

再審査報告書

平成 30 年 2 月 1 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ベルケイド注射用 3 mg
有効成分名	ボルテゾミブ
申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
承認の 効能・効果*	① 多発性骨髄腫 ② マントル細胞リンパ腫
承認の 用法・用量	<p>1. <u>未治療の多発性骨髄腫</u> 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/m² (体表面積) を 1、4、8、11、22、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。</p> <p>2. <u>再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m² (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内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。</p> <p>3. <u>マントル細胞リンパ腫</u> 他の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/m² (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。なお、静脈内投与が困難な場合は、皮下投与することもできる。</p>
承認年月日	<p>① - (1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫：平成 18 年 10 月 20 日</p> <p>① - (2) 未治療の多発性骨髄腫：平成 23 年 9 月 16 日</p> <p>② マントル細胞リンパ腫：平成 27 年 6 月 26 日</p> <p>③ 新投与経路 (皮下投与)：平成 24 年 12 月 21 日</p>
再審査期間	<p>① - (1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫：10 年 (平成 18 年 10 月 20 日~平成 28 年 10 月 19 日)</p> <p>① - (2) 未治療の多発性骨髄腫：残余期間 (平成 23 年 9 月 16 日~平成 28 年 10 月 19 日)</p> <p>② マントル細胞リンパ腫：10 年 (平成 27 年 6 月 26 日~平成 37 年 6 月 25 日)</p> <p>③ 新投与経路 (皮下投与)：6 年 (平成 24 年 12 月 21 日~平成 30 年 12 月 20 日)</p>
備 考	*:「再発又は難治性の多発性骨髄腫」で承認取得後、「未治療の多発性骨髄腫」に対する効能・効果、用法・用量変更追加承認時に、効能・効果が「多発性骨髄腫」に変更された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、国内の未治療の多発性骨髄腫患者におけるベルケイド注射用 3 mg (以下、「本剤」) の使用状況の把握及び使用実態下の安全性の把握を目的に、平成 23 年 11 月~平成 26 年 5

月の間に連続登録方式にて実施され、国内 63 施設から 186 例が収集された。

特定使用成績調査として、承認時の承認条件**に基づき、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する国内における使用実態下の安全性、有効性について調査することを目的に、平成 18 年 12 月～平成 23 年 3 月まで全例調査方式にて実施され、国内 276 施設より 1,010 例が収集された。

製造販売後臨床試験として、特定使用成績調査に参加した被験者のうち文書にて同意を得た患者を対象に、本剤投与時における急性肺障害・間質性肺炎の発症メカニズム及び危険因子等を、薬理遺伝学的及びタンパク分析手法により探索的に検討することを目的に、平成 19 年 3 月～平成 20 年 6 月まで非盲検試験として実施され、104 例が収集された。

なお、申請者より、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、当該承認条件は満たすものと判断されている（平成 23 年 9 月 1 日付け事務連絡）。

**承認条件：「国内での治験症例がきわめて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用が認められていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。」

2. 使用成績調査の概要（未治療の多発性骨髄腫）

2-1 安全性

安全性については、収集された 186 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 56.5%（105/186 例）であった（承認時までの臨床試験（JPN-101 試験及び JPN-102 試験）の副作用発現率は 100%（133/133 例））。本調査において発現した器官別大分類における主な副作用発現率は、感染症および寄生虫症 15.1%（28 例）、胃腸障害 13.4%（25 例）、臨床検査 12.9%（24 例）で、発現した主な副作用は、発熱（14 件）、血小板数減少（11 件）、帯状疱疹及び白血球数減少（各 10 件）であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診療区分、既往歴の有無、合併症の有無、腎機能障害の合併症の有無、肝機能障害の合併症の有無、肺疾患の合併症の有無、心疾患の合併症の有無、末梢神経障害の合併症の有無、併用薬剤（原疾患に対する併用薬剤）の有無、併用療法（原疾患に対する併用療法）の有無、本剤投与スケジュール、一回平均投与量（mg/body）、総投与量（mg/body）、PS（Performance Status）、移植適応条件、併用レジメンの種類、併用薬剤の種類及び初回投与用量レベル（mg/m²）について検討された。その結果、合併症の有無、腎機能障害の合併症の有無、PS 及び併用レジメンの種類における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

