメータ

皮下投与部位	n	t_{max} (h) *	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)
大腿部	11	0.50 (0.08, 1.00)	17.7±8.40	171±62.1
腹部	6	0.38 (0.25, 1.00)	25.4±8.08	127±33.3

算術平均±標準偏差、*: 中央値 (範囲)

2) 投与濃度が PK に及ぼす影響について

本剤の皮下投与時の投与濃度は、CAN-1004 試験では 1mg/mL と設定したが、MMY-3021 試験では投与液量をより少なくするために 2.5mg/mL に変更した。異なる試験間での比較ではあるものの、CAN-1004 試験及び MMY-3021 試験における本剤の皮下投与時の t_{max} 、 C_{max} 及び AUC_{last} (1 サイクルの 11 日目) は同程度であり、検討した投与濃度において、本剤の皮下投与時における PK の明らかな差異は認められていないと考えられる。ただし、添付文書においては、本剤の皮下投与時の有効性及び安全性を検討した MMY-3021 試験での設定に基づき、皮下投与時には 2.5mg/mL の濃度に調製し、投与するよう注意喚起する予定である。

<審査の概略>

機構は、MMY-3021 試験で得られた皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの結果から、ボルテゾミブが皮下からほぼ完全に吸収される、とする申請者の説明は受け入れ可能

と考える。なお、本申請では、日本人を対象として本剤の皮下投与時の PK 等が検討された試験成績は提出されておらず、本剤の皮下投与時の PK、有効性及び安全性の検討を目的として実施された MMY-3021 試験を利用可能と判断した臨床薬理学的な観点からの申請者の説明については、「(iii) <審査の概略> (1) 3) 日本人の MM 患者に対する皮下投与時の有効性について」の項に記載する。

(iii) 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、海外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、海外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験、及び第Ⅰ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	26866138-MMY-3021	Ⅲ	既治療の多発性骨髄腫患者	222 ①74 ②148	本剤用量：1.3mg/m ² 3 週間を 1 サイクルとして、1、4、8 及び 11 日目に①静脈内又は②皮下に投与 4 サイクル実施後の腫瘍縮小効果が不変 (NC) 又は部分奏効 (PR) で進行が認められない場合にのみ、デキサメタゾン 20mg (1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目) の併用が可能	薬物動態 有効性 安全性
参考	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多発性骨髄腫患者	101	本剤 ^{*1} と MP レジメン ^{*2} の併用 [第Ⅰ相部分] 本剤用量：0.7mg/m ² 、1.0mg/m ² 、1.3mg/m ² [第Ⅱ相部分] 本剤用量：1.3mg/m ²	有効性 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多発性骨髄腫患者	711	本剤用量：1.3mg/m ² 本剤 ^{*1} と MP レジメン ^{*2} の併用 MP レジメン ^{*2}	有効性 安全性
		26866138-CAN-1004	Ⅰ	既治療の多発性骨髄腫患者	24 ①12 ②12	本剤用量：1.3mg/m ² 3 週間を 1 サイクルとして、8 サイクルまでの各サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に①静脈内又は②皮下に投与	薬物動態 安全性

*1：6 週間を 1 サイクルとして、1～4 サイクルは本剤を 1 日 1 回、1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に静脈内投与、また 5～9 サイクルは、本剤を 1 日 1 回、1、8、22 及び 29 日目に静脈内投与。*2：6 週間を 1 サイクルとして、メルファラン 9mg/m²、及びブレドニゾン又はブレドニゾン 60mg/m²を 1 日 1 回、1 週間 (1～4 日目) 経口投与。最大 9 サイクルまで。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。未治療の 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」)) については、前回の承認申請時に提出された安全性に関する成績 (「平成 23 年 8 月 15 日付審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照) から変更箇所がないことから、試験成績の概略の記載を省略した。

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、「(iv) 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、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.1-2: 26866138-MMY-3021 試験<2008 年 7 月～2011 年 2 月>)

前治療歴のある MM 患者 (目標症例数*：皮下投与群 144 例、静脈内投与群 72 例) を対象に、本剤の静脈内投与に対する皮下投与の有効性における非劣性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 53 施設で実施された。

*：治験実施計画書第1版（2011年11月1日）では、対照である静脈内投与について過去に実施された2つの第Ⅲ相試験の結果に基づき、奏効率を38%と想定して目標症例数を192例とされていたが、米国食品医薬品局より静脈内投与の効果をより保守的に設定すべきとの指摘に基づき、治験実施計画書第3版（2012年11月1日）では、95%CIの下限值である35.5%を静脈内投与の奏効率と設定したため、目標症例数は216例に変更された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、本剤1.3mg/m²を1、4、8及び11日目に静脈内又は皮下に投与し、これを8サイクル繰り返すこととされた。なお、4サイクル実施後にEuropean Group for Blood and Marrow Transplant（以下、「EBMT」）が作成した基準（Br J Haematol 1998; 102: 1115-23）に準じて腫瘍縮小効果の判定を行い、不変（以下、「NC」）又は部分奏効（以下、「PR」）で進行が認められない場合には、デキサメタゾン 20mg（1、2、4、5、8、9、11及び12日目）の併用が可能とされた。

本試験に登録された222例（皮下投与群148例、静脈内投与群74例）がITT集団とされ、そのうち、本剤を投与されなかった1例を除く221例（皮下投与群147例、静脈内投与群74例）が安全性解析対象集団とされた。さらに、治験参加時点で測定可能病変を有していなかった3例を除く218例（皮下投与群145例、静脈内投与群73例）が効果判定解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、4サイクル実施後の奏効（完全奏効（以下、「CR」）及びPRの合計）率（以下、「ORR」）とされ、実施可能性の観点を踏まえて、皮下投与群のORRが静脈内投与群の60%より劣らないことが非劣性の定義とされた。

有効性について、4サイクル実施後の腫瘍縮小効果は下表のとおりであり、事前に設定された非劣性の定義に基づき、「ORR（皮下投与群）－ORR（静脈内投与群）×0.60」の95%CI下限が0以上であったことから、静脈内投与群に対する皮下投与群の非劣性が検証された。なお、層別Mantel-Haenszel法に基づくORRの比の推定値[95%CI]は0.99[0.71, 1.37]であった。

4 サイクル実施後の腫瘍縮小効果
（最良効果、中央判定、効果判定解析対象集団、2010年8月31日データカットオフ）

	例数（%）	
	静脈内投与群、73例	皮下投与群、145例
判定基準 ^{*1}		
CR	6 (8)	9 (6)
PR	25 (34)	52 (36)
nCR	4 (5)	9 (6)
VGPR	2 (3)	6 (4)
MR	10 (14)	20 (14)
NC	25 (34)	49 (34)
PD	5 (7)	9 (6)
NE	2 (3)	6 (4)
奏効例（奏効率（CR+PR））	31 (42)	61 (42)
奏効率（皮下投与群）－奏効率（静脈内投与群）×0.6 [95%CI]	16.8 [6.1, 27.1]	
p値 ^{*2}	0.00201	

MR：最小奏効、NC：不変、PD：進行、NE：評価不能

*1：腫瘍縮小効果の判定のために、EBMT基準（Br J Haematol 1998; 102: 1115-23）を基にして一部変更した下記の判定基準が用いられた。4サイクル実施後では未確定のCR又はPRであり、その後の判定で効果が確定した患者については、CR又はPRとして取り扱われた。

<判定基準>

- CR：以下の①～④の基準をすべて満たす例。①血清Mタンパク、尿中Mタンパクのいずれもが免疫固定法により消失と判定された状態が6週間以上持続。②骨髄細胞中の形質細胞の割合が5%未満に減少した状態が6週間以上持続。③溶骨性病変の病変数の増加や径の増大がない（圧迫骨折の有無は問わない）。④軟部組織腫瘍の消失が6週間以上持続。
- PR：以下の①～④の基準をすべて満たす例。①血清Mタンパク濃度の減少割合が50%以上である状態が6週間以上持続。②24時間尿中Mタンパク排泄量の減少割合が90%以上、又は24時間尿中Mタンパク排泄量が200mg未満に

減少した状態が6週間以上持続。③軟部組織腫瘍の2方向積和が50%以上縮小した状態が6週間以上持続（MRI又はCT）。④溶骨性病変の病変数の増加や径の増大がない（圧迫骨折の有無は問わない）。なお、PRのサブカテゴリーとして、near complete response（nCR）及びvery good partial response（VGPR）が、以下のとおり定義された。

- nCR：免疫固定法のみ血清又は尿中Mタンパクが陽性。軟部組織腫瘍の消失。
- VGPR：免疫固定法のみ血清又は尿中Mタンパクが陽性（電気泳動では検出されない）、又は血清Mタンパク濃度の減少割合が90%以上、かつ24時間尿中Mタンパク排泄量が100mg未満。
- MR：以下の①～④の基準をすべて満たす例。①血清Mタンパク濃度の減少割合が25～49%の状態が6週間以上持続。②24時間尿中Mタンパク排泄量の減少割合が50～89%だが、24時間尿中Mタンパク排泄量が200mg/day以上である状態が6週間以上持続。③軟部組織腫瘍の2方向積和が25～49%である状態が6週間以上持続（MRI又はCT）。④溶骨性病変の病変数の増加や径の増大がない（圧迫骨折の有無は問わない）。
- NC：MR及びPDに合致しない例。
- PD：以下の①～⑥の基準に1つ以上合致する例。①血清Mタンパクの増加割合が25%を超えており、絶対値としての増加が0.5g/dL以上であることが複数回の検査で確認された場合。②24時間尿中Mタンパクの増加割合が25%を超えており、絶対値としての増加が200mg/day以上であることが複数回の検査で確認された場合。③骨髓穿刺又は骨髓生検にて骨髓細胞中の形質細胞の割合が25%を超えており、かつ絶対値としての増加が10%以上の場合。④溶骨性病変や軟部組織腫瘍に明らかな径の増大が認められた場合。⑤新たな溶骨性病変や軟部組織腫瘍の出現（圧迫骨折は含まない）。⑥高カルシウム血症の出現（補正血清カルシウム値11.5mg/dL超又は2.8mmol/L超、他の疾患によらない）。
- CR後の再発：以下の①～④の基準に1つ以上合致する例。①血清Mタンパク又は尿中Mタンパクの再出現が免疫固定法又は電気泳動により1回以上確認された場合（oligoclonalな免疫再構成を除く）。②骨髓穿刺又は骨髓生検にて骨髓細胞中の形質細胞の割合が5%以上の場合。③新たな溶骨性病変や軟部組織腫瘍の出現、又は溶骨性病変に明らかな径の増大が認められた場合（圧迫骨折は含まない）。④高カルシウム血症の出現（補正血清カルシウム値11.5mg/dL超又は2.8mmol/L超、他の疾患によらない）。

