

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
ボルテゾミブ  
原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ボルテゾミブ	
	販売名：ベルケイド注射用 3 mg	
	会社名：ヤンセンファーマ株式会社	
要望者名	日本リンパ網内系学会、日本血液学会	
要望内容	効能・効果	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫
	用法・用量	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫に対し他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫(以下、「WM/LPL」)は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、ボルテゾミブはWM/LPL患者に対して欧米等において標準的治療に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>
--

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>1)</sup>	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 多発性骨髄腫</li> <li>● マントル細胞リンパ腫</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p><b>2.1 投与方法の概要</b></p> <p>ベルケイドの推奨開始用量は 1.3 mg/m<sup>2</sup> である。静脈内投与の場合は 1 mg/mL の濃度で、皮下投与の場合は 2.5 mg/mL の濃度で投与する [用法・用量 (2.10) 参照]。</p> <p>以前にベルケイドによる治療で奏効が得られ、投与終了から少なくとも 6 カ月経過後に再発が認められた多発性骨髄腫患者においては、ベルケイドの再投与を考慮する。再投与は、最後に忍容性が認められた用量で開始する [用法・用量 (2.6) 参照]。</p> <p>静脈内投与時は、ベルケイドを 3～5 秒で急速静注する。ベルケイドは静脈内投与又は皮下投与でのみ使用される。他の経路での投与は行わないこと。</p> <p>投与経路により溶解後の濃度が異なるため、投与量計測時には注意すること。</p> <p><b>2.2 未治療の多発性骨髄腫患者への投与方法</b></p> <p>ベルケイドは、表 1 に示すとおり、メルファラン及びプレドニゾンの経口投与との併用において、6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクル投与する。1～4 サイクル目はベルケイドを週 2 回 (1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目)、5～9 サイクル目はベルケイドを週 1 回 (1、8、22 及び 29 日目) 投与する。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p>

表 1 : 未治療の多発性骨髄腫患者への投与方法

ベルケイド 週 2 回投与 (1~4 サイクル目)												
週	1				2		3	4		5		6
ベルケイド (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	—	—	4 日 目	8 日 目	11 日 目	休 薬	22 日 目	25 日 目	29 日 目	32 日 目	休 薬
メルファラン (9 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	—	—	休 薬	—	—	—	—	休 薬
プレドニゾン (60 mg/m <sup>2</sup> )	目	目	目	目								

  

ベルケイド 週 1 回投与 (5~9 サイクル目 ; メルファラン及びプレドニゾンと併用する場合)												
週	1				2		3	4		5		6
ベルケイド (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	—	—		8 日 目		休 薬	22 日 目		29 日 目		休 薬
メルファラン (9 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	—	—	休 薬	—	—	—	—	休 薬
プレドニゾン (60 mg/m <sup>2</sup> )	目	目	目	目								

**2.3 メルファラン及びプレドニゾンとの併用投与時のベルケイドの用量調節基準**

ベルケイド、メルファラン及びプレドニゾンとの併用投与の各サイクル開始前 :

- 血小板数は  $70 \times 10^9/L$  以上、絶対好中球数 (ANC) は  $1.0 \times 10^9/L$  以上である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

表 2 : ベルケイド、メルファラン及びプレドニゾンの併用投与の各サイクルにおける用量調節基準

毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性 : 持続する Grade 4 の好中球減少症若しくは血小板減少症又は出血を伴う血小板減少症が前のサイクルで認められた場合	次のサイクルでメルファランを 25% 減量することを考慮する。
ベルケイドの投与日 (1 日目を除く) に血小板数が $30 \times 10^9/L$ 以下又は ANC が $0.75 \times 10^9/L$ 以下の場合	ベルケイドを休薬する。
毒性のため連続したサイクルで数回ベルケイドを休薬した場合	ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) する。
Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が Grade 1 又はベースラインに改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 5 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

