

## 審査報告書

令和元年7月16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 3 mg  
[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 30 年 12 月 14 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (22 薬) 第 234 号、平成 22 年 11 月 10 日付け薬食審査発 1110 第 2 号)  
[審査担当部] 新薬審査第五部  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、未治療の多発性骨髄腫に対する本品目のダラツムマブ (遺伝子組換え)、メルファラン及びプレドニゾロンとの併用投与の一定の有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

多発性骨髄腫

マントル細胞リンパ腫

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

(変更なし)

#### [用法及び用量]

##### 1. 未治療の多発性骨髄腫

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

##### A 法:

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間 (1、4、8、11 日目) 投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3

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

B法（再発又は難治性の場合に限る）：

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

~~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 mg/m<sup>2</sup>（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 mg/m<sup>2</sup>（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。~~

## ~~32. マントル細胞リンパ腫~~

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

## ~~43. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫~~

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

（下線部追加、取消線部削除）

## 審査報告 (1)

令和元年6月6日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] ベルケイド注射用 3 mg  
[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 30 年 12 月 14 日  
[剤形・含量] 1 パイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果] 多発性骨髄腫  
マントル細胞リンパ腫  
原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫  
(変更なし)

[申請時の用法・用量] 1. 未治療の多発性骨髄腫  
1) 抗悪性腫瘍剤 [ダラツムマブ (遺伝子組換え)、メルファラン及びブレドニゾロン] との併用療法  
通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m<sup>2</sup> (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 週間を初回サイクルとする。  
2 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。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。  
2) その他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、  
通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m<sup>2</sup> (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 mg/m<sup>2</sup> (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

間休業（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。

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 日間休業（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

### 3. マントル細胞リンパ腫

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

### 4. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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

（下線部追加、取消線部削除）

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 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 .....	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	16

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、Millennium Pharmaceuticals 社及び Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development 社（現 Janssen Research & Development 社）が共同開発したプロテアソーム阻害剤である。本薬は、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- $\kappa$ 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。

本邦において、本薬は、2006年10月に「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以降、2011年9月に「多発性骨髄腫」、2015年6月に「マントル細胞リンパ腫」、2018年3月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」を効能・効果として、本薬単独又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の用法・用量にて承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

未治療の MM に対する本薬/DMP 投与の臨床開発として、米国 Janssen Research & Development 社により、海外第 I 相試験（1001 試験）及び国際共同第 III 相試験（3007 試験）が、それぞれ 2014 年 3 月及び 2015 年 2 月から実施された。

なお、本薬の未治療の MM に対する本薬/DMP 投与に係る用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、3007試験への患者登録が2015年6月から開始された。

今般、3007試験を主要な試験成績として、未治療のMMに対する本薬の用法・用量を変更する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2010年11月に「初発の多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（22薬）第234号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として 1001 試験成績が提出されており、申請者は、当該試験成績等に基づき、DMP 投与が本薬の PK に明確な影響を及ぼさない旨を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出され、参考資料として、海外第Ⅰb相試験 1 試験が提出された（表 1）。

表 1 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	国際共同	3007 試験	Ⅲ	ASCT の適応とらない未治療の MM 患者	680 ①337 ②343	①本薬/DMP を投与 ②本薬/MP を投与	有効性 安全性
参考	海外	1001 試験	Ⅰb	MM 患者	133 ①6 ②12 ③12 ④103	①1 サイクルを 21 日間として、本薬/DEX との併用で、Dara 16 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3 サイクル以降は Q3W で静脈内投与 ②1 サイクルを 21 日間として、本薬/Td との併用で、Dara 16 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3 サイクル以降は Q3W で静脈内投与 ③本薬/DMP を投与 ④1 サイクルを 28 日間として、Pd との併用で、Dara 16 mg/kg を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は、Q4W で静脈内投与	安全性 PK

各試験における本薬/MP 及び本薬/DMP の用法・用量は、表 2 のとおりであった。

表 2 本薬/MP 及び本薬/DMP の用法・用量

	用法・用量
本薬/MP	1 サイクルを 42 日間として、本薬 1.3 mg/m <sup>2</sup> を、第 1 サイクルの第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目、第 2～9 サイクルの第 1、8、22 及び 29 日目に皮下投与（皮下投与が忍容不可の場合は静脈内投与）、メルファラン 9 mg/m <sup>2</sup> 及びプレドニゾン又は prednisone（本邦未承認）60 mg/m <sup>2</sup> を各サイクルの第 1～4 日目に経口投与（最大 9 サイクルまで）。
本薬/DMP	1 サイクルを 42 日間として、本薬/MP との併用で Dara 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2～9 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 10 サイクル以降 <sup>*1</sup> では 1 サイクルを 28 日間として、Dara 16 mg/kg を Q4W で静脈内投与。ただし、各サイクルの第 1 日目では、Dara による infusion reaction に対する予防的投与としてステロイド薬（3007 試験では DEX 20 mg（又は等価のステロイド薬）、1001 試験ではメチルプレドニゾン 100 mg（又は等価のステロイド薬））を投与することとされたため、当該第 1 日目ではプレドニゾン又は prednisone（本邦未承認）の投与は行われなかった。