*2：Farrington and Manning検定

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、皮下投与群8/147例（5%）、静脈内投与群5/74例（7%）に認められた。これらの死亡のうち、原疾患による死亡（皮下投与群4例、静脈内投与群0例）を除く死因は、皮下投与群では、肺炎2例、急性心不全及び突然死各1例、静脈内投与群では、冠動脈不全、心停止、心筋梗塞、多臓器不全/脳浮腫及び肺炎各1例であった。このうち、皮下投与群の肺炎及び突然死各1例、静脈内投与群の冠動脈不全1例は、本剤との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

(1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：JNJ-26866138-JPN-MM-102<2011年1月～2012年12月>）

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、本剤の安全性及び有効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。

本試験に登録され、本剤を1回以上投与された99例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、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Ⅰ相試験（5.3.3.2.1：26866138-CAN-1004試験<2006年1月～2007年2月>）

前治療歴のあるMM患者（目標症例数：静脈内投与群10例、皮下投与群10例）を対象に、本剤の静脈内投与時と皮下投与時のPK特性の検討を目的とした非盲検試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録され、本剤を1回以上投与された24例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、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。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤のMMに対する有効性は、静脈内投与と皮下投与で大きな差異はないと判断した。

1) 有効性の評価項目について

機構は、MMY-3021 試験の主要評価項目を 4 サイクル終了時までの ORR と設定した経緯及びその臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

主要評価項目は、下記の理由から 4 サイクル終了時までの ORR と設定した。また、①ORR は直接的で感度の高い抗腫瘍効果の評価指標であり、②MM 患者において全生存期間（以下、「OS」）、無増悪生存期間（以下、「PFS」）、無増悪期間（以下、「TTP」）等の長期予後との関連性が報告されていること（Haematologica 2007; 92: 1399-1406）を踏まえると、MM 患者において 4 サイクルまでに奏効が得られることは長期予後の改善が期待できることを示唆しており、臨床的に意義があると考ええる。

- 評価期間について、再発又は難治性の MM 患者を対象とした M34100-024 試験（海外第Ⅱ相試験）、M34100-025 試験（海外第Ⅱ相試験）及び M34101-039 試験（海外第Ⅲ相試験）における初回奏効到達期間の中央値（範囲）は、それぞれ 43 日（34～121 日）、38 日（30～127 日）及び 43 日（14～169 日）といずれも約 6 週間（MMY-3021 試験の 2 サイクルに相当）であったことから、4 サイクルまでの奏効に関する成績をもって、本剤の皮下投与と静脈内投与との有効性を比較することが可能と考えたこと。
- 4 サイクル実施後の最良効果が NC 又は進行（以下、「PD」）、若しくは 2 サイクル以後に PD が認められた場合にデキサメタゾン 20mg の追加投与が許容された M34100-024 試験及び M34100-025 試験において、それぞれ 12/26 例及び 78/202 例でデキサメタゾンが追加投与され、そのうち 5/12 例（42%）及び 13/78 例（17%）で腫瘍縮小効果の改善が認められた。当該結果を踏まえて、MMY-3021 試験においても、5 サイクル以後にデキサメタゾン 20mg の追加投与に関する規定が設定されたことから、デキサメタゾンの追加効果の影響を受けないよう、4 サイクル終了時までの ORR に基づき有効性を評価することとしたこと。

機構は、下記の点を踏まえ、本剤の静脈内投与時の有効性と皮下投与時の有効性との比較を目的として ORR を設定したことは受け入れ可能と判断した。

- 本剤の静脈内投与について、time to event に関する評価項目を指標として有効性が既に示されていること。
- ORR について静脈内投与時と同程度の結果が得られれば、静脈内投与時に確認されている time to event に関する有効性が皮下投与時でも期待できると考えること。

以上から、MMY-3021 試験の有効性は、主要評価項目として設定された 4 サイクルまでの ORR を中心に評価可能と考えるが、MM の治療は延命を期待して施行されていることを踏まえ、副次評価項目である time to event に関する評価項目（TTP、PFS 及び生存率）についても確認する方針とした。

2) 有効性の評価結果について

MMY-3021 試験における 4 サイクル実施後の ORR について、本剤の皮下投与群の静脈内投与群に対する非劣性が示された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）海外第Ⅲ相試験」の項参照）。また、TTP、PFS 及び生存率の結果は、下表のとおりであった。

MMY-3021 試験における time to event に関する評価結果 (ITT 集団、2011 年 2 月 26 日データカットオフ)

		皮下投与群、148 例	静脈内投与群、74 例
TTP ^{*1}	イベント発生数 (%)	82 (55.4)	47 (63.5)
	中央値	9.7 カ月 (295 日)	9.6 カ月 (293 日)
	ハザード比 [95%CI] ^{*2}	0.872 [0.605, 1.257]	
PFS ^{*1}	イベント発生数 (%)	104 (70.3)	57 (77.0)
	中央値	9.3 カ月 (283 日)	8.4 カ月 (257 日)
	ハザード比 [95%CI] ^{*2}	0.846 [0.608, 1.176]	
生存率	イベント発生数 (%)	48 (32.4)	22 (29.7)
	1 年生存率 [95%CI] (%)	76.4 [68.5, 82.5]	78.0 [66.7, 85.9]

*1：中央判定、*2：層別因子（国際病期分類及び前治療回数）で補正した Cox 回帰モデルに基づきハザード比を推定した

機構は、以下のように考える。

MMY-3021 試験の主要評価項目である 4 サイクル実施後の ORR において設定された非劣性マージンについて、実施可能性の観点に基づき設定されたことは適切ではなく、試験の目的を踏まえて臨床的及び統計学的な観点から設定されるべきであったと考える。

しかしながら、MMY-3021 試験において、①皮下投与群の静脈内投与群に対する 4 サイクル実施後の ORR の非劣性が検証されたこと、②ORR の比の推定値 [95%CI] が 0.99 [0.71, 1.37] であったこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）海外第Ⅲ相試験」の項参照）、並びに③副次評価項目である TTP、PFS 及び 1 年生存率について、皮下投与群と静脈内投与群との間で大きな差異は認められていない。以上の①～③、及び本剤の静脈内投与が MM の標準治療の一つとして位置付けられていることを考慮すると、皮下投与についても、静脈内投与と同様に有効性が期待できると考える。

3) 日本人の MM 患者に対する皮下投与時の有効性について

日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与時の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人 MM 患者を対象とした本剤の皮下投与による臨床試験は実施されておらず、また、本剤の静脈内投与例を対象とした製造販売後調査、自発報告及び公表論文においても、日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与に関する報告はない。しかしながら、下記の理由から、日本人に本剤を皮下投与したときの PK は外国人と大きく異ならないと推察され、海外 MMY-3021 試験成績に基づき、日本人 MM 患者における本剤の皮下投与の有効性は期待できると考える。

- 未治療の MM 患者を対象とした国内 JNJ-26866138-JPN-MM-102 試験（以下、「JPN-MM-102 試験」）及び VISTA 試験、並びに前治療歴のある MM 患者を対象とした国内 JNJ-26866138-JPN-MM-101 試験（以下、「JPN-MM-101 試験」）及び海外 M34103-058 試験における本剤の静脈内投与時の PK データから、本剤の静脈内投与時の PK に及ぼす民族的要因の影響は大きくないと判断しており（「平成 23 年 8 月 15 日付審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照）、この判断は、CAN-1004 試験及び MMY-3021 試験における静脈内投与時の PK データを加味しても同様であったこと。
- MMY-3021 試験成績から、本剤は皮下からほぼ完全に吸収されと考えられ（「（ii）＜提出された資料の概略＞（2）海外第Ⅲ相試験（MMY-3021 試験）」の項参照）、上記のとおり、吸収後の体内動態に明らかな民族差はないと考えられること。

機構は、以下のように考える。

日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与の有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、臨床薬理学的の観点からの申請者の説明に加えて、下記の理由も踏まえると、日本人においても本剤の皮下投与についても、静脈内投与と同様に有効

性が期待できると考える。

- 既治療の MM 患者を対象とした国内外の臨床試験（それぞれ JPN-MM-101 試験及び M34101-039 試験）において、外国人患者と日本人患者で本剤の静脈内投与における有効性の差異に関して重大な懸念は認められないこと（「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）。
- 既治療の MM 患者を対象とした MMY-3021 試験において、外国人患者に対する有効性について、本剤の皮下投与の静脈内投与に対する非劣性が示されていること（「2）有効性の評価結果について」の項参照）。

（2）安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本剤の皮下投与時に注意を要する有害事象は、本剤の静脈内投与時に特徴的であると判断した有害事象（肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群及び横紋筋融解症（「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））に加えて、注射部位反応であると考えため、本剤の皮下投与にあたって静脈内投与と同様に、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本剤は忍容可能であると判断した。

