

再審査報告書

令和 8 年 4 月 1 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 3mg
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多発性骨髄腫^{*1}</p> <p>②マントル細胞リンパ腫</p> <p>③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> <p>④全身性 AL アミロイドーシス</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量 ^{*2}	<p>①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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>②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 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>③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 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> <p>④他の薬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、8、15、22 日目に皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。</p>
承 認 年 月 日	<p>① (1) 平成 18 年 10 月 20 日 (初回承認時)</p> <p>① (2) 平成 23 年 9 月 16 日 (効能・効果の一部変更)</p> <p>① (3) 平成 24 年 12 月 21 日 (新投与経路、皮下投与)</p> <p>②平成 27 年 6 月 26 日</p> <p>③平成 30 年 3 月 23 日</p> <p>④令和 3 年 8 月 25 日</p>
再 審 査 期 間	<p>① (1) 10 年 (平成 18 年 10 月 20 日～平成 28 年 10 月 19 日)</p> <p>① (2) 残余期間 (平成 23 年 9 月 16 日～平成 28 年 10 月 19 日)</p> <p>① (3) 6 年 (平成 24 年 12 月 21 日～平成 30 年 12 月 20 日)</p>

	②10年（平成27年6月26日～令和7年6月25日） ③なし ④10年（令和3年8月25日～令和13年8月24日）
承認条件※2	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	※1 「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」の追加承認時に、効能・効果が「多発性骨髄腫」に変更された。 ※2 再審査申請時点の用法・用量を記載している。 ※3 ①に係る承認条件（全例調査）については、実施された使用成績調査の結果が厚生労働省医薬・生活衛生局（現医薬局）医薬品審査管理課に提出され、満たされたものと判断されている（平成23年9月）。

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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ベルケイド注射用 3mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、令和 4 年 8 月に重要な潜在的リスクの「ギラン・バレー症候群」が重要な特定されたリスクの「ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー」に変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・末梢神経障害 ・自律神経ニューロパチー ・骨髄抑制 ・感染症 ・心障害 ・肺障害 ・腫瘍崩壊症候群 ・可逆性後白質脳症症候群 ・視神経症及び視力障害 ・肝機能障害 ・低血圧 ・イレウス ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（以下、「SJS」）・中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis）（以下、「TEN」） ・ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺高血圧症 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用実態下における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした使用成績調査 ・皮下投与時の多発性骨髄腫患者を対象とした使用成績調査 ・マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 ・全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査	
目的	マントル細胞リンパ腫患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性について

	主に検討を行い、有効性についても確認する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・末梢神経障害 ・自律神経ニューロパチー ・骨髄抑制 ・感染症 ・心障害 ・肺障害 ・腫瘍崩壊症候群 ・可逆性後白質脳症症候群 ・視神経症及び視力障害 ・肝機能障害 ・低血圧 ・イレウス ・SJS・TEN ・ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー ・肺高血圧症
有効性に関する検討事項	マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	未治療のマンツル細胞リンパ腫患者のうち、リツキシマブ/シクロホスファミド水和物/ドキシソルピシン/プレドニゾン又はプレドニゾロン (R-CAP) 併用下で本剤を初めて投与された患者
実施期間	平成 27 年 7 月～令和 6 年 6 月
目標症例数	50 例
観察期間	本剤投与開始日より 24 週間
実施施設数	33 施設
収集症例数	50 例
安全性解析対象症例数	50 例
有効性解析対象症例数	33 例 [*]
備考	※安全性解析対象症例から有効性判定不能症例 14 例と有効性評価未実施症例 3 例を除外

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供	
目的	医療従事者に対して、本剤の安全性の包括的な情報及び本剤投与前、投与中に注意すべき事項について情報提供を行い、本剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。
安全性検討事項	末梢神経障害、自律神経ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、心障害、肺障害、腫瘍崩壊症候群、可逆性後白質脳症症候群、視神経症及び視力障害、肝機能障害、低血圧、イレウス、SJS・TEN、ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。
実施期間	マンツル細胞リンパ腫に関する効能・効果の承認取得日（平成 27 年 6 月 26 日）から実施中
備考	

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 安全性検討事項

使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用の発現割合は 92.0%（46/50 例）であり、承認