\*1：第 10 サイクル以降の Dara の単独投与は 3007 試験のみで行われた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。1001 試験については、Dara の初回承認申請時に提出されていることから

(「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照)、試験成績の概略の記載を省略した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 : 3007 試験<2015 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 6 月 12 日] >)

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 (目標症例数 : 700 例) を対象に、本薬/DMP 群の有効性及び安全性を本薬/MP 群と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 25 の国又は地域、162 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/DMP 群では、第 1～9 サイクルにおいては、1 サイクルを 42 日間として、本薬/MP<sup>1)</sup> との併用で、Dara 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2～9 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 10 サイクル以降においては、1 サイクルを 28 日間として、Dara 16 mg/kg を Q4W で静脈内投与することとされた。本薬/MP 群では、本薬/MP<sup>1)</sup> を投与することとされた。本薬/DMP 群及び本薬/MP 群のいずれにおいても疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 706 例 (本薬/DMP 群 350 例、本薬/MP 群 356 例) のうち、症例削除が行われた 26 例<sup>2)</sup> を除く 680 例 (本薬/DMP 群 337 例、本薬/MP 群 343 例) が ITT 集団とされ (うち、日本人患者は本薬/DMP 群 11 例、本薬/MP 群 13 例)、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 674 例 (本薬/DMP 群 333 例、本薬/MP 群 341 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/DMP 群 11 例、本薬/MP 群 13 例)。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73 等) に基づく中央判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が、約 216 件のイベント (目標のイベント数 360 件の 60%) が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点 (データカットオフ日 : 2017 年 6 月 12 日) における、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、本薬/MP 群に対する本薬/DMP 群の優越性が検証された<sup>3)</sup>。

表 3 PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

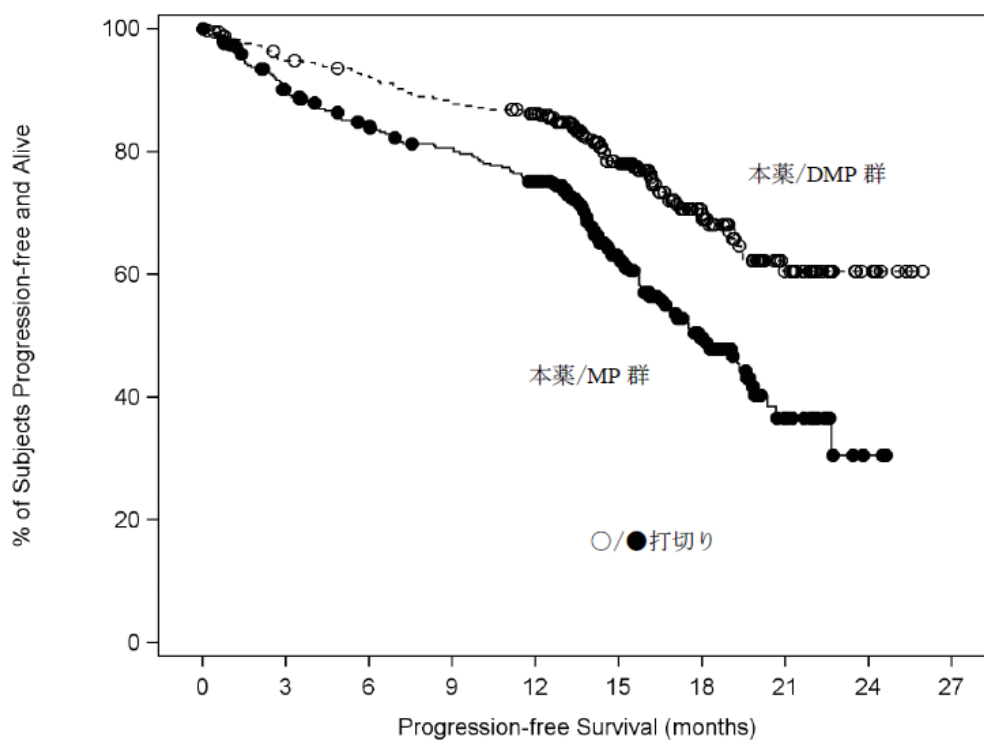
	本薬/DMP 群	本薬/MP 群
例数	337	343
死亡又は増悪数 (%)	87 (25.8)	141 (41.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	17.91 [16.13, 19.81]
ハザード比*1 [95%CI]		0.51 [0.39, 0.67]
p 値 (両側) *2		<0.0001