合併症の有無別の副作用発現率は、それぞれ 63.5%（66/104 例）及び 47.6%（39/82 例）で合併症「あり」症例で高かった。合併症「あり」症例で発現した主な副作用は、発熱（13 件）、帯状疱疹（10 件）、悪心、下痢、血小板数減少及び便秘（各 6 件）で、合併症「なし」症例では、白血球数減少（7 件）、血小板数減少（5 件）、好中球数減少及び末梢性ニューロパチー（各 4 件）で

あった。合併症「あり」症例で、発熱、帯状疱疹、悪心、下痢、便秘の発現が多かったことについて合併症ごとに検討したが、特記すべき要因は認められなかった。

腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 81.0% (17/21 例) 及び 53.3% (88/165 例) で、腎機能障害「あり」症例で高かった。腎機能障害の有無別で有意差が認められた要因の特定は困難であったが、腎機能障害「あり」症例で発現した副作用は、高カリウム血症、発熱及び血小板数減少 (各 3 件)、それ以外の副作用は 1~2 件であり、腎機能障害「あり」症例で特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。

PS については、PS「0」、PS「1」及び PS「2 以上」の副作用発現率は、それぞれ 42.6% (26/61 例)、54.4% (31/57 例) 及び 70.6% (48/68 例) であり、PS が高くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向であったが、各区分を通じて、特異的な副作用の発現傾向はなく、要因を特定することは困難であった。一般的に PS 高値の患者では疾患の進行や合併症の併発など、患者の状態がより悪化していることから、このことが副作用の発現に影響している可能性が考えられた。

なお、併用レジメンの種類については、次項 (2-1-1 メルファランとプレドニゾロン (MP) 以外のレジメンとの併用における安全性) に記載する。

2-1-1 メルファランとプレドニゾロン (MP) 以外のレジメンとの併用における安全性

本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請 (以下、「一変申請」) に係る審査過程の指示事項に基づき、メルファランとプレドニゾロン (以下、「MP」) 及び MP 以外のレジメンとの併用例における安全性について検討された。安全性解析対象症例 186 例中、症例数の多かったレジメンは、本剤+MP (以下、「VMP」) 53 例、本剤+デキサメタゾン (以下、「VD」) 94 例及び本剤+シクロフォスファミド+デキサメタゾン (以下、「VCD」) 24 例であった。それぞれのレジメンにおける副作用発現率は、66.0% (35/53 例)、53.2% (50/94 例) 及び 29.2% (7/24 例) であった。申請者は、VD 併用群の副作用発現率は、VMP 併用群と比較して低く、併用レジメンの種類別で有意差が認められたが、併用レジメンの種類別で発現した副作用の種類に特別な傾向はみられず、特記すべき要因は認められなかったことから、MP 及び MP 以外の主なレジメンとの併用例における安全性について、現時点において特に措置を講ずる必要はないと考えるが、引き続き、関連情報の収集に留意すると説明した。

2-1-2 移植に関する調査

本剤の一変申請に係る審査過程の指示事項に基づき、観察期間以降の移植の有無、移植成功の有無について調査された。安全性解析対象症例 186 例のうち、移植予定の 39 例において移植の実施状況に関する調査が実施され、移植実施が確認できた 27 例の全例で生着が確認された。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、未治療の多発性骨髄腫に対する本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性について検討が行われた。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として136例が収集され、高齢者の副作用発現率は58.8%（80/136例）であり、非高齢者の副作用発現率50.0%（25/50例）と大きな差はなかった。高齢者において発現した主な副作用は、発熱（12件）、血小板数減少（11件）、帯状疱疹及び下痢（8件）、白血球数減少（7件）であったが、発現率が高かった事象はいずれも非重篤例が多く、転帰は、ほとんどの症例で回復又は軽快であった。なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に記載して注意を喚起しており、新たな対応は必要ないと考えると申請者は説明した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として21例が収集された（「2-1 安全性」の項参照）。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として9例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ66.7%（6/9例）及び55.9%（99/177例）で、大きな差はなかった。肝機能障害「あり」症例で発現した副作用は、いずれも1～2件であり、肝機能障害「あり」症例で特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）の安全性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要（再発又は難治性の多発性骨髄腫）