時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：LYM3002 試験）における副作用発現割合 100%（7/7 例）を上回るものではなかった。本調査で発現した主な副作用は、好中球数減少 41 例（82.0%）、血小板数減少 39 例（78.0%）、発熱性好中球減少症 8 例（16.0%）であった。

安全性検討事項（各リスクの定義は別添を参照）のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、本調査における発現状況は表 5 のとおりであった。また、重点調査項目である「血小板減少症」及び「好中球減少症」に関連する副作用の発現割合は、それぞれ 78.0%（39/50 例）及び 82.0%（41/50 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、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。症例の集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな安全対策は不要と考える。

その他、安全性に影響を与える要因について検討した結果、新たな対応が必要となるような特段の懸念は認められなかった。

表 5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	50	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
末梢神経障害	0 (0.0)	5 (10.0)
自律神経ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄抑制	33 (66.0)	24 (48.0)
感染症	0 (0.0)	2 (4.0)
心障害	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	1 (2.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経症及び視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能障害	0 (0.0)	1 (2.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	2 (4.0)	0 (0.0)
SJS・TEN	0 (0.0)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な潜在的リスク	—	—
肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version (28.0)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中にマントル細胞リンパ腫の適応で収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 24 例 28 件（重篤 22 例 23 件、非重篤 4 例 5 件）であり、予測できる重篤な副作用は 65 例 113 件であった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 2 件以上）は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、「ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー」及び「視力障害」については、因

果関係が否定できない症例の集積を踏まえ、それぞれ令和4年7月及び令和5年9月に副作用に追加し「使用上の注意」の改訂を行った。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

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	24	28	22	23	4	5
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)	10	10	10	10	0	0
再発マントル細胞リンパ腫	2	2	2	2	0	0
マントル細胞リンパ腫	4	4	4	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	2	2	1	1
疾患進行	2	2	1	1	1	1
臨床検査	5	5	2	2	3	3
血中トリグリセリド増加	2	2	1	1	1	1

MedDRA/J version (28.0)

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。

5.1 使用成績調査

担当医師が「完全奏効（CR）」、「部分奏効（PR）」、「安定（SD）」、「病勢進行（PD）」、「判定不能」の5区分で判定し、本剤投与後24週間までの最良評価結果が「CR」又は「PR」と評価された症例を有効例として有効率を算出し、結果は表7のとおりであった。本調査における有効率は81.8%（27/33例）であり、患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：LYM3002試験）の全奏効率92.1%（211/229例）を下回った。本調査でも有効率は高い結果であり、臨床試験での結果と顕著な差異はないものと考えられた。

また、有効性に影響を与える要因について検討した結果、新たな対応が必要となるような特段の懸念は認められなかった。

以上から、使用実態下における一定の有効性が確認されたものと判断し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表7 最良評価結果が判定された症例数と有効率