1) MM 患者における本剤の皮下投与時と静脈内投与時の安全性プロファイルの差異

申請者は、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の統合解析結果を基に、MM 患者における本剤の皮下投与時と静脈内投与時の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

有害事象の発現率は皮下投与群 151/159 例（95%）、静脈内投与群 85/86 例（99%）であった（下表）。

皮下投与群と静脈内投与群の発現率に 10%以上の差があった器官別大分類の有害事象は、臨床検査（皮下投与群及び静脈内投与群：それぞれ 16 及び 5%、以下同順）、胃腸障害（40 及び 60%）、神経系障害（58 及び 70%）、筋骨格系及び結合組織障害（32 及び 43%）並びに呼吸器、胸郭及び縦隔障害（23 及び 34%）であった。また、皮下投与群と静脈内投与群の発現率に 10%以上の差があった基本語別の有害事象は、体重減少（14 及び 2%）、下痢（25 及び 40%）及び末梢性感覚ニューロパチー（33 及び 44%）であった。

有害事象（MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の併合データ）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ^{*1} /J 13.0)	例数 (%) ^{*2}	
	静脈内投与群、86 例	皮下投与群、159 例
全有害事象	85 (99)	151 (95)
感染症及び寄生虫症	47 (55)	78 (49)
帯状疱疹	8 (9)	17 (11)
血液及びリンパ系障害	49 (57)	95 (60)
貧血	32 (37)	59 (37)
好中球減少症	28 (33)	46 (29)
白血球減少症	20 (23)	35 (22)
血小板減少症	30 (35)	56 (35)
代謝及び栄養障害	23 (27)	42 (26)
精神障害	12 (14)	23 (14)
不眠症	8 (9)	19 (12)
神経系障害	60 (70)	92 (58)
末梢性感覚ニューロパチー	38 (44)	52 (33)
神経痛	17 (20)	35 (22)
頭痛	9 (10)	6 (4)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ^{*1} /J 13.0)	例数 (%) ^{*2}	
	静脈内投与群、86 例	皮下投与群、159 例
末梢性ニューロパチー	9 (10)	9 (6)
眼障害	12 (14)	16 (10)
心臓障害	9 (10)	18 (11)
血管障害	15 (17)	29 (18)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	29 (34)	37 (23)
呼吸困難	10 (12)	13 (8)
胃腸障害	52 (60)	63 (40)
便秘	12 (14)	24 (15)
下痢	34 (40)	39 (25)
悪心	19 (22)	31 (19)
嘔吐	15 (17)	21 (13)
上腹部痛	9 (10)	3 (2)
肝胆道系障害	7 (8)	16 (10)
皮膚及び皮下組織障害	16 (19)	38 (24)
筋骨格系及び結合組織障害	37 (43)	51 (32)
四肢痛	10 (12)	8 (5)
背部痛	10 (12)	22 (14)
腎及び尿路障害	7 (8)	22 (14)
全身障害及び投与局所様態	53 (62)	86 (54)
発熱	14 (16)	29 (18)
疲労	16 (19)	17 (11)
無力症	22 (26)	30 (19)
臨床検査	4 (5)	26 (16)
体重減少	2 (2)	22 (14)

*1: MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験で使用された MedDRA のバージョン番号はそれぞれ 13.0 及び 10.0、

*2: いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象

静脈内投与群と比較して皮下投与群で発現率が高かった有害事象である体重減少について、観察項目として治験中に体重減少が認められた患者の割合は、皮下投与群及び静脈内投与群でそれぞれ 112/159 例 (70%) 及び 58/86 例 (67%) であり、重症度別の体重減少の発現率に、皮下投与群と静脈内投与群で顕著な差は認められなかった (下表)。

Grade 別の体重減少の概要 (観察項目*、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の併合データ)

	例数 (%)		
	静脈内投与群 86 例	皮下投与群 159 例	合計 245 例
体重減少	58 (67)	112 (70)	170 (69)
Grade1 (最大で 5%以上 10%未満の体重減少)	14 (16)	34 (21)	48 (20)
Grade2 (最大で 10%以上 20%未満の体重減少)	9 (10)	19 (12)	28 (11)
Grade3 (最大で 20%以上の体重減少)	1 (1)	0	1 (<1)

*: 体重を含む身体的所見等の観察項目について、臨床的に重要な所見が発現した場合に、治験担当医師の判断により有害事象として報告された。

Grade 3 以上の有害事象の発現状況は、下表のとおりであった。皮下投与群と静脈内投与群の発現率に 5%以上の差があった器官別大分類別の Grade 3 以上の有害事象は、神経系障害 (皮下投与群及び静脈内投与群: それぞれ 14 及び 23%、以下同順)、筋骨格系及び結合組織障害 (1 及び 9%)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 (4 及び 10%) であった。また、Grade 3 以上の有害事象の多くは、血液及びリンパ系障害 (33 及び 37%) 及び神経系障害 (14 及び 23%) であり、Grade 3 以上の血液及びリンパ系障害では、特に好中球減少症 (18 及び

22%) 及び血小板減少症 (14 及び 20%)、Grade 3 以上の神経系障害では、末梢性感覚ニューロパチー (4 及び 14%) 及び神経痛 (3 及び 8%) の発現率が高かった。

Grade 3 以上の有害事象 (MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の併合データ)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ^{*1} /J 13.0)	例数 (%) ^{*2}	
	静脈内投与群、86 例	皮下投与群、159 例
Grade3 以上の有害事象	61 (71)	91 (57)
感染症及び寄生虫症	11 (13)	16 (10)
肺炎	6 (7)	9 (6)
扁桃炎	2 (2)	0
血液及びリンパ系障害	32 (37)	53 (33)
貧血	7 (8)	19 (12)
好中球減少症	19 (22)	28 (18)
血小板減少症	17 (20)	22 (14)
白血球減少症	6 (7)	10 (6)
代謝及び栄養障害	6 (7)	9 (6)
低カリウム血症	2 (2)	3 (2)
神経系障害	20 (23)	23 (14)
神経痛	7 (8)	5 (3)
末梢性運動ニューロパチー	2 (2)	1 (1)
末梢性感覚ニューロパチー	12 (14)	7 (4)
失神	2 (2)	1 (1)
血管障害	2 (2)	3 (2)
高血圧	0	3 (2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	9 (10)	7 (4)
呼吸困難	2 (2)	2 (1)
胃腸障害	5 (6)	10 (6)
下痢	4 (5)	3 (2)
嘔吐	1 (1)	3 (2)
筋骨格系及び結合組織障害	8 (9)	2 (1)
背部痛	3 (3)	1 (1)
四肢痛	2 (2)	1 (1)
腎及び尿路障害	3 (3)	8 (5)
腎不全	2 (2)	4 (3)
全身障害及び投与局所様態	9 (10)	12 (8)
無力症	4 (5)	3 (2)
疲労	3 (3)	3 (2)

*1: MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験で使用された MedDRA のバージョン番号はそれぞれ 13.0 及び 10.0、

*2: いずれかの群で発現率 2%以上の有害事象

本剤を静脈内投与から皮下投与、及び皮下投与から静脈内投与へ投与経路を切り替える際の安全性については、本剤の皮下投与と静脈内投与での安全性プロファイルに大きな差異がないと考えることから、投与経路の切り替えに伴い新たに注目すべき安全上の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の皮下投与時と静脈内投与時での安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考える。ただし、皮下投与時と静脈内投与時で発現率が異なる有害事象については、資料を用いて適切に情報提供する必要があると考える。なお、本剤の皮下投与時における末梢性ニューロパチーの発現リスクに関しては、「3) 末梢性ニューロパチーについて」の項に記載する。

2) 日本人の MM 患者に対する皮下投与時の安全性について

機構は、日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与時の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人 MM 患者を対象とした本剤の皮下投与による臨床試験は実施していない。また、本剤の製造販売後調査及び副作用自発報告において、日本人の皮下投与例に関する報告はない。一方、MM 患者 5 例における本剤の皮下投与（投与量 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 、調製液濃度 $2.5\text{mg}/\text{mL}$ ）時の安全性が報告されている（第 36 回日本骨髄腫研究会総会 2011; 65: Abstract S7-2）。当該患者のうち 1/5 例（20%）において、末梢神経障害の増悪（本剤の皮下投与前から Grade 1 の末梢神経障害の既往あり）及び注射部位の限局性皮膚発赤（Grade 1）が認められたものの、他の 4/5 例（80%）において末梢神経障害及び注射部位反応は認められなかった。

なお、本剤の静脈内投与時における安全性の検討では、外国人に比べ日本人で血液系の臨床検査値異常、間質性肺疾患等の発現率が高くなる傾向が認められたものの、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験成績からは、血液系の臨床検査値異常、間質性肺疾患等の発現率が本剤の静脈内投与時と比較して皮下投与時に高くなる傾向は認められなかったことから、いずれの有害事象についても日本人に皮下投与した際にも臨床的に管理可能と考えられた。

機構は、日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与時の安全性について、以下のように考える。

日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与時の使用経験は極めて限られているが、下記の理由から、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の中止等の適切な対応が、本剤の静脈内投与時と同様になされるのであれば、日本人に対する本剤の皮下投与は忍容可能であると判断した。

- 学会報告されている日本人患者の皮下投与例において、重篤な有害事象は報告されていないこと。
- 本剤の皮下投与時と静脈内投与時での安全性プロファイルに差異は認められないと考えること（「1）MM 患者における本剤の皮下投与時と静脈内投与時の安全性プロファイルの差異」の項参照）、及び本剤の静脈内投与時に外国人と比較して日本人で発現率が高い傾向にあった有害事象についても、外国人 MM 患者を対象とした臨床試験では、本剤の皮下投与時に静脈内投与時と比較して発現率が高くなる傾向は認められなかったこと。