3-1 安全性

収集された1,010例から、計10例（医師の署名・捺印がない症例7例等）を除いた1,000例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は95.5%（955/1,000例）であった（承認時までの臨床試験（JPN-101試験）における副作用発現率は100%（34/34例））。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、臨床検査77.1%（771例）、胃腸障害41.6%（416例）、神経系障害40.1%（401例）で、発現した主な副作用は、血小板数減少（624件）、白血球数減少（300件）、発熱（285件）であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例10例のうち9例において副作用が認められ、重篤な副作用として、死亡、真菌感染及び狭心症（各1件）が認められた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、既往歴の有無、アレルギー素因の有無、臨床病期（International Staging System : ISS）、臨床病期（Durie & Salmon : D&S）、喫煙歴の有無、多発性骨髄腫の初発時期（年）、IMWG（International Myeloma Working Group）診断根拠、PS、肺疾患の現病歴の有無、心疾患の現病歴の有無、末梢神経障害の現病歴の有無、化学療法治療歴の有無、放射線療法治療歴の有無、移植治療歴の有無、初回投与用量レベル、治療区分、本剤投与方法、ステロイド併用の有無、デキサメタゾン併用の有無、併用薬剤の有無（ステロイド以外）、有害事象の処置を除いた併用薬剤の有無、抗悪性腫瘍剤（デキサメタゾン含む）併用の有無、併用療法の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、長期使用（9サイクル未満・以上）及び

投与開始時ヘモグロビン濃度について検討された。その結果、肺疾患の現病歴の有無、移植治療歴の有無及び併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

肺疾患の現病歴の有無別の副作用発現率は、それぞれ 100% (78/78 例) 及び 95.1% (877/922 例) であり、肺疾患の現病歴「あり」症例で高かった。肺疾患の現病歴「あり」症例で発現した主な副作用は、血小板数減少 (48 件)、白血球数減少 (30 件)、発熱 (24 件) で、肺疾患の現病歴「なし」症例と同様であり、発現した副作用に特別な傾向は認められず、他に特記すべき要因も認められなかった。その他の有意差が認められた項目についても検討したが、特記すべき要因は認められなかった。

3-1-1 重点調査項目 (急性肺障害、心機能障害、末梢性ニューロパチー、血液毒性、発熱、皮膚障害、低血圧、消化管障害、腫瘍崩壊症候群)

急性肺障害：急性肺障害関連の副作用発現率は 14.8% (148/1,000 例、165 件) で、承認時までの臨床試験 (JPN-101 試験) の 23.5% (8/34 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、肺炎 (50 件)、間質性肺炎 (24 件)、細菌性肺炎 (16 件) であった。急性肺障害関連の副作用の 86.1% (142/165 件) が本剤投与開始後 2 サイクル以内 (6 週間以内) の発現であり、治療サイクルの初期段階で発現する傾向が認められた。申請者は、急性肺障害については、「警告」、「重要な基本的注意」の項等に記載し、注意喚起を徹底していることから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後とも類似症例の収集に留意すると説明した。

心機能障害：心機能障害関連の副作用発現率は 3.7% (37/1,000 例、42 件) で、承認時までの臨床試験 (JPN-101 試験) の 20.6% (7/34 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、心不全 (12 件)、うっ血性心不全 (5 件)、心室性期外収縮 (3 件) であった。心機能障害関連の副作用の 71.4% (30/42 件) が本剤投与開始後 1 サイクル以内 (3 週間以内) の発現であり、治療サイクルの初期段階で発現する傾向が認められた。申請者は、心障害については、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチー関連の副作用発現率は 36.4% (364/1,000 例、391 件) で、承認時までの臨床試験 (JPN-101 試験) の 47.1% (16/34 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、感覚鈍麻 (192 件)、末梢性ニューロパチー (155 件) であった。末梢性ニューロパチー関連の副作用の 93.1% (364/391 件) が本剤投与開始後 5 サイクル以内の発現であるが、それ以降の治療サイクルにおいても認められた。申請者は、末梢性ニューロパチーについては、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

血液毒性：血液毒性関連の副作用発現率は 77.9% (779/1,000 例、1,590 件) であった (承認時までの臨床試験 (JPN-101 試験) では 100% (34/34 例))。発現した主な副作用は、血小板数減少 (624 件)、白血球数減少 (300 件)、好中球数減少 (156 件)、貧血 (153 件) であった。血液毒性関連の副作用の 93.5% (1,486/1,590 件) が本剤投与開始後 2 サイクル (6 週間) 以内の発現であり、治療サイクルの初期段階で発現する傾向が認められた。申請者は、血液毒性については、「重要な基