\*1 スクリーニング時の ISS による病期 (1、2、3)、地域 (欧州、その他の地域)、年齢 (75 歳未満、75 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、\*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.0097

<sup>1)</sup> 用法・用量は表 2 を参照。

<sup>2)</sup> いずれも日本人症例であり、本試験において使用された本薬のロット番号が特定できなかったため、ITT 集団には含めないこととされた (8.1 及び 8.2 参照)。なお、症例削除前の集団と症例削除後の集団における有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

<sup>3)</sup> 症例削除前の集団での PFS の結果 (ハザード比 [95%CI] : 0.50 [0.38, 0.65]、p 値 (両側) <0.0001、有意水準両側 0.0103) を基に、IDMC により試験の早期中止が提言された。



Subjects at risk

本薬/MP 群	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0
本薬/DMP 群	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0

図1 PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2017年6月12日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/DMP群14/333例(4.2%)、本薬/MP群16/341例(4.7%)に認められた。疾患進行(本薬/DMP群2例、本薬/MP群0例)以外の死因は、本薬/DMP群で死亡2例、肺炎、急性心筋梗塞、心停止、急性心不全、頭蓋内出血、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、TLS、上気道感染及び腸管虚血各1例、本薬/MP群で心停止及び死亡各2例、敗血症性ショック、TLS、急性腎障害、無尿、カンジダ性敗血症、心不全、心肺停止、脳梗塞、閉塞性気道障害、肺塞栓症、敗血症及び外傷性ショック各1例であった。このうち、本薬/DMP群の肺炎、急性心筋梗塞及びTLS各1例、本薬/MP群の肺塞栓症1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡(本薬/MP群1例)の死因は、外傷性ショックであり、治験薬との因果関係は否定された)。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

本一変申請は、未治療のMMに対するDMPとの併用下での本薬の用法について、週2回投与から週1回投与への移行時期を「第2サイクル<sup>4)</sup>から」とする用法を追加(既承認の未治療のMMに対する他の抗悪性腫瘍剤との併用下での用法は、上記の移行時期が「第5サイクル<sup>4)</sup>から」と設定されている)することを目的としている(7.R.4参照)。しかしながら、提出された評価資料は、ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象に、上記の用法を用いた本薬/MP投与に対するDaraの上乗せ効果を検討することを目的とした3007試験のみであった。

<sup>4)</sup> 1サイクルを42日間とした場合。



上記の状況を踏まえ、機構は、3007 試験に加えて、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な診療ガイドライン並びに公表論文を基に、未治療の MM 患者に対する上記の本薬/DMP 投与の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

### 7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、未治療の MM 患者に対する本薬/DMP 投与の有効性について、以下のように説明している。

3007 試験において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、本薬/MP 群に対する本薬/DMP 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

3007 試験の日本人集団における、中間解析時点での IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 日本人集団における PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

	本薬/DMP 群	本薬/MP 群
例数	11	13
死亡又は増悪数 (%)	2 (18.2)	5 (38.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [16.72, NE]	20.67 [9.92, 20.67]
ハザード比* [95%CI]	0.39 [0.07, 1.99]	