メルファラン及びプレドニゾンに関する情報は、各社の添付文書情報

を参照すること。  
末梢性ニューロパチーにおける用量調節基準は、用法・用量（2.7）を参照すること。

**2.4 未治療のマントル細胞リンパ腫患者への投与方法**

リツキシマブ、シクロホスファミド及びドキシソルビシンの静脈内投与並びにプレドニゾンの経口投与との併用（VcR-CAP）において、表 3 に示すとおり、ベルケイド（1.3 mg/m<sup>2</sup>）を、3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクル静脈内投与する。ベルケイドに続きリツキシマブを投与する。ベルケイドを 2 週間、週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与し、その後 10 日間（12～21 日目）休薬する。6 サイクル目に最初の奏効が得られた場合は、さらに 2 サイクル VcR-CAP を追加することが推奨される。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。

**表 3 : 未治療のマントル細胞リンパ腫患者への投与方法**

ベルケイド週 2 回投与（3 週間を 6 サイクル） <sup>a</sup>								
週	1				2		3	
ベルケイド (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	—	—	4 日目	—	8 日目	11 日目	休薬
リツキシマブ (375 mg/m <sup>2</sup> ) シクロホスファミド (750 mg/m <sup>2</sup> ) ドキシソルビシン (50 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	—	—			—	—	休薬
プレドニゾン (100 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	—	—	休薬

a: 6 サイクル目に最初の奏効が得られた場合は、さらに 2 サイクル（合計 8 サイクル）継続することが可能である。

**2.5 リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾンとの併用投与時のベルケイドの用量調節基準**

各サイクルの 1 日目（1 サイクル目は除く）：

- 血小板数は 100×10<sup>9</sup>/L 以上、ANC は 1.5×10<sup>9</sup>/L 以上である。
- ヘモグロビンは 8 g/dL（4.96 mmol/L）以上である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

Grade 3 の血液毒性又は非血液毒性（ニューロパチーを除く）が発現した場合はベルケイドを中断する。ニューロパチーが発現した場合は表 5 を参照すること。用量調節については表 4 を参照すること。

表 4 : ベルケイド、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン及びプレドニゾンの併用投与の各サイクルにおける 4、8 及び 11 日目の用量調節

毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性	
Grade 3 以上の好中球減少症又は血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満が認められた場合	ANC が $0.75 \times 10^9/L$ 以上及び血小板数が $25 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで、最大 2 週間ベルケイドを休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ベルケイド休薬後、毒性が回復しない場合はベルケイドを中止する。</li> <li>ANC が <math>0.75 \times 10^9/L</math> 以上及び血小板数が <math>25 \times 10^9/L</math> 以上に回復した場合は、ベルケイドを 1 段階減量 (<math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> から <math>1 \text{ mg/m}^2</math> 又は <math>1 \text{ mg/m}^2</math> から <math>0.7 \text{ mg/m}^2</math>) して再開する。</li> </ul>
Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が Grade 2 以下に改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 5 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン及びプレドニゾンに関する情報は、各社の添付文書情報を参照すること。

## 2.6 再発の多発性骨髄腫又はマントル細胞リンパ腫患者への投与方法及び用量調節

ベルケイド ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ ) を 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 10 日間 (12~21 日目) 休薬する。

8 サイクルを超えて投与する場合は、このスケジュールを継続するか、又は再発の多発性骨髄腫では維持療法として、4 週間ベルケイドを週 1 回 (1、8、15 及び 22 日目) 投与し、その後 13 日間 (23~35 日目) 休薬する。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。

ベルケイドによる治療 (単独又は併用投与) で奏効が得られ、少なくとも 6 カ月経過後に再発した多発性骨髄腫患者では、最後に忍容性が認められた用量でベルケイドによる治療を再開することができる。再開する場合は、ベルケイドを週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目)、3 週間を 1 サイクルとして投与し、最大 8 サイクルまで繰り返す。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。ベルケイドは、単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与のいずれかによる投与が可能である。

Grade 3 の非血液毒性又は Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬する。ニューロパチーについては下記に示すとおりである。症状が回復した場合は、ベルケイドを 25% 減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$  から  $1 \text{ mg/m}^2$  又は  $1 \text{ mg/m}^2$  から  $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。