本的注意」、「重大な副作用」に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

発熱:発熱関連の副作用発現率は29.6% (296/1,000例、300件)で、承認時までの臨床試験(JPN-101試験)の52.9% (18/34例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、発熱(285件)、発熱性好中球減少症(14件)及び腫瘍熱(1件)であった。発熱関連副作用の93.7% (281/300件)が本剤投与開始後2サイクル以内(6週間以内)の発現であり、投与開始初期に発現する傾向が認められた。申請者は、発熱については、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

皮膚障害:皮膚障害関連の副作用発現率は15.0% (150/1,000例、169件)で、承認時までの臨床試験(JPN-101試験)の52.9% (18/34例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、発疹(90件)、紅斑(16件)、紅斑性皮疹(9件)、丘疹性皮疹(8件)であった。皮膚障害関連副作用の78.7% (133/169件)が本剤投与開始後2サイクル以内(6週間以内)の発現であり、投与開始初期に発現する傾向が認められた。申請者は、皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群(SJS)、中毒性表皮壊死融解症(TEN)等)については、「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

低血圧:低血圧関連の副作用発現率は5.0% (50/1,000例、50件)で、承認時までの臨床試験(JPN-101試験)の2.9% (1/34例)と比較して高かったが、ほとんどの症例が非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。発現した副作用は、低血圧(29件)、起立性低血圧(20件)及び血圧低下(1件)であった。低血圧関連副作用の90.0% (45/50件)が本剤投与開始後2サイクル以内(6週間以内)の発現であり、投与開始初期に発現する傾向が認められた。申請者は、低血圧については、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

消化管障害:消化管障害関連の副作用発現率は41.6% (416/1,000例、670件)で、承認時までの臨床試験(JPN-101試験)の88.2% (30/34例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、便秘(176件)、下痢(173件)、悪心(109件)、嘔吐(49件)であった。消化管障害関連副作用の83.1% (557/670件)が本剤投与開始後2サイクル以内(6週間以内)の発現であり、投与開始初期に発現する傾向が認められた。申請者は、消化管障害(イレウス、便秘、下痢等)については、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置の必要はないと考えると説明した。

腫瘍崩壊症候群:腫瘍崩壊症候群関連の副作用発現率は5.8% (58/1,000例、58件)で、関連副作用の93.1% (54/58件)が本剤投与開始後2サイクル以内(6週間以内)の発現であり、投与開始初期に発現する傾向が認められた。申請者は、腫瘍崩壊症候群は、承認時までの臨床試験(JPN-101試験)では認められていない副作用であるが、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、本調査結果から、特に新たな措置は必要ないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 1,000 例から、計 450 例（2 サイクルにて調査を終了した症例 423 例、連続登録期間違反症例 20 例等）を除いた 550 例が有効性解析対象症例とされた。

本調査では、2、4、8 サイクル終了時、最終サイクル終了時及び中止時の血清中 M 蛋白濃度又は 24 時間尿中 M 蛋白排泄量の推移に基づき、医師により 6 段階（「完全奏効」、「奏効」、「部分奏効」、「最小奏効」、「不変」及び「進行」）で抗腫瘍評価が判定され、「部分奏効」以上の症例割合が有効率とされた。本調査の最終評価時点の有効率は 31.8%（175/550 例）であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時における国内臨床試験（JPN101 試験）の有効率 13.3%（2/15 例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、既往歴の有無、アレルギー素因の有無、骨髄腫のタイプ、臨床病期（ISS）、臨床病期（D&S）、喫煙歴の有無、多発性骨髄腫の初発時期（年）、IMWG 診断根拠、PS、肺疾患の現病歴の有無、心疾患の現病歴の有無、末梢神経障害の現病歴の有無、化学療法治療歴の有無、放射線療法治療歴の有無、移植治療歴の有無、初回投与用量レベル、治療区分、本剤投与方法、ステロイド併用の有無、デキサメタゾン併用の有無、併用薬剤の有無（ステロイド以外）、有害事象の処置を除いた併用薬剤の有無、抗悪性腫瘍剤（デキサメタゾン含む）併用の有無及び併用療法の有無について検討された。その結果、併用療法の有無における解析で有効率に有意差が認められた。