\*: 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

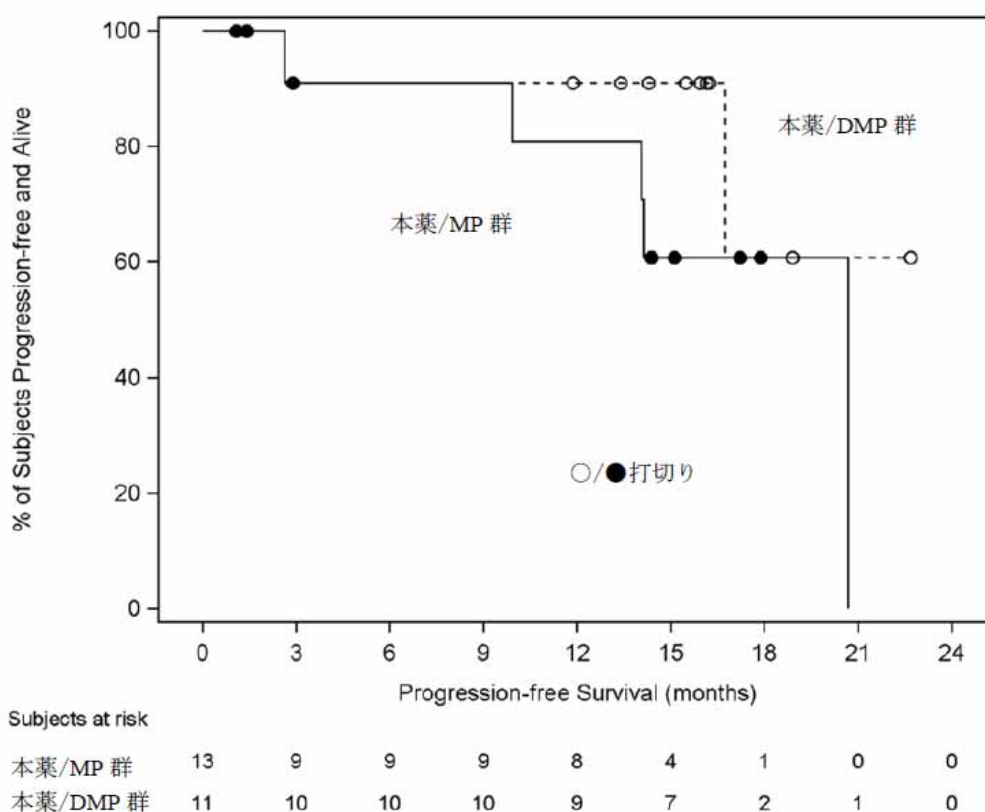


図 2 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

次に、国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、未治療の MM に対する本薬/DMP 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

#### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v2.2019) : ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対して、本薬/DMP、本薬/Ld、Ld (いずれも Category 1<sup>5)</sup>) 及び本薬/Cd 投与 (Category 2A<sup>6)</sup>) が推奨される。

#### <教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2018 USA) : ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (3007 試験) の成績として、本薬/MP 群と比較した本薬/DMP 群の PFS 等の結果が記載されている。

上記の状況等を踏まえると、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/DMP 投与は標準的治療の一つとして位置付けられており、当該投与の一定の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 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、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/DMP 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、TLS、感染症、HBV の再活性化等) (「平成 18 年 8 月 10 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3 mg」、「平成 23 年 8 月 15 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3 mg」、「平成 24 年 11 月 8 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3 mg」及び「平成 27 年 5 月 19 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3 mg」参照) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/DMP 投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 本薬/DMP 投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、3007 試験 (データカットオフ日 : 2017 年 6 月 12 日) において認められた安全性情報を基に、本薬/DMP 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。  
3007 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>6)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

表5 安全性の概要 (3007 試験)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/DMP 群 333 例	本薬/MP 群 341 例	本薬/DMP 群 11 例	本薬/MP 群 13 例	本薬/DMP 群 322 例	本薬/MP 群 328 例
全有害事象	321 (96.4)	329 (96.5)	11 (100)	13 (100)	310 (96.3)	316 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	260 (78.1)	264 (77.4)	11 (100)	13 (100)	249 (77.3)	251 (76.5)
死亡に至った有害事象	19 (5.7)	19 (5.6)	1 (9.1)	1 (7.7)	18 (5.6)	18 (5.5)
重篤な有害事象	138 (41.4)	113 (33.1)	3 (27.3)	5 (38.5)	135 (41.9)	108 (32.9)
投与中止*1に至った有害事象	17 (5.1)	30 (8.8)	2 (18.2)	3 (23.1)	15 (4.7)	27 (8.2)
休薬*2に至った有害事象	190 (57.1)	157 (46.0)	10 (90.9)	9 (69.2)	180 (55.9)	148 (45.1)
減量*3に至った有害事象	123 (36.9)	150 (44.0)	5 (45.5)	7 (53.8)	118 (36.6)	143 (43.6)

\*1: 本薬を含むすべての治験薬の投与中止、\*2: 本薬又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、\*3: 本薬、メルファラン、若しくはプレドニゾン又は prednisone (本邦未承認) のいずれか 1 剤以上の減量。なお、Dara の減量基準は設定されなかった。