末梢性ニューロパチーにおける用量調節基準は、用法・用量（2.7）を参照すること。

**2.7 末梢性ニューロパチーにおける用量調節**

末梢性ニューロパチーの既往のある患者又はハイリスクの患者には、ベルケイドの皮下投与を考慮する。重度のニューロパチーの既往のある患者では、リスクベネフィットの評価を慎重に行った後にベルケイドを投与すべきである。

ベルケイド投与中に末梢性ニューロパチーの発現又は悪化が認められた場合は、減量又は投与回数を減らすことが必要となる。

ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチー発現時の用量の調節基準は、表 5 を参照すること。

**表 5 : ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性感覚若しくは運動ニューロパチー発現時の推奨用量調節基準**

末梢性ニューロパチーの重症度 徴候及び症状*	用量調節
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (無症候性;深部腱反射の消失又は錯感覚)	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2(中等度の症状;身の回り以外の日常生活動作の制限**)	ベルケイドを 1.0 mg/m <sup>2</sup> に減量する。
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3(重度の症状;身の回りの日常生活動作の制限***)	回復するまでベルケイドを休薬する。回復後、0.7 mg/m <sup>2</sup> 、週 1 回に減量して再開する。
Grade 4 (生命を脅かす;緊急処置を要する)	投与中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に基づく。

\*\* : 食事の準備、食料品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等。

\*\*\* : 入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服用、寝たきりではない状態等。

**2.8 肝障害患者への投与方法**

軽度の肝障害患者においては、用量調節の必要はないため、ベルケイドの推奨用量での投与開始が可能である。中等度又は重度の肝障害患者においては、初回サイクルは 0.7 mg/m<sup>2</sup>に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、1.0 mg/m<sup>2</sup>に増量するか 0.5 mg/m<sup>2</sup>に減量することを考慮する（表 6 参照）。

**表 6 : 肝障害患者におけるベルケイドの推奨開始用量**

	ビリルビン値	SGOT (AST) 値	開始用量の調節
軽度	≤1.0×ULN	>ULN	なし
	>1.0×～1.5×ULN	値は問わない	なし
中等度	>1.5×～3×ULN	値は問わない	初回サイクルは 0.7 mg/m <sup>2</sup> に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、1.0 mg/m <sup>2</sup> に増量するか 0.5 mg/m <sup>2</sup> に減量することを考慮する。
重度	>3×ULN	値は問わない	

SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase、AST : aspartate aminotransferase、ULN : upper limit of the normal range

**2.9 投与方法に関する注意**

1 バイアル中に含有する薬剤量 (3.5 mg) は、投与に必要な通常用量より多い可能性がある。過量投与を避けるため、投与量の計測は慎重に行うこと [用法・用量 (2.10) 参照]。

皮下投与する場合、投与部位 (大腿部又は腹部) は投与ごとに変えること。前回投与部位より 1 インチ以上離し、過敏な部位又は傷、紅斑若しくは硬結のある部位へは投与しないこと。

ベルケイドの皮下投与後に局所の投与部位反応が発現した場合は、低い濃度に調製 (2.5 mg/mL から 1 mg/mL へ変更) して皮下投与することができる [用法・用量 (2.10) 参照]。代替として静脈内投与も考慮すること [用法・用量 (2.10) 参照]。

ベルケイドは抗悪性腫瘍剤である。適切な取扱い方法と廃棄の手順を考慮すること。

**2.10 静脈内投与及び皮下投与に関する調製方法**

適切な無菌手技により取り扱う。生理食塩液でのみ溶解する。溶解後は、無色澄明の液体である。

投与経路により、溶解のために使用する生理食塩液の量が異なる。皮下投与の場合の溶解後のボルテゾミブ濃度 (2.5 mg/mL) は、静脈内投与の場合 (1 mg/mL) と比較して高い。投与経路により溶解後の濃度が異なるため、投与量の計測は慎重に行うこと [用法・用量 (2.9) 参照]。