3) 末梢性ニューロパチーについて

申請者は、本剤の皮下投与による末梢性ニューロパチーの発現について、以下のように説明している。

MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の安全性併合データを基に、末梢性ニューロパチー及びその可能性がある事象として、MedDRA 高位語の「末梢性ニューロパチー NEC」に該当する有害事象を収集した。なお、これらの試験では、スクリーニング又はベースライン時点で Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を有する被験者は除外されている。

MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の併合データにおいて、末梢性ニューロパチー NEC の発現率は静脈内投与群と比較して皮下投与群で低く、すべての Grade を含む有害事象は、皮下投与群及び静脈内投与群において、それぞれ 63/159 例（40%）及び 48/86 例（56%）、また Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 11/159 例（7%）及び 14/86 例（16%）で発現した。投与中止に至った末梢性ニューロパチー NEC は、それぞれ 11/159 例（7%）及び 12/86 例（14%）で発現した。

また、VISTA 試験において、本剤投与による末梢性ニューロパチーの発現率と累積投与量との関連性が示唆されたことから、本剤を 2 サイクル（ $10.4\text{mg}/\text{m}^2$ ）及び 4 サイクル（ $20.8\text{mg}/\text{m}^2$ ）まで投与した場合の末梢性ニューロパチーの推定発現率について解析した。

MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の併合データにおける、すべての Grade の末梢性ニューロパチー NEC の推定発現率 (Kaplan-Meier 推定量に基づく) は、2 サイクル以降で皮下投与群 6.1%、静脈内投与群 19.7%であり、4 サイクル以降で皮下投与群 28.3%、静脈内投与群 43.8%であった。MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験における Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー NEC の推定発現率は、2 サイクル以降で皮下投与群 0%、静脈内投与群 2.5%であり、4 サイクル以降で皮下投与群 6.3%、静脈内投与群 13.1%であった。

MMY-3021 試験では、ベースラインで Grade 1 のニューロパチーが認められた皮下投与群及び静脈内投与群の被験者のうち、それぞれ 3/34 例 (9%) 及び 5/21 例 (24%) で、後に Grade 3 以上の有害事象が発現した。したがって、ベースライン時に Grade 1 のニューロパチーを合併している末梢性ニューロパチーの発現リスクの高い患者では、本剤の投与経路として皮下投与が望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の安全性併合データ及び推定発現率の検討結果からは、皮下投与時の末梢性ニューロパチーの発現リスクが、静脈内投与時と比較して低減する可能性はあるものの、当該結果をもって、本剤投与開始時に末梢性ニューロパチーを合併している等の末梢性ニューロパチーの発現リスクの高い患者に対して、本剤の特定の投与経路を積極的に推奨する根拠は得られていないと考える。

4) 注射部位反応について

申請者は、本剤の皮下投与による注射部位反応の発現について、以下のように説明している。

MMY-3021 試験 (調製液濃度: 2.5mg/mL) の皮下投与群における局所注射部位反応*の重症度 (軽度、中等度及び高度) として各患者で最も重症な反応を集計した結果、それぞれ 56/147 例 (38%)、27/147 例 (18%) 及び 2/147 例 (1%) であった。また、有害事象として報告された局所注射部位反応は 9/147 例 (6%) で発現し、主な局所注射部位反応として、発赤及びそう痒症がそれぞれ 6/9 例及び 3/9 例で発現した。

有害事象として報告された当該 9 例で発現した局所注射部位反応 (計 13 件) の重症度は、軽度、中等度及び高度がそれぞれ 7/13 (54%)、4/13 (31%) 及び 2/13 件 (15%) 件であった。高度な局所注射部位反応として報告されたそう痒症及び発赤の各 1 件については、いずれも発現 4 日後に回復した。局所注射部位反応を発現した患者のうち、4/9 例で局所注射部位反応の治療薬として副腎皮質ステロイド剤 (外用剤) 及び抗ヒスタミン剤 (経口剤) 等が投与された。また、2/9 例で局所注射部位反応により本剤が用量調節 (投与中止が 1 例、休薬後に本剤投与濃度を 2.5mg/mL から 1mg/mL へ変更が 1 例) され、6/9 例で治験実施計画書の規定に従い治験担当医師の判断によって本剤投与濃度が 2.5 から 1mg/mL に変更された。

なお、本剤投与濃度が 1mg/mL に変更された 3/6 例で濃度変更後においても局所注射部位反応が発現し、そのうち 2 例は軽度の発赤が、残りの 1 例は高度のそう痒症が発現した。別の 1/6 例は局所注射部位反応により本剤休薬後に本剤の投与濃度が変更され、濃度変更後に局所注射部位反応は発現しなかった。また、2/6 例は濃度変更前後に局所注射部位反応は発現していない。

CAN-1004 試験 (調製液濃度: 1mg/mL) の皮下投与群において注射部位反応*は 11/12 例 (92%) で発現し、主な注射部位反応として注射部位紅斑が 11/12 例で発現した。なお、重篤な局所注射部位反応、及び投与中止に至った局所注射部位反応のいずれも認められなかった。

*: MMY-3021 試験では、重症度が高度の局所注射部位反応が発現した場合等には、治験担当医師の判断により有害事象として報告された。一方、CAN-1004 試験では、重症度の集計は実施されておらず、有害事象としての注射部位反応に関する報告のみに基づき検討された。

MMY-3021 試験（重症度が軽度以上の注射部位反応）及び CAN-1004 試験の併合データでは、本剤の皮下投与を受けた 96/159 例（60%）で局所注射部位反応が認められ、このうち 89/159 例（56%）で 1 サイクルにおいて注射部位反応が認められた。1 サイクルで認められた局所注射部位反応は、発赤 88/159 例（55%）、腫脹又は圧痛 27/159 例（17%）、発疹又はそう痒症 18/159 例（11%）、硬結 16/159 例（10%）及び血腫 2/159 例（1%）であった。また、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験で発現した局所注射部位反応は全例*で消失し、消失までの期間の中央値（範囲）は 6 日（1～73 日）であった。なお、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の静脈内投与群において、静脈内投与に関連した有害事象の発現率は 2%（注射部位紅斑及び静脈炎各 1 例）であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

*：併合データにおける注射部位反応は 1,419 件に認められ、消失日に関するデータが得られなかった 9 件を除く。

機構は、以下のように考える。

局所注射部位反応により投与中止に至った患者、局所注射部位反応を発現し処置を行った患者も認められており、本剤の皮下投与時には局所注射部位反応の発現について注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における局所注射部位反応の発現状況及び高度事象発現例の経過について情報提供する必要があると考える。

5) 調製液濃度について

機構は、MMY-3021 試験において皮下投与時の液量を減らすために、調製液濃度が、CAN-1004 試験で設定された 1.0mg/mL（1 バイアルを日局生理食塩液 3mL で溶解）から 2.5mg/mL（1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解）に変更されたことを踏まえ、調製液濃度の変更の経緯、及び調製液濃度が安全性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

皮下投与時における調製液濃度について、非臨床の局所刺激性試験において本剤投与濃度 3.5mg/mL における局所忍容性が確認されたことを踏まえ、皮下投与回数が複数回とならないよう、最終投与量として約 1mL となる 2.5mg/mL と設定した。

また、皮下投与時の調製液濃度の違いによる本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため、MMY-3021 試験の皮下投与群（調製液濃度：2.5mg/mL）と CAN-1004 試験の皮下投与群（1.0mg/mL）の PK 及び安全性データを比較した。

MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の皮下投与群における PK パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{last} 及び t_{max} ）を比較した結果、両試験の皮下投与群間で同程度であった（「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 海外第 I 相試験及び (2) 海外第 III 相試験」の項参照）。

また、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験の皮下投与群における、すべての有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は、両群間で同程度であった（下表）。

以上より、MMY-3021 試験と CAN-1004 試験の皮下投与群の PK パラメータを比較した結果、調製液濃度が異なる両試験での PK パラメータは同程度であり、調製液濃度の違いは全身性の有害事象の発現に影響しないものと考えられた。また、局所注射部位反応は両試験の皮下投与群間で大きな差異は認められなかった。

有害事象（器官別大分類）

器官別大分類 (MedDRA [®] /J 13.0)	例数 (%)					
	MMY-3021 試験、皮下投与群、147 例			CAN-1004 試験、皮下投与群、12 例		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
有害事象発現例数	140 (95)	84 (57)	53 (36)	11 (92)	7 (58)	1 (8)
血液及びリンパ系障害	86 (59)	49 (33)	3 (2)	9 (75)	4 (33)	0
心臓障害	18 (12)	6 (4)	7 (5)	0	0	0
耳及び迷路障害	8 (5)	0	1 (1)	3 (25)	0	0
内分泌障害	1 (1)	0	0	0	0	0
眼障害	15 (10)	0	0	1 (8)	0	0

器官別大分類 (MedDRA [*] /J 13.0)	例数 (%)					
	MMY-3021 試験、皮下投与群、147 例			CAN-1004 試験、皮下投与群、12 例		
	全 Grade	Grade 3 以上	重篤	全 Grade	Grade 3 以上	重篤
胃腸障害	55 (37)	10 (7)	8 (5)	8 (67)	0	0
全身障害及び投与局所様態	79 (54)	11 (7)	11 (7)	7 (58)	1 (8)	0
肝胆道系障害	16 (11)	5 (3)	3 (2)	0	0	0
免疫系障害	1 (1)	1 (1)	0	1 (8)	0	0
感染症及び寄生虫症	72 (49)	15 (10)	16 (11)	6 (50)	1 (8)	0
傷害、中毒及び処置合併症	6 (4)	2 (1)	2 (1)	0	0	0
臨床検査	26 (18)	2 (1)	0	0	0	0
代謝及び栄養障害	41 (28)	9 (6)	6 (4)	1 (8)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	48 (33)	2 (1)	1 (1)	3 (25)	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	3 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	0
神経系障害	82 (56)	20 (14)	10 (7)	10 (83)	3 (25)	1 (8)
精神障害	22 (15)	1 (1)	1 (1)	1 (8)	0	0
腎及び尿路障害	21 (14)	8 (5)	7 (5)	1 (8)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	34 (23)	7 (5)	8 (5)	3 (25)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	35 (24)	4 (3)	0	3 (25)	0	0
血管障害	28 (19)	3 (2)	3 (2)	1 (8)	0	0

* : MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験で使用された MedDRA のバージョン番号はそれぞれ 13.0 及び 10.0

機構は、CAN-1004 試験と MMY-3021 試験の皮下投与群間で有害事象の発現状況に明らかな差異はないと考える。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の皮下投与の臨床的位置付けについて、海外の代表的な診療ガイドライン等に基づき、以下の点を確認した。なお、現時点では、海外の臨床腫瘍学の代表的な教科書である HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 18th edition (McGraw-Hill Companies, Inc., 2011)、Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2009) 等において、本剤の皮下投与に関する記載はなかった。

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma (v.1.2013) :
初発例に対する治療、サルベージ療法のいずれにおいても、本剤投与の脚注として、末梢性ニューロパチーを有する又は高リスクの患者に対しては皮下投与を考慮することが記載されている。また、サルベージ療法の項において、MMY-3021 試験成績について、本剤を皮下投与したときの無増悪期間又は 1 年生存率は静脈内投与と同様であったが、末梢性ニューロパチーの発現が皮下投与で明らかに減少した旨が記載されている。
- European Myeloma Network による治療指針 (Multiple Myeloma Treatment Strategies with Novel Agents in 2011: A European Perspective (The Oncologist 2011;16:388-403)) :
高齢 MM 患者に対する治療選択の項において、MMY-3021 試験成績について、本剤の皮下投与は、静脈内投与と同様な有効性及びより良好な安全性プロファイルを示した旨が記載されている。

機構は、本剤の皮下投与と静脈内投与の使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の対象患者について、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本剤の特定使用成績調査における 60 歳以上の患者の割合が 68.6%であったことを踏まえると、対象患者の多くは高齢者であると考えられる。したがって、本剤の主な投与対象は、血管が脆弱な場合が多い高齢患者であり、また度重なる静脈内投与の化学療法による血管損傷のために血管確保が困難な患者も含まれることから、静脈内投与で必要となる血管確保が不要となる本剤

の皮下投与は、当該患者に対してより適切な治療が提供可能となると考える。一方、本剤の静脈内投与は、既に血管が確保されているような患者、皮膚疾患や浮腫のため皮下投与が困難な患者等に対して有用と考える。

現在までに、静脈内投与から皮下投与、及び皮下投与から静脈内投与へ投与経路を切り替えた際の本剤の有効性及び安全性は検討されていないものの、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師によって、上記の患者の状態に応じて、本剤導入時及び治療中に静脈内投与又は皮下投与が選択されると考える。

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」の項及び本項での検討結果から、本剤の皮下投与は静脈内投与と同様に、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ものと判断した。また、皮下投与時と静脈内投与時で有効性及び安全性が大きく異なることを踏まえると、皮下投与が投与経路の選択肢として増えることにより、臨床上の利便性の向上に寄与すると考える。

本剤の投与経路の選択については、皮下投与と静脈内投与との使い分けが推奨される成績は示されていないものの、がん化学療法に十分な知識・経験を有する医師により、血管確保の困難さ等の個々の患者の状態及び本剤の皮下投与による局所注射部位反応の発現リスク等が考慮された上で、慎重に選択されるものと考ええる。なお、MMY-3021 試験の結果からは、皮下投与時における末梢性ニューロパチー発現のリスクが静脈内投与時と比較して低減するかについて結論できないと考えることから、当該結果をもって、末梢性ニューロパチーの既往を有する患者に対して、本剤の特定の投与経路を推奨する根拠はないと考える（「(2) 3) 末梢性ニューロパチーについて」の項参照）。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、MM に対する用法・用量を、申請どおり下記のように設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を新たに注意喚起することが適切であると判断した。

[用法・用量]

1. 未治療の多発性骨髄腫

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 日目に静脈内投与又は皮下投与し、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 日目に静脈内投与又は皮下投与し、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）静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。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）静脈内投与又は皮下投与した後、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]

注射液の調製法及び投与法

1) 静脈内投与

1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。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。

2) 皮下投与

1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

1) MM に対する皮下投与に関する用法・用量について

申請者は、前治療歴の有無にかかわらず MM 患者において、本剤の皮下投与を新たな投与経路とする用法・用量の設定根拠について、下記のとおり説明している。

- MMY-3021 試験では、再発又は難治性の MM に対する既承認の用法・用量（3 週間を 1 サイクルとして各サイクルの 1、4、8 及び 11 日目に $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ を投与）に基づき、本剤を 8 サイクル投与する計画とされた。その結果、MMY-3021 試験における 4 サイクル実施後の ORR を主要評価項目として、本剤の静脈内投与に対する皮下投与の非劣性が検証され、本剤の静脈内投与時と皮下投与時における有効性が同程度であると考えられること。
- 日本人及び外国人の MM 患者における本剤の静脈内投与時の PK は大きく異なると考えられること、並びに MMY-3021 試験成績から本剤は皮下からほぼ完全に吸収されることが踏まえると、本剤の皮下投与時の曝露量は日本人及び外国人の MM 患者で大きく異なると推察されること（「＜審査の概略＞（1）3）日本人の MM 患者に対する皮下投与時の有効性について」の項参照）。
- 未治療の日本人 MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験である JPN-MM-102 試験における本剤の PK パラメータは、既治療の日本人 MM 患者を対象とした国内第 I / II 相試験である JPN-MM-101 試験と類似していたことから、未治療と既治療の日本人 MM 患者で本剤の曝露量は大きく異なると考えること。

機構は、以下のように考える。

未治療の MM 患者を対象とした本剤の皮下投与の臨床試験は実施されていないものの、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項での検討結果、並びに下記の点を踏まえると、皮下投与の用法・用量として、静脈内投与と同一の用法・用量を、前治療の有無にかかわらず設定することは可能と判断した。

- MMY-3021 試験結果から、静脈内投与と同一の用法・用量における皮下投与時の有効性が、静脈内投与時と大きな差異がなかったことを踏まえると、静脈内投与と同一の用法・用量であれば、未治療の MM 患者に対しても、皮下投与時の有効性が静脈内投与時と大きく異なると推測することは可能と考えること。
- 未治療の日本人 MM 患者を対象とした JPN-MM-102 試験及び既治療患者を対象とした JPN-MM-101 試験では安全性プロファイルに大きな差異はなく、また、JPN-MM-102 試験でより発現率が高かった肺障害については（「平成 23 年 8 月 15 日付審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照）、未治療の MM 患者に対する本剤の静脈内投与と同様に皮下投与においても、がん薬物療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、本剤の中止等の適切な対応がなされるのであれば、忍容可能であると考えられること。

2) 異なる濃度の調製液の誤投与について

機構は、皮下投与時には調製液を静脈内投与時と異なる濃度に調製することから、異なる濃度の調製液の誤投与に関する報告について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CAN-1004 試験及び MMY-3021 試験（2010 年 8 月 31 日データカットオフ）において、異なる濃度の調製液の誤投与（ $2.5\text{mg}/\text{mL}$ の調製液を静脈内投与にて誤投与）が報告された被

験者は、MMY-3021 試験の静脈内投与群及び皮下投与群で各 1 例であった。CAN-1004 試験において、該当する報告はなかった。MMY-3021 試験の静脈内投与群での 1 例は、投与 1 日目に静脈内投与（調製液濃度：2.5mg/mL）され、投与 69 日目に重篤及び Grade 3 以上の有害事象として肺炎が発現した。また、皮下投与群での 1 例は、投与 53 日目に静脈内投与（調製液濃度：2.5mg/mL）され、投与 148 日目に本剤の投与中止に至った有害事象として起立性低血圧が発現したものの、重篤及び Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。なお、皮下投与用として 2.5mg/mL の濃度に調製された注射剤を用い、静脈内投与に必要な液量として静脈内投与した場合には、過量投与となる可能性があるものの、当該 2 例は過量投与には該当しなかった。

以上より、製造販売後においても本剤の調製方法（溶解液量及び濃度）の誤りが生じる可能性があることから、これらの誤りを防止するために資材等を用いて医療現場に注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、異なる濃度の調製液を誤投与した事例が報告されており、調製方法の誤りを防ぐための注意喚起を添付文書等で行う必要があると考える。

3) 休薬・減量規準について

今回の承認申請時に提出された添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「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」として、疼痛を伴う Grade 1 又は 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）の場合に、静脈内投与及び皮下投与の双方において 1.3mg/m² の週 2 回投与を 1.3mg/m² の週 1 回投与に変更する旨が追記されていた。機構は、当該注意喚起の設定の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MM を対象とした、本剤を含む併用レジメンの海外臨床試験において、末梢性ニューロパシー発現の有無にかかわらず、治療開始時から本剤を週 2 回投与の代わりに週 1 回で投与した場合に Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパシー発現率が低下し、3 年生存率等の有効性は低下しないことが報告された（Blood 2010; 116: 4745-53）。当該試験結果を踏まえて、EU の専門家により提案された、本剤により発現した末梢性ニューロパシーに対する新たな用量調節法において「最大の効果を得るためには標準投与スケジュール（1.3mg/m²、週 2 回投与）を用いるべきであるが、Grade 1 の末梢性ニューロパシーが発現した早期から本剤の投与間隔を週 1 回投与に変更する」とされた（Lancet Oncol 2010; 11: 1086-95）。以上より、早期の用量減量により本剤の有効性を損なうことなく末梢性ニューロパシーの発現が抑えられると考えることから、本邦においても疼痛を伴う Grade 1 又は 2 の末梢性ニューロパシーが発現した時点で、本剤の投与間隔を週 1 回に変更するよう、用法・用量変更の目安を改訂することは妥当であると判断した。