3007 試験において、本薬/MP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、上気道感染 (本薬/DMP 群: 89 例 (26.7%)、本薬/MP 群: 49 例 (14.4%)、以下、同順)、肺炎 (52 例 (15.6%)、17 例 (5.0%)) であった。本薬/MP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎 (39 例 (11.7%)、14 例 (4.1%)) であった。DMP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (34 例 (10.2%)、11 例 (3.2%)) であった。本薬/MP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症 (47 例 (14.1%)、30 例 (8.8%))、好中球減少症 (45 例 (13.5%)、34 例 (10.0%))、肺炎 (28 例 (8.4%)、5 例 (1.5%))、上気道感染 (24 例 (7.2%)、9 例 (2.6%))、気管支炎 (14 例 (4.2%)、6 例 (1.8%))、神経痛 (12 例 (3.6%)、5 例 (1.5%)) 及び貧血 (11 例 (3.3%)、3 例 (0.9%)) であった。本薬/MP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、血小板減少症 (39 例 (11.7%)、33 例 (9.7%)) であった。本薬/MP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3007試験の本薬/DMP群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった有害事象は、白血球減少症 (日本人患者: 10例 (90.9%)、外国人患者: 29例 (9.0%)、以下、同順)、血小板減少症 (9例 (81.8%)、151例 (46.9%))、好中球減少症 (8例 (72.7%)、157例 (48.8%))、リンパ球減少症 (8例 (72.7%)、22例 (6.8%))、悪心 (6例 (54.5%)、60例 (18.6%)) 注射部位紅斑 (6例 (54.5%)、5例 (1.6%))、下痢 (5例 (45.5%)、71例 (22.0%))、末梢性浮腫 (5例 (45.5%)、56例 (17.4%))、嘔吐 (4例 (36.4%)、50例 (15.5%))、食欲減退 (4例 (36.4%)、32例 (9.9%)) 及び不眠症 (3例 (27.3%)、17例 (5.3%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症 (8例 (72.7%)、13例 (4.0%))、リンパ球減少症 (8例 (72.7%)、11例 (3.4%))、好中球減少症 (7例 (63.6%)、124例 (38.5%))、血小板減少症 (7例 (63.6%)、105例 (32.6%)) 及び下痢 (2例 (18.2%)、7例 (2.2%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症 (2例 (18.2%)、21例 (6.5%)) 及びリンパ球減少症 (2例 (18.2%)、0例) であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、機構は、未治療のMM患者を対象とした3007試験の本薬/MP群（週2回投与から週1回投与への移行時期を第2サイクル<sup>4)</sup>と設定）と既承認の未治療のMM患者に対する用法・用量（週2回投与から週1回投与への移行時期を第5サイクル<sup>4)</sup>と設定）を用いた海外第Ⅲ相試験（VISTA試験）の本薬/MP群との間の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3007試験及びVISTA試験<sup>7)</sup>の本薬/MP群における安全性の概要は、表6のとおりであった。

表6 3007試験及びVISTA試験における本薬/MP群の安全性の概要

	例数 (%)	
	3007試験	VISTA試験
	本薬/MP群 341例	本薬/MP群 340例
全有害事象	329 (96.5)	338 (99.4)
Grade 3以上の有害事象	264 (77.4)	304 (89.4)
死亡に至った有害事象	19 (5.6)	27 (7.9)
重篤な有害事象	113 (33.1)	155 (45.6)
投与中止 <sup>*1)</sup> に至った有害事象	30 (8.8)	50 (14.7)
休薬 <sup>*2)</sup> に至った有害事象	157 (46.0)	271 (79.7)
減量 <sup>*3)</sup> に至った有害事象	150 (44.0)	188 (55.3)

\*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止、\*2：本薬又は併用薬のいずれか1剤以上の休薬、  
\*3：本薬又は併用薬のいずれか1剤以上の減量。

VISTA試験<sup>8)</sup>と比較して3007試験で発現率が10%以上高かった有害事象、Grade 3以上の有害事象及び治験薬の休薬又は減量に至った有害事象、並びにVISTA試験と比較して3007試験で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3007試験と比較してVISTA試験で発現率が15%以上高かった有害事象は、下痢（3007試験：83例（24.3%）、VISTA試験：157例（46.2%）、以下、同順）、悪心（72例（21.1%）、164例（48.2%））、便秘（62例（18.2%）、125例（36.8%））、嘔吐（53例（15.5%）、112例（32.9%））、白血球減少症（51例（15.0%）、113例（33.2%））及び神経痛（16例（4.7%）、121例（35.6%））であった。3007試験と比較してVISTA試験で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、白血球減少症（28例（8.2%）、77例（22.6%））及びリンパ球減少症（20例（5.9%）、67例（19.7%））であった。3007試験と比較してVISTA試験で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は、肺炎（0例、7例（2.1%））であった。3007試験と比較してVISTA試験で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（11例（3.2%）、37例（10.9%））、血小板減少症（4例（1.2%）、13例（3.8%））、発熱（4例（1.2%）、12例（3.5%））、下痢（2例（0.6%）、18例（5.3%））、脱水（1例（0.3%）、13例（3.8%））及び悪心（1例（0.3%）、9例（2.6%））であった。3007試験と比較してVISTA試験で発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症（1例（0.3%）、10例（2.9%））であった。3007試験と比較してVISTA試験で発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（34例（10.0%）、89例（26.2%））、血小板減少症（30例（8.8%）、69例（20.3%））、末梢性感覚ニューロパチー（25例（7.3%）、63例（18.5%））、神経痛（5例（1.5%）、65例（19.1%））及び貧血（3例（0.9%）、38例（11.2%））であった。3007試験と比較し

