

再審査報告書

令和元年 10 月 23 日

独立行政法人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 *	<p>① <u>多発性骨髄腫</u></p> <p>② <u>マントル細胞リンパ腫</u></p> <p>③ <u>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</u></p>
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/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。</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/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。</p> <p>3. <u>マントル細胞リンパ腫</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/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。</p> <p>4. <u>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</u> 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。</p>
承 認 年 月 日	<p>① - (1) 平成 18 年 10 月 20 日：再発又は難治性の多発性骨髄腫</p> <p>① - (2) 平成 23 年 9 月 16 日：未治療の多発性骨髄腫</p> <p>① - (3) <u>平成 24 年 12 月 21 日：新投与経路 (皮下投与)</u></p> <p>② 平成 27 年 6 月 26 日：マントル細胞リンパ腫</p> <p>③ 平成 30 年 3 月 23 日：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</p>
再 審 査 期 間	<p>① - (1)：10 年</p> <p>① - (2)：① - (1) の残余期間 (平成 23 年 9 月 16 日~平成 28 年 10 月 19 日)</p> <p>① - (3)：<u>6 年</u></p> <p>②：10 年</p> <p>③：なし</p>

承認条件***	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。 **再審査申請時点の用法・用量を記載している。 *** : 「マントル細胞リンパ腫」の承認取得時に承認条件として付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ベルケイド注射用 3 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	国内の多発性骨髄腫患者における本剤皮下投与時の使用実態下での安全性の把握
重点調査項目	注射部位反応の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、本剤が皮下投与された多発性骨髄腫患者
実施期間	平成 25 年 3 月～平成 27 年 6 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始日より 6 週間。ただし、本剤皮下投与による治療を中止した場合は、その判断日まで。
実施施設数	37 施設
収集症例数	124 例
安全性解析対象症例数	124 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 71.0% (88/124 例) であった。皮下投与における国内臨床試験は実施されておらず日本人との比較はできないが、新投与経路承認時の外国人患者を対象とした皮下投与試験（第Ⅲ相試験：MMY3021 試験）における副作用発現割合 84.4% (124/147 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

器官別大分類で発現割合が高かった副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 45.2% (56/124 例)、「臨床検査」及び「胃腸障害」が 12.1% (15/124 例)、「感染症および寄生虫症」が 8.1% (10/124 例) であった。基本語別の主な副作用（発現症例数 4 例以上）の発現状況を表 2 に示す。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用の種類（基本語）	発現症例数（発現割合%）
注射部位紅斑	47 (37.9)

白血球数減少	7 (5.6)
血小板数減少	7 (5.6)
便秘	5 (4.0)
注射部位硬結	5 (4.0)
带状疱疹	4 (3.2)
悪心	4 (3.2)
注射部位そう痒感	4 (3.2)
発熱	4 (3.2)

MedDRA/J version (21.1)

本剤の皮下投与における特異的な副作用の有無を確認するため、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした特定使用成績調査<sup>1)</sup>及び未治療の多発性骨髄腫を対象とした使用成績調査<sup>2)</sup>で得られた静脈内投与の副作用発現状況と本調査で得られた皮下投与における副作用発現状況の比較を行ったが、注射部位反応以外の副作用発現状況に差はなく、皮下投与における特異的な副作用は注射部位反応以外認められなかった。

#### 4.1.2 重点調査項目（注射部位反応の発現状況）

本調査における注射部位反応<sup>3)</sup>の副作用発現割合は41.1%（51/124例、62件）であり、新投与経路承認時の皮下投与試験（外国人患者を対象とした第Ⅲ相試験：MMY3021試験及び第Ⅰ相試験：CAN-1004試験）における注射部位の局所忍容性の解析にて認められた局所注射部位反応の発現割合60.4%（96/159例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査における注射部位反応の発現状況を表3に示すが、重篤な注射部位反応は認められず、転帰は不明の2例2件を除き、いずれも回復又は軽快であり、注射部位反応により本剤の休薬、減量、中止の投与変更を必要とした症例はなかった。

表3 注射部位反応の発現状況

副作用名（基本語）	発現症例数（発現割合%）
注射部位紅斑	47 (37.9)
注射部位硬結	5 (4.0)
注射部位そう痒感	4 (3.2)
注射部位熱感	2 (1.6)
注射部位腫脹	2 (1.6)
注射部位疼痛	1 (0.8)
その他（注射部位発疹）	1 (0.8)