機構は、下記の理由から、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において設定されている、「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」を現時点で改訂する必要はないと考える。ただし、今後も副作用発現時における本剤の用法・用量変更の目安に関するデータを情報収集し、新たな知見が得られた場合には当該目安の改訂を改めて検討すべきであると考えている。なお、上記の公表論文については、本剤投与に際しての参考となると考えることから、適切に情報提供することが望ましいと考える。

- 上記の海外臨床試験における投与スケジュールが本剤の有効性に及ぼす影響に関する検討は事後的に解析されたものであり、また、今般提出された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・用量変更の目安の改訂案が MMY-3021 試験において規定されていないことから、本剤の投与間隔を週 2 回投与から週 1 回投与に変更し

た場合の、本剤の有効性に及ぼす影響が不明であること。

- ・ 添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において設定されている本剤の減量（ $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の場合 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ へ減量又は $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ の場合 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ へ減量）による臨床的な意義を、上記の投与間隔変更時と比較することが困難であること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤を皮下投与した MM 患者を対象に使用実態下における本剤の皮下投与の安全性を検討することを目的とした、中央登録方式の使用成績調査（以下、「本調査」）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。

本調査では、本剤の皮下投与に伴って発現する注射部位反応の発現状況を主に確認する予定である。また、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験での末梢性ニューロパチーの発現率は静脈内投与群と比較して皮下投与群で低かったものの、日本人の MM 患者に対する本剤の皮下投与時の情報が極めて限られていることから、本剤の減量及び投与中止の原因となることが多く、臨床的に重要と考える末梢性ニューロパチーの発現状況も併せて確認する予定である。

観察期間は、MMY-3021 試験において皮下投与時の末梢性ニューロパチー初回発現時までの期間中央値が 84 日であること、及び未治療の MM 患者に対する本剤の投与サイクルが 6 週間間隔、再発又は難治性の MM 患者に対する本剤の投与サイクルが 3 週間間隔であることを踏まえ、18 週間を設定する予定である。なお、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験での有害事象の発現率について、1～4 サイクルと全投与期間で比較したところ、皮下投与群と静脈内投与群とで発現率の傾向は類似していたことから、投与経路の違いによる有害事象の発現時期の差異はないと考える。

目標症例数は、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験において注射部位反応が 96/159 例（60%）で発現しており、注射部位反応の各事象のうち血腫の発現が 3/159 例（2%）と最も低かったことから、2%以上の発現率で起こりうる注射部位反応の事象を 95%以上の確率で 1 例以上検出できる症例数として 160 例を設定する予定である。なお、本調査は、現在実施中の未治療の MM 患者を対象とした使用成績調査（目標症例数：180 例、登録期間：13 カ月間、実施予定施設数：約 150 施設）を参考に、登録期間を 1 年間と設定し、観察期間等を含めて調査期間 2 年間で実施する予定である。

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。

日本人の MM 患者に対する本剤の皮下投与の経験は極めて限られたものであることを考慮すると、本邦の使用実態下での本剤の皮下投与の安全性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施することに一定の意義はあると考える。一方、本剤の日本人患者での安全性について、本剤を静脈内投与した全症例を対象として実施された特定使用成績調査結果（安全性解析対象症例：1,010 例）より、適切な注意喚起等を行うことにより管理可能であることが確認されていることを踏まえると（「平成 23 年 8 月 15 日付審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照）、本邦の使用実態下における本剤の日本人での安全性情報は一定程度蓄積されていると考える。

以上より、本調査を実施する場合は、本剤の皮下投与時に注意を要する有害事象とされた注射部位反応等を中心として情報収集する計画とする必要があると考える。製造販売後調査における調査項目、調査期間、症例数等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(iv) 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資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 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。なお、有害事象の例数は、同一の被験者において発現した複数の有害事

象を含めて集計した結果を記載する。

MMY-3002 試験の結果については、前回申請時に提出された成績から変更されていないこと（「平成 23 年 8 月 15 日付審査報告書 ベルケイド注射用 3mg」参照）から、記載は省略した。

(1) 海外第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3021 試験）

有害事象は静脈内投与群で 73/74 例（99%）及び皮下投与群で 140/147 例（95%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、静脈内投与群で 67/74 例（91%）及び皮下投与群で 124/147 例（84%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は以下のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 13.0/J 13.0)	有害事象 例数 (%) *			
	静脈内投与群、74 例		皮下投与群、147 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	73 (99)	52 (70)	140 (95)	84 (57)
血液及びリンパ系障害				
貧血	26 (35)	6 (8)	53 (36)	18 (12)
白血球減少症	16 (22)	5 (7)	29 (20)	9 (6)
好中球減少症	20 (27)	13 (18)	42 (29)	26 (18)
血小板減少症	27 (36)	14 (19)	52 (35)	19 (13)
胃腸障害				
腹痛	8 (11)	0	5 (3)	1 (1)
上腹部痛	8 (11)	0	3 (2)	0
便秘	11 (15)	1 (1)	21 (14)	1 (1)
下痢	27 (36)	4 (5)	35 (24)	3 (2)
悪心	14 (19)	0	27 (18)	0
嘔吐	12 (16)	1 (1)	17 (12)	3 (2)
全身障害及び投与局所様態				
無力症	14 (19)	4 (5)	23 (16)	3 (2)
疲労	15 (20)	3 (4)	17 (12)	3 (2)
発熱	12 (16)	0	28 (19)	0
感染症及び寄生虫症				
带状疱疹	7 (9)	1 (1)	16 (11)	2 (1)
臨床検査				
体重減少	2 (3)	1 (1)	22 (15)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	7 (9)	0	14 (10)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	8 (11)	2 (3)	21 (14)	1 (1)
四肢痛	8 (11)	2 (3)	8 (5)	1 (1)
神経系障害				
頭痛	8 (11)	0	5 (3)	0
神経痛	17 (23)	7 (9)	35 (24)	5 (3)
末梢性感覚ニューロパチー	36 (49)	11 (15)	51 (35)	7 (5)
精神障害				
不眠症	8 (11)	0	18 (12)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	9 (12)	2 (3)	11 (7)	2 (1)
血管障害				
高血圧	3 (4)	0	14 (10)	3 (2)

*：いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は、静脈内投与群で 26/74 例（35%）及び皮下投与群で 53/147 例（36%）

に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、静脈内投与群では肺炎5例(7%)、下痢3例(4%)、末梢性感覚ニューロパチー及び腎不全各2例(3%)であり、皮下投与群では肺炎9例(6%)、発熱4例(3%)、下痢及び腎不全各3例(2%)、心房細動、無力症、帯状疱疹、食欲減退、脱水、腫瘍崩壊症候群、神経痛、不全対麻痺、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難及び起立性低血圧各2例(1%)であった。このうち、静脈内投与群の下痢、肺炎及び末梢性感覚ニューロパチー各2例(3%)、皮下投与群の肺炎及び発熱各3例(2%)、帯状疱疹、腫瘍崩壊症候群、神経痛、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び起立性低血圧各2例(1%)、心房細動、無力症、食欲減退、脱水及び腎不全各1例(1%)は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、静脈内投与群で20/74例(27%)、皮下投与群で33/147例(22%)に認められた。2例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、静脈内投与群で末梢性感覚ニューロパチー9例(12%)、神経痛7例(9%)、肺炎2例(3%)であり、皮下投与群で末梢性感覚ニューロパチー8例(5%)、神経痛7例(5%)、腎不全3例(2%)、血小板減少症、肺炎及び運動障害各2例(1%)であった。このうち、静脈内投与群の神経痛及び末梢性感覚ニューロパチー各7例(9%)、肺炎1例(1%)、皮下投与群の末梢性感覚ニューロパチー8例(5%)、神経痛7例(5%)、血小板減少症及び運動障害各2例(1%)、肺炎及び腎不全各1例(1%)は、本剤との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(26866138-JPN-MM-102 試験)

前回の承認申請(「平成23年8月15日付審査報告書 ベルケイド注射用3mg」参照)時に提出した成績のデータカットオフ日(2022年11月1日)において投与継続中であった8例の最終観察日(最後の被験者の最終観察日は2022年11月1日)までのデータを踏まえて、安全性の成績が更新された。

有害事象は0.7mg/m²群で6/6例(100%)、1.0mg/m²群で6/6例(100%)及び1.3mg/m²群で87/87例(100%)に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、0.7mg/m²群で6/6例(100%)、1.0mg/m²群で6/6例(100%)及び1.3mg/m²群で87/87例(100%)に認められた。いずれかの投与群で3例以上(第Ⅰ相部分)、及び30%以上(第Ⅱ相部分)に認められた有害事象は以下のとおりである。

有害事象(第Ⅰ相部分)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J 13.0)	例数 (%)					
	0.7mg/m ² 、6例		1.0mg/m ² 、6例		1.3mg/m ² 、6例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害						
白血球減少症	6 (100)	3 (50)	6 (100)	4 (67)	6 (100)	3 (50)
リンパ球減少症	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	6 (100)	6 (100)
好中球減少症	6 (100)	4 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (67)
血小板減少症	6 (100)	3 (50)	6 (100)	1 (17)	5 (83)	4 (67)
貧血	2 (33)	2 (33)	4 (67)	1 (17)	4 (67)	0
白血球増加症	3 (50)	0	2 (33)	0	4 (67)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	5 (83)	0	2 (33)	0	5 (83)	0
低ナトリウム血症	3 (50)	0	3 (50)	0	4 (67)	1 (17)
低アルブミン血症	3 (50)	0	4 (67)	0	1 (17)	0
高血糖	1 (17)	0	2 (33)	0	4 (67)	0
低リン酸血症	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	4 (67)	1 (17)
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	3 (50)	0	2 (33)	0	5 (83)	0
浮動性めまい	0	0	1 (17)	0	3 (50)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J 13.0)	例数 (%)					
	0.7mg/m ² 、6 例		1.0mg/m ² 、6 例		1.3mg/m ² 、6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害						
便秘	4 (67)	0	2 (33)	0	5 (83)	0
下痢	2 (33)	0	3 (50)	1 (17)	6 (100)	1 (17)
悪心	1 (17)	0	2 (33)	0	6 (100)	0
嘔吐	0	0	1 (17)	0	5 (83)	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	3 (50)	0	1 (17)	0	3 (50)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	2 (33)	0	4 (67)	0	3 (50)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
四肢痛	0	0	1 (17)	0	3 (50)	0
全身障害及び投与局所様態						
倦怠感	2 (33)	0	3 (50)	0	5 (83)	0
発熱	2 (33)	0	2 (33)	0	6 (100)	0
臨床検査						
C-反応性タンパク増加	2 (33)	0	3 (50)	0	4 (67)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	4 (67)	0	2 (33)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (67)	0	1 (17)	0	1 (17)	0