<sup>7)</sup> 1サイクルを42日間として、本薬1.3 mg/m<sup>2</sup>を、第1~4サイクルの第1、4、8、11、22、25、29及び32日目、第5~9サイクルの第1、8、22及び29日目に静脈内投与、メルファラン9 mg/m<sup>2</sup>及びprednisone（本邦未承認）60 mg/m<sup>2</sup>を各サイクルの第1~4日目に経口投与（9サイクルまで投与）された。

<sup>8)</sup> 有害事象は、MedDRA/J ver.20.0により集計された。

て VISTA 試験で発現率が 10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、神経痛（11 例（3.2%）、72 例（21.2%））であった。

3007 試験と VISTA 試験を実施した時期には約 10 年の差があり、合併症に対する支持療法の違い等があるため、有害事象の発現状況を直接的に比較することには限界があるものの、MM 患者に対する本薬の週 2 回投与から週 1 回投与への移行時期の差異による安全性に特段の懸念は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3007 試験において、本薬/MP 群と比較して本薬/DMP 群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、本薬投与により発現する新たな有害事象は認められておらず、本薬/DMP 投与は忍容可能であると判断した。

本薬/DMP 投与の安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、3007 試験の結果を基に安全性プロファイルの国内外差に関して明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象には注意が必要と判断した。

また、週 2 回投与から週 1 回投与への移行時期を第 2 サイクル<sup>4)</sup>とした場合の本薬の安全性に関する申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4 用法・用量について

本一変申請において、未治療の MM に対する本薬/DMP 投与に係る本薬の申請用法・用量は、DMP との併用療法として「通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m<sup>2</sup>（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 週間を初回サイクルとする。2 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。本薬は最低 72 時間空けて投与すること。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項は、既承認の内容と同様に、以下の旨が設定されていた。

- 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をすること。
- 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。
- 未治療の MM に対し、本薬単独での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 注射液の調製法について。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、MM に対する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。なお、MM に対する本薬の用法・用量の記載については、既承認の未治療及び再発又は難治性の MM に対する用法・用量の記載内容も考慮した上で、未治療の場合と再発又は難治性の場合の用法・用量を合わせて整備した（7.R.4.1 参照）。

#### <用法・用量>

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

##### A法：

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

##### B法（再発又は難治性の場合に限る）：

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 週1回投与への移行時期、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 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。
- 未治療のMMに対し、本薬単独での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の減量・休薬・中止の目安について。
- 注射液の調製法について。

#### 7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

3007試験における本薬の投与間隔について、下記の理由から、既承認の本薬/MP投与における本薬の用法<sup>9)</sup>を一部変更し、1サイクルを42日間として、第1サイクルは週2回（第1、4、8、11、22、25、29及び32日目）、第2サイクル以降は週1回（第1、8、22及び29日目）投与すると設定した。

- ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした本薬/MP投与の海外臨床試験（GEM2005MAS65試験）の結果、既承認の用法<sup>9)</sup>と比較して、本薬の用法を、第1サイクルは1サイクルを42日間として、週2回投与、第2サイクル以降は1サイクルを35日間として、週1回投与した場合で、有効性に明確な差異は認められず、かつ末梢神経障害の軽減が認められたこと（Lancet Oncol 2010; 11: 934-41等）。
- 国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版（日本血液学会編）等）において、本薬/MP投与での本薬の週1回投与は、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対する標準的な治療の一つとして推奨されていたこと。
- 海外の教科書（Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2013 USA））において、高齢者に対する試験結果として、本薬/MP投与の本薬の投与スケジュールを

<sup>9)</sup> 1サイクルを42日間として、第1～4サイクルの第1、4、8、11、22、25、29及び32日目、第5～9サイクルの第1、8、22及び29日目に投与。

週 2 回投与から週 1 回投与に変更することは、本薬投与の実施可能性に優れ、かつ有効であり、また、末梢神経障害が軽減される旨が記載されていること。

上記の設定で 3007 試験を実施した結果、未治療の MM 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験における用法・用量に基づき、未治療の MM 患者に対する本薬/DMP に係る本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3007 試験での本薬の用法・用量の設定に基づき、未治療の MM 患者に対する本薬/DMP 投与に係る用法・用量を設定することは受入れ可能と判断した。また、MP との併用下において、1 サイクルを 42 日間として第 1 サイクルでは週 2 回投与とし、第 2 サイクル以降は週 1 回投与する本薬の用法について、当該用法の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないものの、上記の 3007 試験での設定根拠に係る申請者の説明に加えて、下記の点等を考慮すると、当該併用投与についても一定の臨床的有用性は期待できると考える。したがって、本薬が造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により適切に使用されることを前提として、当該 MP との併用投与を本薬の用法・用量から明確に除外する必要性は低いと判断した。