ボルテゾミブ 3.5 mg バイアルは、投与経路に基づき、以下の量の生理食塩液を用いて溶解する (表 7)。

**表 7 : 静脈内投与及び皮下投与における溶解液の量及び最終濃度**

投与経路	ボルテゾミブ (mg/vial)	溶解液 (生理食塩液)	最終ボルテゾミブ濃度 (mg/mL)
静脈内投与	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
皮下投与	3.5 mg	1.4 mL	2.5 mg/mL

	<p>過量投与を避けるため、投与量の調製は患者ごとに行う。患者の体表面積（BSA）の測定後、投与するベルケイドの溶液量を以下の式により計算する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 静脈内投与 [1 mg/mL] ベルケイドの用量 (mg/m<sup>2</sup>) × 患者の体表面積 (m<sup>2</sup>) / 1 mg/mL = 投与するベルケイド溶液量 (mL)</li> <li>● 皮下投与 [2.5 mg/mL] ベルケイドの用量 (mg/m<sup>2</sup>) × 患者の体表面積 (m<sup>2</sup>) / 2.5 mg/mL = 投与するベルケイド溶液量 (mL)</li> </ul> <p>投与経路を示すためのステッカーが、ベルケイドの各バイアルに同梱されている。これらのステッカーは、ベルケイドの正しい投与経路を投与者に注意喚起するため、準備完了後シリンジに直接貼付する。 非経口製剤は、溶液及び容器の状態から可能な場合は、必ず投与前に微粒子及び変色について目視により確認すること。変色又は微粒子が認められた場合は、溶解後の薬剤を使用しないこと。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	WM/LPL の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2017年6月12日現在）
備考	
2) 英国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 造血幹細胞移植の経験がある又は適応とならない既治療の進行性多発性骨髄腫の成人患者における、ベルケイド単独投与、又はpeg化リポソームドキシソルピシン若しくはデキサメタゾンとの併用投与</li> <li>● 造血幹細胞移植の高用量化学療法が適応とならない未治療の多発性骨髄腫の成人患者における、メルファラン及びプレドニゾンとの併用投与</li> <li>● 造血幹細胞移植の高用量化学療法が適応となる未治療の多発性骨髄腫の成人患者における、デキサメタゾン又はデキサメタゾン及びサリドマイドとの併用投与による導入療法</li> <li>● 造血幹細胞移植が適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫の成人患者における、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン及びプレドニゾンとの併用投与</li> </ul>
用法・用量	ベルケイドは、がん患者の治療経験がある医師のもとで投与を開始すべきであるが、化学療法に使用される薬剤の使用経験がある医療専門家により投与されてもよい。ベルケイドは医療専門家が調製すること。



**進行性多発性骨髄腫患者（既治療）への投与方法**

*単独投与*

ベルケイドの推奨用量 1.3 mg/m<sup>2</sup> を静脈内又は皮下投与により 2 週間、週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与し、その後 21 日目まで休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとし、2 サイクル投与後に完全寛解を確認することが推奨される。完全寛解が得られない場合は、8 サイクルまで継続することが推奨される。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。

*単独投与の用量調節及び再開*

Grade 3 の非血液毒性又は Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬する。ニューロパチーについては下記に示すとおりである。症状が回復した場合は、ベルケイドを 25% 減量（1.3 mg/m<sup>2</sup> から 1 mg/m<sup>2</sup> 又は 1 mg/m<sup>2</sup> から 0.7 mg/m<sup>2</sup>）して再開する。症状が回復しない又は最低用量で再発した場合は、有益性が危険性を明らかに上回らない限り、ベルケイドを中止する。

*神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチー*

ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーが発現した場合は、表 1 に基づき用量調節を行うこと。重度のニューロパチーの既往のある患者では、リスクベネフィットの評価を慎重に行った後にベルケイドを投与すべきである。