併用療法の有無別の有効率は、それぞれ 26.0%（53/204 例）及び 35.3%（122/346 例）であり、併用療法「あり」症例で低かった。申請者は、PS ごとの比較では有効率に有意差はなかったが、PS「1 以下」、PS「2 以上」の区分で比較すると、それぞれの有効率は 34.5%（142/412 例）及び 23.9%（33/138 例）であり、PS「2 以上」の症例で低かった。併用療法の有無別に PS「2 以上」の症例比率を比較したところ、併用療法「あり」症例では 31.4%（64/204 例）、「なし」症例では 21.4%（74/346 例）で、併用療法「あり」症例で PS「2 以上」の症例比率が高く、より病態が悪化している症例が多いことから、このことが有効率に影響している可能性が考えられたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 459 例、有効性解析対象症例として 245 例が収集された。高齢者における副作用発現率は 95.0%（436/459 例）であり、非高齢者の 95.9%（518/540 例）と同程度であった（未記載 1 例を除く）。また、高齢者における有効率は 36.3%（89/245 例）で、非高齢者の 28.2%（86/305 例）を下回ることはなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 247 例、有効性解析対象症例として 133 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 96.0% (237/247 例) 及び 95.3% (717/752 例) であり同程度であった (不明 1 例を除く)。また、腎機能障害の有無別の有効率は、それぞれ 30.8% (41/133 例) 及び 32.0% (133/416 例) であり同程度であった (不明 1 例を除く)。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 44 例、有効性解析対象症例として 29 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 100% (44/44 例) 及び 95.3% (910/955 例) であり大きな差はなかった (不明 1 例を除く)。また、肝機能障害の有無別の有効率は、それぞれ 41.4% (12/29 例) 及び 31.2% (162/520 例) であり大きな差はなかった (不明 1 例を除く)。

長期使用患者 (9 サイクル以上)：安全性解析対象症例として 125 例、有効性解析対象症例として 121 例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は 98.4% (123/125 例) であり、非長期使用患者の 95.1% (832/875 例) と同程度であった。また、長期使用患者における有効率は 24.0% (29/121 例) で、非長期使用患者の 34.0% (146/429 例) と比較して低かったが、調査症例数の偏りがあり、その要因の特定には至らなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者) における安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

本剤投与前に 1 回及び投与 4~11 日目の間に 1 回採血、また、急性肺障害・間質性肺炎 (以下、「ILD : Interstitial lung disease」) が発現した場合 (又はその疑いが発現した場合) に 1 回採血が行われた。なお、本剤投与が ILD 以外の理由で中止となった場合、中止後 1 週間の経過観察を行い、ILD が認められた場合に採血を行うこととされた。

本試験での安全性解析対象症例は 104 例であり、得られた血液検体数は、投与開始前 104 検体、サイクル 1 第 4 日目~第 11 日目 103 検体、ILD 発現時 (疑いを含む) 10 検体の計 217 検体であった。しかしながら、以下の理由により具体的な実測定には至らず、ILD の発症メカニズム及び危険因子等を検討するに至らなかった。

- 理由 1. ILD の発現例が 1 例のみであった (その後、本症例は気管支肺炎と診断された)。
- 理由 2. 測定すべき候補バイオマーカーを特定するに至らなかった。
- 理由 3. 国内外の文献調査の結果、実測定につながる根拠を見出すことに至らなかった。

機構は、本試験において ILD の発症メカニズム及び危険因子等が検討できなかったことは致し方ないとしても、今後も引き続き文献調査等の情報収集に努め、有益な知見が得られた場合には遅滞なく適切に医療現場に情報提供することが重要であると考えている。申請者は、これに同意した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された副作用は 1,223 例 2,060 件 (今回の再審査対象の製造販売後

調査から 318 例 490 件、自発報告及び文献学会情報から 869 例 1,525 件、その他の情報源から 36 例 45 件)であった。このうち未知の副作用は 448 例 647 件であり、主な副作用は、形質細胞性骨髄腫 (31 件)、肺炎 (28 件)、敗血症 (19 件)、急性腎不全 (16 件)、疾患進行 (14 件)、細菌性肺炎 (13 件)であった。また、転帰死亡症例は 207 例で、肺炎及び形質細胞性骨髄腫 (各 21 例)、間質性肺疾患 (19 例)、敗血症 (13 例)等であった。申請者は以下のように説明した。