対象症例	CR	PR	SD	PD	判定不能	不明	有効率
33例	17例	10例	3例	3例	0例	0例	81.8%

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は2件であり、その概要は表8のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可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 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①ドイツ規制当局による、本剤注射用粉末の偽造品の発見を踏まえ、ホームページでの注意喚起に関する報告（平成 29 年 9 月） ②米国とフランスにおいて、本剤バイアルのキャップの回転又は緩みに係る苦情を受け、該当バッチ製品の回収の決定に関する報告（平成 30 年 1 月） ③南アフリカ規制当局による、本剤を含む抗悪性腫瘍剤に対し、避妊に係るラベル改訂と避妊法に係るレター配布の勧告に関する報告（令和 6 年 1 月）
研究報告	①後方視的な研究において、腎障害の患者に本剤を含む治療を実施した場合、腫瘍崩壊症候群の高頻度な発症が示唆されたとの報告（平成 28 年 8 月） ②後方視的な研究において、腎障害の患者又は高尿酸レベルの患者に本剤を含む治療を実施した場合、腫瘍崩壊症候群の高い発症リスクが示唆されたとの報告（平成 29 年 2 月）
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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRAの標準検索式をSMQ、器官別大分類をSOC、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPT、他に分類されないをNECと略す。)
重要な特定されたリスク	
末梢神経障害	SMQ：末梢性ニューロパチー（狭域・広域）
自律神経ニューロパチー	PT：自律神経失調、失神寸前の状態、失神、自律神経機能不全症候群、自律神経ニューロパチー、心臓自律神経ニューロパチー
骨髄抑制	〈血小板減少症〉HLT：血小板検査、血小板減少症（いずれもPrimary SOCに紐づくPTのみを対象） 〈好中球減少症〉HLT：好中球減少症、白血球減少症 NEC、白血球検査（いずれもPrimary SOCに紐づくPTのみを対象）
感染症	〈帯状疱疹〉PT：「ヘルペス」又は「帯状疱疹」を含むもの 〈B型肝炎ウイルス再活性化〉PT：「B型肝炎」を含むもの、肝炎ウイルスキャリアー、無症候性ウイルス性肝炎、輸血後肝炎、ウイルス性肝炎 〈進行性多巣性白質脳症〉PT：脳炎、ウイルス性脳炎、脳症、ヒトポリオマウイルス感染、JCウイルス感染、JCポリオマウイルス検査、JCポリオマウイルス検査陽性、白質脳症、全脳炎、進行性多巣性白質脳症 〈結核〉HLT：結核感染（Primary SOCに紐づくPTのみを対象）
心障害	〈心不全〉PT：急性左室不全、急性肺水腫、急性右室不全、心臓性喘息、心不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、高拍出性心不全、心原性ショック、心肺不全、心腎症候群、心肺機能窮迫、慢性左室不全、慢性右室不全、拡張型心筋症、肺性心、急性肺性心、慢性肺性心、拡張機能障害、駆出率減少、うっ血性肝障害、肝頸静脈逆流、左室機能不全、左室不全、低心拍出量症候群、肺水腫、右室機能不全、心室機能不全、心室不全、右室不全 〈心室調律異常〉PT：促進型心室固有調律、房室ブロック、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、心停止、心細動、心肺停止、心電図QT間隔異常、心電図QT延長、QT延長症候群、無脈性電気活動、心室固有調律、発作性頻脈、トルサードドポアント、心室性不整脈、心室無収縮、心室性期外収縮、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、心室性頻脈
肺障害	PT：毛細血管漏出症候群、間質性肺疾患、低酸素症、肺障害、肺臓炎、非心原性肺水腫、酸素飽和度低下
腫瘍崩壊症候群	SMQ：腫瘍崩壊症候群（狭域）
可逆性後白質脳症症候群	PT：白質脳症、可逆性後白質脳症症候群
視神経障害及び視力障害	HLT：視力障害および失明（色覚異常を除く）（Primary SOCに紐づくPTのみを対象） PT：虚血性視神経症、視神経炎、視神経症、視神経乳頭浮腫、視神経梗塞、視神経損傷、視覚路損傷、亜急性脊髄視神経ニューロパチー、中毒性視神経症、霧視、視力低下、視力障害
肝機能障害	PT：急性肝不全、慢性肝炎、肝硬変、肝性昏睡、薬物性肝障害、肝不全、肝機能異常、肝壊死、脂肪肝、肝炎、急性肝炎、劇症肝炎、中毒性肝炎、肝細胞損傷、肝腎不全、肝腎症候群、肝毒性、虚血性肝炎、静脈閉塞性肝疾患、亜急性肝不全、好酸球性肝炎、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、自己免疫性肝炎、肝性脳症、肝出血、肝梗塞、高トランスアミナーゼ血症、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝損傷、混合型肝損傷、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、抱合ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、血中ビリルビン異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ異常、肝酵素上昇、肝酵素異常、トランスアミナーゼ異常
低血圧	PT：低血圧、起立性低血圧、血圧低下
イレウス	SMQ：消化管の閉塞（狭域）
SJS・TEN	SMQ：重症皮膚副作用（狭域）
ギラン・バレー症候群・脱髄性多発ニューロパチー	SMQ：ギラン・バレー症候群（狭域） PT：脱髄、腰仙部神経根障害、神経根障害
重要な潜在的リスク	
肺高血圧症	HLT：肺高血圧症（Primary SOCに紐づくPTのみを対象） PT：急性右室不全、慢性右室不全、肺動脈症、肺動脈拡張、肺動脈血栓症、肺動脈圧異常、肺動脈圧上昇、肺動脈楔入圧異常、肺動脈楔入圧上昇、肺血管障害、肺血管抵抗異常、肺静脈閉塞、肺静脈狭窄、右房拡張、右房圧上昇、右室機能不全、右室不全、右室肥大、右室収縮期圧上昇、肺血管抵抗増加

MedDRA/J 28.0