- 第 2 サイクル目<sup>4)</sup>以降に本薬の週 1 回投与に移行する用法を用いた 3007 試験の本薬/MP 群における奏効率は 73%、第 5 サイクル目<sup>4)</sup>以降に本薬の週 1 回投与に移行する用法を用いた VISTA 試験の本薬/MP 群における奏効率は 71%であり、両試験間で奏効率に明確な差異は認められず、かつ安全性に特段の懸念は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）。
- 国内外の血液学及び臨床腫瘍学の代表的な診療ガイドライン及び公表論文において、本薬/MP 投与の週 1 回投与が推奨されていること。

以上の検討結果に加え、下記に示す既承認の未治療及び再発又は難治性の MM に対する本薬の用法・用量の記載内容を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、臨床試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤、本薬の週 1 回投与への移行時期等を記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の MM に係る用法・用量を、既承認の未治療及び再発又は難治性の MM に対する用法・用量と合わせて整備した以下の用法・用量と設定することが適切であると判断した。

- 既承認の未治療の MM に対する本薬/MP 投与の用法・用量では、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、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をする旨等を注意喚起することを前提として、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用する旨が設定されていること（「平成 23 年 8 月 15 日付け審査報告書 ベルケイド注射用 3 mg」参照）。
- 再発又は難治性の MM に対する本薬の用法は、1 サイクルを 6 週間（42 日間）ではなく 3 週間（21 日間）として、週 2 回投与から週 1 回投与への移行時期等が記載されていること。

#### <用法・用量>

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

A 法：

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

B 法（再発又は難治性の場合に限る）：

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 週 1 回投与への移行時期、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 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。
- 未治療の MM に対し、本薬単独での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 注射液の調製法について。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討事項はなく、未治療の MM 患者を対象に、本薬/DMP 投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 3007 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果及び用法・用量における本薬投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められていないこと。
- MM 患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.2 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「7.1 評価資料」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。

##### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（3007 試験）

有害事象は本薬/DMP 群で 321/333 例（96.4%）、本薬/MP 群で 329/341 例（96.5%）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、本薬/DMP 群で 294/333 例（88.3%）、本薬/MP 群で



290/341 例（85.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬/DMP 群 333 例		本薬/MP 群 341 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	321 (96.4)	260 (78.1)	329 (96.5)	264 (77.4)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	165 (49.5)	131 (39.3)	181 (53.1)	132 (38.7)
血小板減少症	160 (48.0)	112 (33.6)	182 (53.4)	128 (37.5)
貧血	95 (28.5)	54 (16.2)	130 (38.1)	67 (19.6)
白血球減少症	39 (11.7)	21 (6.3)	51 (15.0)	28 (8.2)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	89 (26.7)	7 (2.1)	49 (14.4)	5 (1.5)
肺炎	52 (15.6)	39 (11.7)	17 (5.0)	14 (4.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	73 (21.9)	2 (0.6)	65 (19.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	61 (18.3)	3 (0.9)	38 (11.1)	1 (0.3)
胃腸障害				
下痢	76 (22.8)	9 (2.7)	83 (24.3)	11 (3.2)
悪心	66 (19.8)	3 (0.9)	72 (21.1)	4 (1.2)
便秘	60 (18.0)	3 (0.9)	62 (18.2)	1 (0.3)
嘔吐	54 (16.2)	5 (1.5)	53 (15.5)	6 (1.8)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	95 (28.5)	5 (1.5)	118 (34.6)	14 (4.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	51 (15.3)	1 (0.3)	25 (7.3)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬/DMP 群で 138/333 例（41.4%）、本薬/MP 群で 113/341 例（33.1%）に認められた。各群で 7 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DMP 群で肺炎 34 例（10.2%）、気管支炎及び下気道感染各 8 例（2.4%）、上気道感染 7 例（2.1%）、本薬/MP 群で肺炎 11 例（3.2%）、貧血 9 例（2.6%）、発熱性好中球減少症及び心不全各 7 例（2.1%）であった。このうち、本薬/DMP 群の肺炎 10 例、気管支炎及び下気道感染各 3 例、上気道感染 2 例、本薬/MP 群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎及び貧血各 4 例、心不全 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DMP 群で 17/333 例（5.1%）、本薬/MP 群で 30/341 例（8.8%）に認められた。各群で 7 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、3007 試験（CTD 5.3.5.1.1-1）において、一部の症例に投与された本薬の品質確保の追跡に必要と考えられるロット番号等の記録が確認できなかった事例が認められた。このため、提出された承認申請資料から該当する治験データを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外するなどの措置を講じる必要があるものの、除外される症例以外のデータを用いた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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