集積状況や薬剤特性、事象の重大性等を勘案し、安全対策の必要性について検討を行ったが、集積された副作用は、原疾患である多発性骨髄腫の進行や合併症、併用薬等の本剤以外の要因の影響もあり、本剤との関連性は明確ではないと考えられることから、現時点においては使用上の注意の改訂等の新たな安全対策上の措置を講じる必要性はないと判断し、今後も本剤の安全性情報に関しては注意深く観察を行い、適宜検討を行っていくこととする。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関連して発現したと考えられる症例として 8 例 8 件が報告された。

1 例目は、4 歳女児で本剤投与後に酸素飽和度低下を認め、難治性てんかん治療のため併用投与されていたクロバザムの血中濃度上昇も一部関与している可能性が考えられた症例であった。2 例目は、併用薬としてポリコナゾールが投与されていた 70 歳男性患者で、本剤投与後にアスペルギルス肺炎が発現した症例であった。3 例目は本剤投与前からワルファリンカリウムを投与されていた 70 歳代男性で、本剤投与開始後に INR (International normalized ratio) 増加を認めた症例であった。その他の 5 例は、いずれも CYP3A4 阻害剤のイトラコナゾールが併用されていた症例であった。これら相互作用の報告について、申請者は以下のように説明した。

CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤については、現行の使用上の注意に記載して注意喚起しており、また、その他の報告については症例数も少なく、現時点で使用上の注意の改訂等の対応は不要と考えるが、今後とも類似症例の発現に留意することとする。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 28 年 12 月時点で米国、英国をはじめ 100 以上の国と地域で承認されている。再審査期間中に国内措置は 3 件、また、機構に報告された措置報告は、国内措置を含め 24 件であった (表 1)。

表 1 国内措置を含む措置報告

No.	報告年月日	措置の概要	公表国
-----	-------	-------	-----

1	H18.12.25	Company Core Data Sheet (CCDS) の改訂：ニューロパチー、白血球減少症の追記等	米国
2	H19.2.28	CCDS の改訂：末梢性ニューロパチーの追記等	米国
3	H19.6.29	米国においてマントル細胞リンパ腫患者に対する承認及び安全性情報（肺高血圧症、可逆性後白質脳症症候群）のアップデートのため Dear Healthcare Professional Letter (DHPL) が配布された	米国
4	H19.6.29	米国における医師主導の試験（非小細胞肺癌に対する化学放射線療法後、肺葉切除又は肺全摘除試験）において、4名のうち3名が死亡したため、試験が中止となり、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）（現 EMA）、厚生労働省（MHLW）に連絡された。	米国
5	H19.10.12	CCDS の改訂：相互作用、自律神経ニューロパチーの追記等	米国
6	H19.12.26	CCDS の改訂：効能・効果の追加、腎障害患者に関する記載等	米国
7	H20.12.25	欧州医薬品審査庁（EMA）（現 EMA）は、急性びまん性浸潤生肺疾患及び心膜疾患と診断された多発性骨髄腫の患者に本剤は使用すべきではないと勧告した。	英国
8	H20.9.11	CCDS の改訂：敗血症性ショックの追記等	米国
9	H20.12.25	CCDS の改訂：帯状疱疹、皮膚粘膜眼症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）の追記	米国
10	H21.7.9	CCDS の改訂：肝障害患者に関する記載	米国
11	H21.12.25	CCDS の改訂：可逆性後白質脳症症候群、急性熱性好中球性皮膚症（スウィート症候群）の追記	米国
12	H22.2.3	米国添付文書（USPI）の改訂：肝障害患者に関する記載	米国
13	H22.4.5	CCDS の改訂：肝障害患者に関する記載	米国
14	H22.9.15	本剤を製造している米国ベン・ベニュー・ラボラトリー（BVL）社において、他製品で無菌試験結果不適合となり、本剤を含む同社製の製品の出荷を一時停止する措置をとった。	米国
15	H22.11.18	本剤を生理食塩液で溶解後、バイアル内に白い浮遊物が認められた製品があることが判明し、当該製品の対象ロットを海外にて自主的に回収することとした。	英国
16	H22.11.18	本剤を生理食塩液で溶解後、バイアル内に白い浮遊物が認められた製品があることが判明し、当該製品の対象ロットを自主的に回収することとした。	日本
17	H23.4.14	CCDS の改訂：皮下投与に関する記載、相互作用、視神経症、失明の追記等	米国
18	H23.7.27	欧州添付文書（SmPC）の改訂：肝障害患者に関する記載	英国
19	H24.3.2	欧州医薬品庁（EMA）は、米国 BVL 社製の本剤の予防的な回収を勧告した。	英国
20	H24.5.9	EMA ヒト用医薬品委員会（CHMP）は、医療専門家に対し、本剤は静脈内へのみ投与すべきであると注意喚起し、予防措置を勧告した	英国
21	H24.2.23	CCDS の改訂：適応外使用（髄腔内投与）に関する記載	米国
22	H26.6.24	BSP 社製ベルケイド注射液のバイアルの破損	ベルギー
23	H26.7.30	CCDS の改訂：重度の自律神経ニューロパチー、アナフィラキシー反応の追記	米国
24	H26.8.12	欧州において、BSP 社製の本剤の注射液の活性成分比が基準値上限を超えていたバッチが発見され、当該バッチが出荷された国で回収が行われた。	英国

これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

国内措置は、自主回収（クラスⅡ）2件及び医療従事者向けの注意喚起1件であった。自主回収の1件目（措置報告 No.15、16）は、本剤を生理食塩液で溶解後、バイアル内に白い浮遊物（製造過程で使用するポリエチレンテレフタレート）が認められたため、医療関係者に対し文書にて情報提供するとともに、対象ロットの自主回収を行った。もう1件は、本剤の製造委託先のひとつである米国 BVL 社において製造された製品について、GMP（Good Manufacturing Practice）査察の結果、EMA からの予防的回収を行うべきとの勧告（措置報告 No.19）を受けて対応した。なお、米国 BVL 社製の製品の出荷停止については（措置報告 No.14）、国内流通製品に対象ロットが含まれていないことを確認のうえ、対応不要と判断した。また、医療従事者向けの注意喚起は、海外において本剤の髄腔内投与（適応外使用）により死亡例が報告されたこと（措置報告 No.20）を受け、医療従事者に対し適正使用を目的に「ベルケイド注射用 3 mg 適正使用徹底のお願い」を配布した。なお、CCDS が改訂され、髄腔内投与に関する注意喚起が追記されたが（措置報告 No.21）、国内において髄腔内投与が行われたとする報告はなく、添付文書への追記は不要と判断した。

措置報告 No.22 及び 24 について、本邦では輸入及び流通していない 3.5 mg 含有製剤に係る措置報告であったことから対応不要と判断した。なお、国内流通製品において、同様の事象は報告されていない。措置報告 No.10、12、13 及び 18 の CCDS の「用法・用量」の項への肝障害患者における減量基準の追記に関しては、十分な科学的根拠がないことから対応不要と判断した。措置報告 No.17 について、国内において視神経症の報告はなく、片側失明1件のみであることから、追加の安全対策は不要と判断した。措置報告 No.23 のアナフィラキシー反応の追記に関して、添付文書の記載根拠となる症例が少ないこと、その後もアナフィラキシー反応の副作用報告はないことから、追加の安全対策は不要と判断した。措置報告 No.4 に関して、国内では非小細胞肺癌に対する適応はなく、また、放射線療法や肺葉切除又は肺全摘除を行った後の死亡例であることから、本剤との関連性は明確ではなく、現時点において特段の対応は不要と判断した。

その他の措置報告については、いずれも現行の添付文書あるいは適正使用ガイドハンドブックにおいて注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する報告3報の研究報告が機構に報告された（表2）。

表2. 研究報告

No.	報告年月日	文献名等	概要
1	H25.4.19	Hashimoto N., et al. International Journal of Hematology 2012; 96(6): 758-763	イトラコナゾールとの併用が重度な末梢性ニューロパチーの発現リスクを増加させる。
2	H26.2.3	Kamimura T., et al. International Journal of Hematology 2013; 98(6): 694-701	本剤皮下投与の注射部位反応の発現率及び重症度は、初回サイクルで高く、グレード2以上の注射部位反応の発現率は大腿部が腹部よりも高い。

3	H28.8.25	大岩加奈、第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会；2016 Jul 28	腎障害を有する患者において、腫瘍崩壊症候群（TLS）の発現リスクが上昇する。
---	----------	-------------------------------------	--

申請者は、いずれの研究報告も副作用発現率増加に関する内容であったが、本剤との関連性を結論付けることは困難であるため、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は行わず、今後も同様の情報収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、機構は、現行の使用上の注意の「警告」の項には、「国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期には入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。」と記載されているが、本剤の製造販売後の使用実績を踏まえ、「国内における本剤の使用経験が限られていることから、」を削除することが適当であると考えます。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上