*：いずれかの群で3例以上に認められた有害事象

有害事象（第Ⅱ相部分）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J 13.0)	例数 (%) ^{*1}	
	1.3mg/m ² 、87 例 ^{*2}	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	87 (100)	86 (99)
血液及びリンパ系障害		
白血球減少症	86 (99)	65 (75)
リンパ球減少症	86 (99)	82 (94)
血小板減少症	86 (99)	49 (56)
好中球減少症	84 (97)	67 (77)
貧血	61 (70)	35 (40)
白血球増加症	44 (51)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	50 (58)	7 (8)
低ナトリウム血症	45 (52)	15 (17)
高血糖	43 (49)	4 (5)
低カリウム血症	42 (48)	9 (10)
低リン酸血症	40 (46)	18 (21)
高カリウム血症	34 (39)	6 (7)
低カルシウム血症	35 (40)	2 (2)
低アルブミン血症	31 (36)	0
神経系障害		
末梢性ニューロパチー	46 (53)	7 (8)
胃腸障害		
下痢	58 (67)	11 (13)
悪心	49 (56)	3 (3)
便秘	46 (53)	2 (2)
嘔吐	36 (41)	2 (2)
肝胆道系障害		
肝機能異常	44 (51)	6 (7)
皮膚及び皮下組織障害		

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J 13.0)	例数 (%) *1	
	1.3mg/m ² 、87 例 *2	
	全 Grade	Grade 3 以上
発疹	58 (67)	5 (6)
全身障害及び投与局所様態		
倦怠感	37 (43)	1 (1)
発熱	30 (35)	0
臨床検査		
C-反応性タンパク増加	57 (66)	1 (1)
血中乳酸脱水素酵素増加	50 (58)	1 (1)
体重減少	49 (56)	4 (5)
血中アルカリホスファターゼ増加	40 (46)	3 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	27 (31)	0

*1：発現率が 30%以上の有害事象、*2：第 I 相部分に登録された患者 6 例を含む。

重篤な有害事象は 0.7mg/m² 群で 2/6 例 (33.3%)、1.0mg/m² 群で 2/6 例 (33.3%) 及び 1.3mg/m² 群で 29/87 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は 0.7mg/m² 群で緑内障及び間質性肺疾患各 1 例 (16.7%)、1.0mg/m² 群で腎不全及び発熱各 1 例 (16.7%)、1.3mg/m² 群 (2 例以上に認められた事象) で腫瘍崩壊症候群、低酸素症、下痢、腸炎及び発疹各 2 例 (2.3%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 0.7mg/m² 群 2/6 例 (33.3%) 及び 1.3mg/m² 群で 34/87 例 (39.1%) に認められた。認められた本剤の投与中止に至った有害事象は 0.7mg/m² 群で間質性肺疾患 2 例 (33.3%)、1.3mg/m² 群 (2 例以上に認められた事象) で末梢性ニューロパチー 10 例 (11.5%)、末梢性感覚ニューロパチー 5 例 (5.7%)、末梢性運動ニューロパチー 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、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (26866138-CAN-1004 試験)

有害事象は静脈内投与群で 12/12 例 (100%) 及び皮下投与群で 11/12 例 (92%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、静脈内投与群で 12/12 例 (100%) 及び皮下投与群で 11/12 例 (92%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は以下のとおりである。

器官別大分類 基本語 (MedDRA 10.0/J10.0)	有害事象 例数 (%) *			
	静脈内投与群 (12 例)		皮下投与群 (12 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	9 (75)	11 (92)	7 (58)
血液及びリンパ系障害				
貧血	6 (50)	1 (8)	6 (50)	1 (8)
白血球減少症	4 (33)	1 (8)	6 (50)	1 (8)
好中球減少症	8 (67)	6 (50)	4 (33)	2 (17)
血小板減少症	3 (25)	3 (25)	4 (33)	3 (25)
耳及び迷路障害				
回転性めまい	1 (8)	0	2 (17)	0
胃腸障害				
便秘	1 (8)	0	3 (25)	0
下痢	7 (58)	0	4 (33)	0
悪心	5 (42)	0	4 (33)	0
嘔吐	3 (25)	0	4 (33)	0
全身障害及び投与局所様態				
無力症	8 (67)	0	7 (58)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (17)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA 10.0/J10.0)	例数 (%) *			
	静脈内投与群 (12 例)		皮下投与群 (12 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	2 (17)	0	1 (8)	0
感染症及び寄生虫症				
急性扁桃炎	2 (17)	0	0	0
気管支炎	0	0	2 (17)	0
口腔ヘルペス	2 (17)	0	2 (17)	0
鼻炎	0	0	2 (17)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	2 (17)	1 (8)	1 (8)	0
骨痛	3 (25)	1 (8)	0	0
四肢痛	2 (17)	0	0	0
斜頸	2 (17)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	2 (17)	0	1 (8)	0
ニューロパシー	7 (58)	1 (8)	7 (58)	2 (17)
末梢性感覚ニューロパシー	2 (17)	1 (8)	1 (8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	1 (8)	0	2 (17)	0

*：いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は静脈内投与群で 5/12 例 (42%) 及び皮下投与群で 1/12 例 (8%) に認められた。各群に認められた重篤な有害事象は静脈内投与群で心房細動、帯状疱疹、背部痛、失神、労作性呼吸困難、呼吸不全及び骨接合各 1 例 (8%)、皮下投与群でニューロパシー 1 例 (8%) であった。このうち、静脈内投与群の背部痛、労作性呼吸困難及び呼吸不全各 1 例 (8%)、皮下投与群のニューロパシー 1 例 (8%) は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、静脈内投与群で 6/12 例 (50%) 及び皮下投与群で 2/12 例 (17%) に認められた。各群に認められた本剤の投与中止に至った有害事象は静脈内投与群で血小板減少症、心房細動、下痢、疼痛、食欲不振、ニューロパシー、末梢性感覚ニューロパシー、失神及び呼吸不全各 1 例 (8%) であり、皮下投与群でニューロパシー 2 例 (17%) であった。このうち、静脈内投与群の血小板減少症、下痢、食欲不振、ニューロパシー、末梢性感覚ニューロパシー及び呼吸不全各 1 例 (8%)、皮下投与群のニューロパシー 2 例 (17%) は、本剤との因果関係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

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た。その結果、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、本剤の皮下投与に係る用法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。また、機構は、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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 2 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 24 年 1 月 31 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、審査報告 (1) の「(1) 有効性について」の項における検討の結果、前治療歴のある多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (26866138-MMY-3021 試験、以下、「MMY-3021 試験」) において、下記の理由から、MM 患者に対するベルケイド注射用 3mg（以下、「本剤」）の皮下投与は、静脈内投与と同様に有効性が期待できると判断した。

- 本剤の皮下投与群の静脈内投与群に対する 4 サイクル後の奏効率（以下、「ORR」）は静脈内投与群 42% (31/73 例)、皮下投与群 42% (61/145 例) であり、事前に設定された非劣性の定義に基づき、「 $ORR(\text{皮下投与群}) - ORR(\text{静脈内投与群}) \times 0.60$ 」の 95%信頼区間（以下、「CI」）下限が 0 以上であった (16.8 [95%CI: 6.1, 27.1])。皮下投与群の ORR が静脈投与群の 60%より劣らないと設定された非劣性マージンは、静脈内投与に対する皮下投与の有効性を比較検討するための設定としては大きいものの、事前に設定された仮説は満たされていることから、静脈内投与群に対する皮下投与群の非劣性が検証されたこと。
- Time-to-event に関する評価項目（無増悪期間（以下、「TTP」）、無増悪生存期間（以下、「PFS」）及び全生存期間）について本剤の皮下投与群と静脈内投与群とで大きな差異はないこと。

また、機構は、日本人 MM 患者に対する本剤の皮下投与時の有効性については、日本人 MM 患者を対象とした臨床試験は実施されていないものの、審査報告 (1) の「(1) 3) 日本人の MM 患者に対する皮下投与時の有効性について」の項における検討の結果、日本人 MM 患者においても、本剤の皮下投与時には、静脈内投与時と同様に有効性が期待できると判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- MMY-3021 試験の ORR の結果のみに基づいて、静脈内投与群に対する皮下投与群の非劣性が検証されたと判断することについては、機構の指摘に加えて、層別 Mantel-Haenszel 法に基づく ORR の比の 95%CI は 0.71 から 1.37 と幅が広がったことに留意する必要があるものの、本試験の副次評価項目である TTP 及び PFS の静脈内投与群に対する皮下投与群のハザード比及び 95%CI の結果も併せて考慮した場合には、機構の判断どおり、静脈内投与群の有効性に対して皮下投与群が劣らないことを示唆す