MedDRA/J version (21.1)

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は942例1,530件（皮下投与：435例685件、静脈内投与：202例379件、投与経路不明：305例466件）であった。再審査期間中に感染症発現症例の報告はなかった。

<sup>1)</sup> 副作用発現割合：95.5%（955/1,000例）、主な副作用：血小板数減少、白血球数減少、発熱

<sup>2)</sup> 副作用発現割合：56.5%（105/186例）、主な副作用：発熱、血小板数減少、带状疱疹、白血球数減少

<sup>3)</sup> 注射部位反応の定義：基本語で、注射部位膿瘍、注射部位皮膚炎、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位腫脹等

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 524 例 751 件で、このうち皮下投与の症例は 255 例 374 件であった。皮下投与における主な副作用（発現件数 5 件以上）を表 4 に示す。形質細胞性骨髄腫は原疾患である多発性骨髄腫の進行又は悪化と報告されたものであり、本剤との関連性は否定的であると考えられる。また、注射部位硬結、注射部位そう痒感等については、本剤の添付文書の「その他の副作用」の項に記載のある注射部位反応として一般的に認められる症状であると考えられる。その他の副作用についても検討したが、皮下投与における新たな安全性上の懸念はなく、現時点で追加の安全対策を講じる必要はないと考える。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（皮下投与）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	255	374	151	216	119	158
感染症および寄生虫症	18	20	18	20	0	0
肺炎	6	6	6	6	0	0
敗血症性ショック	5	5	5	5	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	31	31	31	31	0	0
形質細胞性骨髄腫	23	23	23	23	0	0
内分泌障害	5	5	5	5	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	5	5	5	5	0	0
神経系障害	26	32	23	28	4	4
意識消失	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30	30	19	19	11	11
低酸素症	7	7	6	6	1	1
胃腸障害	27	28	15	16	12	12
急性膵炎	5	5	2	2	3	3
筋骨格系および結合組織障害	14	18	3	3	11	15
四肢痛	5	7	0	0	5	7
腎および尿路障害	19	20	15	15	5	5
腎不全	5	5	5	5	0	0
急性腎不全	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	54	66	13	14	43	52
注射部位硬結	11	11	0	0	11	11
注射部位静脈炎	8	8	0	0	8	8
注射部位そう痒感	15	15	0	0	15	15
注射部位変色	6	6	0	0	6	6
疾患進行	6	6	5	5	1	1
傷害、中毒および処置合併症	18	21	8	9	11	12
注入に伴う反応	9	9	3	3	6	6

MedDRA/J version (21.1)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査は本剤の安全性を把握することを目的としたため、有効性については検討していない。なお、再審査期間中に本剤の有効性に関する研究報告及び措置報告はなく、本剤の有効性に関して問題となる事項は見出されなかった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、機構に報告した措置報告は5件、研究報告は4件であった。それらの概要を表5に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 製品回収に関する措置報告(3件):ベルケイド注射液(3.5mg製剤)のバイアルのひび割れ/破損による製品自主回収に関する情報(平成26年6月)等</li><li>② 企業中核データシート改訂に関する措置報告:自律神経ニューロパチー、アナフィラキシー反応、進行性多巣性白質脳症、John Cunningham ウィルス感染に関する注意喚起が追記されたとの情報(平成26年7月)</li><li>③ 偽造品に関する措置報告:ベルケイド3.5mg注射用粉末の偽造品が発見されたことを受け、ドイツ連邦医薬品・医療機器庁(BfArM)のホームページに注意喚起が掲載されたとの情報(平成29年8月)</li></ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 本剤とイトラコナゾールとの併用により末梢性ニューロパチーの発現リスクが増加するとの研究報告(平成25年4月)</li><li>② 本剤皮下投与の注射部位反応の発現率及び重症度に関する研究報告(平成26年2月)</li><li>③ 腎機能障害を有する患者における腫瘍崩壊症候群(以下、「TLS」)の発現に関する研究報告(平成28年8月)</li><li>④ 腎機能障害又は高尿酸血症を有する患者における TLS の発現に関する研究報告(平成29年2月)</li></ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上