**表 1：ボルテゾミブに関連するニューロパチー発現時の推奨\*用量調節基準**

ニューロパチーの重症度	用量調節
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（無症候性；深部腱反射の消失又は錯感覚）	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限**）	ベルケイドを 1.0 mg/m <sup>2</sup> に減量する又はベルケイド 1.3 mg/m <sup>2</sup> を週 1 回に変更する。
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（重度の症状；身の回りの日常生活動作の制限***）	回復するまでベルケイドを休薬する。回復後、0.7 mg/m <sup>2</sup> 、週 1 回に減量して再開する。
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する） 又は重度の自律神経ニューロパチー	投与中止する。

\*：多発性骨髄腫に対する第 II 相及び第 III 相試験、並びに市販後の使用経験に基づく。

Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に基づく。

\*\*：食事の準備、食料品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等。

\*\*\*：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服用、寝たきりではない状態等。

ペグ化リポソームドキシソルビシンとの併用

	<p>ベルケイドの推奨用量 <math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> を静脈内又は皮下投与により 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 21 日目まで休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとする。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p> <p>PEG化リポソームドキシソルビシンは、各サイクルの 4 日目に、ベルケイド投与後、<math>30 \text{ mg/m}^2</math> を 1 時間かけて静脈内投与する。</p> <p>疾患の進行がなく忍容性が認められた場合は 8 サイクルまで投与可能である。最初に完全寛解が確認されてから少なくとも 2 サイクルを継続でき、8 サイクルを超えて投与することが可能である。異常タンパクの減少が認められている場合も、忍容性があり効果が持続している限り 8 サイクル以降投与を継続できる。</p> <p>PEG化リポソームドキシソルビシンに関する更なる情報は、<b>Summary of Product Characteristics</b> を参照すること。</p> <p><i>デキサメタゾンとの併用</i></p> <p>ベルケイドの推奨用量 <math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> を静脈内又は皮下投与により 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 21 日目まで休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとする。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p> <p>デキサメタゾンは、各サイクルの 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に <math>20 \text{ mg}</math> を経口投与する。</p> <p>4 サイクル以降効果が得られているか安定している患者では、さらに最大 4 サイクルまで投与を継続できる。</p> <p>デキサメタゾンに関する更なる情報は、<b>Summary of Product Characteristics</b> を参照すること。</p> <p><i>進行性多発性骨髄腫患者における併用投与時の用量調節</i></p> <p>併用投与におけるベルケイドの用量調節は、上記の単独投与の用量調節基準に従うこと。</p> <p><b>造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者への投与方法</b></p> <p><i>メルファラン及びプレドニゾンとの併用</i></p> <p>メルファラン及びプレドニゾンの経口投与との併用によりベルケイドを静脈内又は皮下投与する場合の投与方法を表 2 に示す。</p> <p>ベルケイドの推奨用量 <math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> を静脈内又は皮下投与により 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクル投与する。1~4 サイクル目はベルケイ</p>
--	--

ドを週 2 回（1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目）、5～9 サイクル目はベルケイドを週 1 回（1、8、22 及び 29 日目）投与する。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。  
メルファラン及びプレドニゾンは、各サイクルの 1、2、3 及び 4 日目に経口投与する。

**表 2：メルファラン及びプレドニゾンとの併用におけるベルケイドの投与方法**

ベルケイド 週 2 回投与（1～4 サイクル目）												
週	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1	—	—	4	8	11	休	22	25	29	32	休
	日			日	日	日	薬	日	日	日	日	薬
	目			目	目	目		目	目	目	目	
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	1	2	3	4	—	—	休	—	—	—	—	休
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	日	日	日	日			薬					薬
	目	目	目	目								

ベルケイド 週 1 回投与（5～9 サイクル目）											
週	1				2	3	4	5		6	
Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1	—	—	—	8	休	22	29		休	
	日				日	薬	日	日		薬	
	目				目		目	目			
M (9 mg/m <sup>2</sup> )	1	2	3	4	—	休	—	—		休	
P (60 mg/m <sup>2</sup> )	日	日	日	日		薬				薬	
	目	目	目	目							