治験依頼者

- 一部の症例において、使用された本薬の品質確保の追跡に必要と考えられるロット番号等の記録が確認できなかった

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 本薬について、治験薬として管理・交付していなかった
- 治験実施計画書の作成に関し、治験の対象とされる薬物である本薬の概要を適切に記載していなかった
- 実施医療機関の長に、本薬に係る治験薬概要書を提出していなかった
- 本薬に係る治験薬の管理に関する手順書を作成していなかった
- 本薬の安全性情報に係る年次報告が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった
- 本薬の重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、未治療の MM に対する本薬/DMP 投与の一定の有効性は示され、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/DMP 投与は、未治療の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 7 月 12 日

### 申請品目

[販 売 名]                   ベルケイド注射用 3 mg  
[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 30 年 12 月 14 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (3007 試験) の成績等を考慮すると、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/DMP 投与の一定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により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/DMP 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（肺障害、心毒性、神経毒性、血液毒性、低血圧、消化器毒性、TLS、感染症、HBV の再活性化等）であると判断した。

また、機構は、本薬/DMP 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/DMP 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により支持された。

#### 1.3 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

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

#### A法：

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

#### B法（再発又は難治性の場合に限る）：

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 週1回投与への移行時期、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 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。
- 未治療のMMに対し、本薬単独での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の減量・休薬・中止の目安について。
- 注射液の調製法について。

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。

以上より、機構は、上記のように用法・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、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、未治療のMM患者を対象に、本薬/DMP投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 2. 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、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (変更なし)

多発性骨髄腫

マンツル細胞リンパ腫

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

1. ~~未治療の~~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 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法:

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

B法(再発又は難治性の場合に限る):

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

~~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 mg/m<sup>2</sup> (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 mg/m<sup>2</sup> (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。~~

32. マンツル細胞リンパ腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで(6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルま

で) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

#### 43. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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

#### [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. 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、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・効果に関連する使用上の注意] (変更なし)

多発性骨髄腫及びマンントル細胞リンパ腫の場合、「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・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 多発性骨髄腫の場合、週 1 回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
2. 及びマンントル細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法については、「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。
23. 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。
34. 未治療の多発性骨髄腫及びマンントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

45. マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
56. 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
- 1) 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫における用量調節

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

Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7 mg/m<sup>2</sup>）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（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安**

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

\*NCI-CTCAE v4.0

(2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

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

**末梢性ニューロパチ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）	1.3 mg/m <sup>2</sup> の場合1.0 mg/m <sup>2</sup> へ減量又は1.0 mg/m <sup>2</sup> の場合0.7 mg/m <sup>2</sup> 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、0.7 mg/m <sup>2</sup> 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

2) マントル細胞リンパ腫における用量調節

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- 血小板数が100,000 /μL以上、好中球数が1,500 /μL以上及びヘモグロビン値が8 g/dL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。

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000 / $\mu$ L未満が発現した場合	好中球数が750 / $\mu$ L以上、血小板数が25,000 / $\mu$ L以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。</li> <li>副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。（1.3 mg/m<sup>2</sup>の場合1.0 mg/m<sup>2</sup>へ減量、1.0 mg/m<sup>2</sup>の場合0.7 mg/m<sup>2</sup>へ減量）</li> </ul>
本剤投与日（各サイクルの第1日目以外）に血小板数が25,000 / $\mu$ L未満又は好中球数が750 / $\mu$ L未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を超える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。（1.3 mg/m <sup>2</sup> の場合1.0 mg/m <sup>2</sup> へ減量、1.0 mg/m <sup>2</sup> の場合0.7 mg/m <sup>2</sup> へ減量）
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「 <u>56</u> . 1) (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

\*NCI-CTCAE v4.0

67. 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3.0 mL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1.2 mL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	3.0 mg	3.0 mL	1.0 mg/mL
皮下投与	3.0 mg	1.2 mL	2.5 mg/mL

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
Cd		シクロホスファミド水和物と DEX との併用
CI	confidence interval	信頼区間
Dara		ダラツムマブ（遺伝子組換え）
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DMP		Dara と MP との併用
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
ISS	international staging system	
ITT	intent-to-treat	
Ld		レナリドミド水和物と DEX との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MP		メルファランとプレドニゾン又は prednisone（本邦未承認）との併用
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NE	not estimable	推定不可
NF-κB	nuclear factor-kappa B	
OS	overall survival	全生存期間
Pd		ポマリドミドと DEX との併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
SOC	system organ class	器官別大分類
Td		サリドマイドと DEX との併用
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VISTA 試験		26866138-MMY-3002 試験
1001 試験		54767414MMY1001 試験
3007 試験		54767414MMY3007 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	bortezomib	ボルテゾミブ

略語	英語	日本語
本薬/Cd		本薬と Cd との併用
本薬/DEX		本薬と DEX との併用
本薬/DMP		本薬と DMP との併用
本薬/Ld		本薬と Ld との併用
本薬/MP		本薬と MP との併用
本薬/Td		本薬と Td との併用