る結果であったと考える。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、皮下投与時と静脈内投与時での本剤の安全性プロファイルについては、皮下投与時の注射部位反応以外に大きな差異は認められないと判断した。したがって、本剤の静脈内投与時に特徴的であると判断した有害事象（肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、腫瘍崩壊症候群及び横紋筋融解症）（「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、皮下投与時においても同様に注意すべきであると判断した。加えて、本剤の皮下投与時に注意を要する有害事象として注射部位反応があり、本剤の皮下投与時には、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。また、本剤の皮下投与にあたっては、静脈内投与時と同様、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師により、有害事象の観察や管理、本剤の中止等の適切な対応がなされるのであれば、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により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 臨床試験で得られた本剤の静脈内投与時と皮下投与時の安全性を比較できるよう、臨床試験時の情報を適切に提供する必要があると考える。
- 投与経路と末梢神経障害の発現リスクの差異に関する検討結果は、医療現場及び本剤の投与対象となる患者にとって有用な情報となる可能性があることから、静脈内投与時と皮下投与時の安全性プロファイルの差異について、引き続き検討することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

臨床試験で得られた投与経路別の安全性の結果については、添付文書を用いて情報提供が必要であると考える。また、静脈内投与時と皮下投与時の安全性の差異に関して、今後、新たな知見が得られた際には、適切に医療現場に情報提供が必要であると考える。

機構は、上記の 2 点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

また、審査報告（1）の作成時点で申請者に確認中であった、進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）及び静脈炎の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

PML について、本邦での今般の承認申請後に、米国 Millennium Pharmaceuticals 社において PML の発現状況及び安全対策の要否が計 2 回（2012 年 4 月及び 7 月）検討され、2 回目の検討において、製造販売後に PML に関する副作用報告が集積している旨を企業中核データシートに追記することが決定された。PML の発現状況については、PML を示唆する有害事象に関する報告が 7 例集積（うち 1 例が国内症例、2012 年 9 月 20 日データロック）された。7 例全例（MM 6 例、急性骨髄性白血病 1 例）で免疫抑制作用を有する薬剤が併用されていた。また、7 例全例が死亡し、うち本剤との因果関係が否定できないと判断された症例は海外 2 例で、死因は 1 例が再発した急性骨髄性白血病及び PML、別の 1 例が不明であった。当該集積状況を踏まえ、国内においても PML について、添付文書を用いて PML が発現した際に適切な処置を行うよう注意喚起する予定である。

静脈炎について、本邦での今般の承認申請後に、日本人 MM 患者に対して本剤（2.5mg/mL）を皮下投与後に本剤との因果関係を否定できない Grade 2 の注射部位反応（静脈炎及び紅斑）並びに中等度のそう痒症を発現した 1 例が報告された（Int J Hematol 2012; 96: 525-7）。これらの有害事象に対してステロイド外用剤が使用され、静脈炎、紅斑及びそう痒症は軽快した。また、上記の公表論文において報告された患者に加えて、3 例で静脈炎が発現し、いずれの患者も自然軽快した。当該集積状況を踏まえ、公表論文で報告された患者の詳細情報等について、資材を用いて情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤との因果関係が否定できない患者が報告されていること等から、PML 及び静脈炎について添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、審査報告 (1) の「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、MM 患者における皮下投与時と静脈内投与時で本剤の有効性及び安全性が大きく異なることはなく、本剤の皮下投与は静脈内投与と同様に、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ものと判断した。

また、機構は、皮下投与が本剤の投与経路の選択肢として加わることにより、臨床上の利便性の向上に寄与する可能性はあると考えるものの、投与経路の使い分けを明らかにする成績は示されていないと考える。加えて、MMY-3021 試験において、静脈内投与時と比較して皮下投与時における末梢性ニューロパチー発現率は低かったものの、当該結果のみをもって、静脈内投与時と比較して皮下投与時における末梢性ニューロパチーの発現リスクが低減するとまで結論できないと考える。以上のことから、現時点では、末梢性ニューロパチーの既往を有する患者に対して、本剤の特定の投与経路を推奨する根拠は明確ではないと考えるが、末梢性ニューロパチーの発現リスク低減に関する公表論文 (Blood 2010; 116: 4745-53、Lancet Oncol 2010; 11: 1086-95) については、本剤投与に際しての参考となると考えることから、適切に情報提供することが望ましいと考える。

専門協議において、専門委員から下記の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 静脈内投与時と比較して皮下投与時の末梢性ニューロパチーの発現率が低値傾向を示したことについて、末梢性ニューロパチーの既往を有する患者に対して、本剤の皮下投与を積極的に推奨するためには、更なる知見の蓄積が必要であると考ええる。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「(4) 用法・用量について」の項における検討の結果、申請どおりの用法・用量を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を新たに注意喚起することが適切であると判断した。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

注射液の調製法及び投与法

1) 静脈内投与

1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。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。

2) 皮下投与

1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

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

- 皮下への反復投与に際して、国内では習慣的に上腕部への投与が繰り返される可能性が懸念されることから、臨床試験で設定された本剤の投与部位（腹部、大腿部等）に関する情報を提供するとともに、同一部位への反復投与を避ける旨の注意喚起が必要である。

- 皮下投与時及び静脈内投与時では、調製液の最終濃度が異なることから、添付文書での注射液の調製法に関する記載は、調製する医療従事者がより理解しやすいように工夫する必要がある。

機構は、本剤の皮下投与時における投与部位等の注意喚起の必要性、及びその方策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

海外第Ⅰ相試験（26866138-CAN-1004 試験、以下、「CAN-1004 試験」）及び MMY-3021 試験のいずれの試験においても、腹部又は大腿部に左右交互に皮下投与し、サイクル内の同一投与部位への皮下投与を避けることが規定された。また、同一部位に繰り返し皮下投与した場合、皮下脂肪組織の委縮や皮膚硬結が生じ、注射液の吸収が低下する可能性が考えられる。以上より、臨床試験における上記の規定等を踏まえて、添付文書等を用いて、本剤を繰り返し皮下投与する場合には、同一投与部位を避ける等の旨を情報提供する予定である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

投与部位等の注意喚起については、申請者の回答を了承した。また、注射液の調製法については、MMY-3021 試験において、本剤の皮下投与時に異なる濃度の調製液を誤投与した事例（2.5mg/mL の調製液を静脈内投与にて誤投与）が報告されたことを踏まえ（審査報告（1）「Ⅱ.3.（iii）＜審査の概略＞（4）2）異なる濃度の調製液の誤投与について」の項参照）、調製方法の誤りを防ぐために、本剤を調製する医療従事者がより理解しやすい記載となるよう工夫する必要があると考える。

機構は、上記の点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は本剤の調製法として表形式の記載を併記する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上より、機構は、下記のとおり用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

〔用法・用量〕

1. 未治療の多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、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日目に静脈内投与又は皮下投与し、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髄腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。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）静脈内投与又は皮下投与した後、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〕

注射液の調製法

1) 静脈内投与

- 1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。
- 2) 皮下投与
 - 1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

注射液の調製法

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

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、MM 患者を対象に使用実態下における本剤の皮下投与の安全性を検討することを目的として、目標症例数 160 例、観察期間 18 週間とした製造販売後調査を計画している（審査報告（1）「II.3. (iii) <審査の概略>（5）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、審査報告（1）の「（5）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、臨床試験では日本人の MM 患者に対する本剤の皮下投与の経験はないことから、本邦の使用実態下での本剤の皮下投与の安全性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施することに一定の意義はあると判断した。また、当該調査を実施する場合は、本剤の皮下投与時に注意を要する事象とされた注射部位反応等を中心として情報収集する計画と必要があるかと判断した。

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

- ・ 解析予定目標症例数及び観察期間については、注射部位反応に関する情報収集を主な目的として設定した場合には、より少ない目標症例数、及びより短期の観察期間を設定することが可能と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、目標症例数及び観察期間について注射部位反応の発現状況を踏まえて再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のとおり回答した。

製造販売後調査においては、本剤の皮下投与による注射部位反応の発現状況が把握可能となる目標症例数及び観察期間を設定した調査計画に変更する。症例数については、MMY-3021 試験及び CAN-1004 試験において認められた注射部位反応の発現率が 60%（96/159 例）であり、60%の発現率の 95%CI 幅を±10%の推定精度にて得るためには 93 例必要である。したがって、脱落例を 5%程度考慮した上で、目標症例数を 100 例と設定する。また、観察期間については、本剤の皮下投与時と静脈内投与時での安全性プロファイルに大きな差異が認められないことから、現在実施中の未治療の MM 患者を対象とした使用成績調査の観察期間と同一の 6 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) その他

機構は、MMY-3021 試験に本邦から参加しなかった理由について説明を求め、申請者は、MMY-3021 試験が開始された 2008 年当時、本邦では未治療の MM に対する臨床開発を優先していたことから、本邦から当該試験に参加できなかった旨を回答した。

機構は、以下のように考える。

日本人患者における本剤の皮下投与時における成績は、本剤の皮下投与の有効性及び安全性を評価するために重要であると考えことから、今後、当該成績に関する新たな知見が得られた際には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、上記の点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

Ⅲ. 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、本剤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、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。本剤の再審査期間は6年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果] (変更なし)

多発性骨髄腫

[用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

1. 未治療の多発性骨髄腫

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日目に静脈内投与又は皮下投与し、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日目に静脈内投与又は皮下投与し、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) 静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬 (12～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。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) 静脈内投与又は皮下投与した後、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。

[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) がより高頻度で発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。
 - 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。
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

[効能又は効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

「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。

[用法及び用量に関連する使用上の注意] (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をすること。
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. 本剤の投与については、以下の表に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

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/m^2) 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

*NCI-CTCAE v4.0

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

*NCI-CTCAE v4.0

5. 注射液の調製法

1) 静脈内投与

本剤は1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。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。~~

2) 皮下投与

1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

注射液の調製法

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

6. ~~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。~~