Vc：ベルケイド、M：メルファラン、P：プレドニゾン

メルファラン及びプレドニゾンとの併用における用量調節及び投与再開

次のサイクル開始前：

- 血小板数は  $70 \times 10^9/L$  以上、ANC は  $1.0 \times 10^9/L$  以上である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

表 3 : メルファラン及びプレドニゾンとの併用における ベルケイドの次サイクル用量調節	
毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性	次のサイクルでメルファランを 25%減量することを考慮する。
<ul style="list-style-type: none"> <li>持続する Grade 4 の好中球減少症若しくは血小板減少症又は出血を伴う血小板減少症が前のサイクルで認められた場合</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ベルケイド投与日 (1 日目を除く) に血小板数が <math>30 \times 10^9/L</math> 以下又は ANC が <math>0.75 \times 10^9/L</math> 以下の場合</li> </ul>	ベルケイドを休薬する。
<ul style="list-style-type: none"> <li>1 サイクル中にベルケイドを数回休薬 (週 2 回投与の場合 3 回以上又は週 1 回投与の場合 2 回以上) した場合</li> </ul>	ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) する。
Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が Grade 1 又はベースラインに改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 1 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

メルファラン及びプレドニゾンに関する更なる情報は、Summary of Product Characteristics を参照すること。

**造血幹細胞移植が適応となる未治療の多発性骨髄腫患者 (導入療法) への投与方法**

*デキサメタゾンとの併用*

ベルケイドの推奨用量  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を静脈内又は皮下投与により 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 21 日目まで休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとし、4 サイクル投与する。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。

デキサメタゾンは、各サイクルの 1、2、3、4、8、9、10 及び 11 日目に 40 mg を経口投与する。

*デキサメタゾン及びサリドマイドとの併用*

ベルケイドの推奨用量  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を静脈内又は皮下投与により 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 28 日目まで休薬する。この 4 週間を 1 サイクルとする。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。

デキサメタゾンは、各サイクルの 1、2、3、4、8、9、10 及び 11 日目に 40 mg を経口投与する。

サリドマイドは、1~14 日目まで 50 mg を経口投与し、忍容性が認め

られた場合は、15～28 日目まで 100 mg に増量する。2 サイクル目以降は 200 mg まで増量可能である（表 4 参照）。  
 4 サイクル目まで投与を繰り返し、少なくとも部分寛解が得られた場合は、さらに 2 サイクルの追加投与が推奨される。

**表 4 : 造血幹細胞移植が適応となる未治療の多発性骨髄腫患者における投与方法**

		1～4 サイクル目			
		1	2	3	
Vc+Dx	Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 及び 4 日目	8 及び 11 日目	休薬	
	Dx 40 mg	1、2、3 及び 4 日目	8、9、10 及び 11 日目	—	
		1 サイクル目			
		1	2	3	4
Vc+Dx+T	Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 及び 4 日目	8 及び 11 日目	休薬	休薬
	T 50 mg	毎日	毎日	—	—
	T 100 mg <sup>a</sup>	—	—	毎日	毎日
	Dx 40 mg	1、2、3 及び 4 日目	8、9、10 及び 11 日目	—	—
			2～4 サイクル目 <sup>b</sup>		
Vc+Dx+T	Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 及び 4 日目	8 及び 11 日目	休薬	休薬
	T 200 mg <sup>a</sup>	毎日	毎日	毎日	毎日
	Dx 40 mg	1、2、3 及び 4 日目	8、9、10 及び 11 日目	—	—

Vc : ベルケイド、Dx : デキサメタゾン、T : サリドマイド

a : サリドマイドの用量は、50 mg で忍容性が認められた場合のみ 1 サイクル目の 3 週間目から 100 mg に増量する。それ以降、100 mg で忍容性が認められた場合は、2 サイクル目から 200 mg に増量する。

b : 4 サイクル目以降、少なくとも部分寛解が得られた患者では、6 サイクルまで投与可能である。

**造血幹細胞移植が適応となる患者の用量調節**

ベルケイドの用量調節については、単独投与における用量調節基準に従うこと。

他の抗悪性腫瘍剤との併用投与においては、発現した毒性を考慮し、Summary of Product Characteristics に従いこれらの薬剤を適切に減量すること。

**未治療のマントル細胞リンパ腫患者**

リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾンとの併用 (VcR-CAP)

ベルケイドの推奨用量 1.3 mg/m<sup>2</sup> を静脈内又は皮下投与により 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 10 日間 (12～21 日目) 休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクル投与する。6 サイクル目に効果が認められた場合は、2 サイクルの追加投与が可能であ

る。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。  
 各サイクルの 1 日目に、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup>、ドキシソルピシン 50 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。  
 プレドニゾンは、各サイクルの 1、2、3、4 及び 5 日目に 100 mg/m<sup>2</sup>を経口投与する。

未治療のマントル細胞リンパ腫患者における用量調節

- 血小板数は 100,000 cells/μL 以上、ANC は 1,500/μL 以上である。
- 骨髓浸潤又は脾臓血球貯留のある患者では、血小板数は 75,000 cells/μL 以上である。
- ヘモグロビンは 8 g/dL 以上である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

Grade 3 以上のベルケイド関連非血液毒性（ニューロパチーを除く）又は Grade 3 以上の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬する。用量調節については表 5 を参照すること。

血液毒性については、各国の標準的な方法に従い顆粒球コロニー刺激因子を投与することが可能である。投与延期が繰り返される場合は、顆粒球コロニー刺激因子の予防的投与を考慮する。臨床的に適切である場合は、血小板減少症に対して血小板輸血を考慮する。

表 5 : 未治療のマントル細胞リンパ腫患者における用量調節

毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日以上継続する Grade 4 の好中球減少症、又は血小板数 10,000 cells/μL 未満が認められた場合</li> </ul>	ANC が 750 cells/μL 以上及び血小板数が 25,000 cells/μL 以上に回復するまで、最大 2 週間ベルケイドを休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● ベルケイド休薬後、毒性が回復しない場合は、ベルケイドを中止する。</li> <li>● 毒性が回復、例えば ANC が 750 cells/μL 以上及び血小板数が 25,000 cells/μL 以上となった場合は、ベルケイドを 1 段階減量 (1.3 mg/m<sup>2</sup> から 1 mg/m<sup>2</sup> 又は 1 mg/m<sup>2</sup> から 0.7 mg/m<sup>2</sup>) して再開する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ベルケイドの投与日 (各サイクルの 1 日目を除く) に、血小板数が 25,000 cells/μL 未満又は ANC が 750 cells/μL 未満の場合</li> </ul>	ベルケイドを休薬する。
ベルケイドに関連する Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が Grade 2 以下に改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 (1.3 mg/m <sup>2</sup> から 1 mg/m <sup>2</sup> 又は 1 mg/m <sup>2</sup> から 0.7 mg/m <sup>2</sup> ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 1 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

他の抗悪性腫瘍剤との併用投与においては、発現した毒性を考慮し、Summary of Product Characteristics に従いこれらの薬剤を適切に減量すること。

**特別な背景を有する患者への投与**

*高齢者*

65 歳以上の多発性骨髄腫又はマンツル細胞リンパ腫患者における用量調節の必要性については検討されていない。

高齢患者を対象とした造血幹細胞移植の高用量化学療法が適応となる未治療の多発性骨髄腫におけるベルケイドの臨床試験は実施されていない。そのため、高齢者における推奨用量は設定されていない。

未治療のマンツル細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験では、ベルケイドが投与された 65～74 歳及び 75 歳以上の割合は、それぞれ 42.9% 及び 10.4% であった。VcR-CAP 及び R-CHOP のレジメンにおいて、75 歳以上の患者における忍容性はいずれも低かった。

*肝障害患者*

軽度の肝障害患者においては、用量調節の必要はないため、ベルケイドの推奨用量での投与開始が可能である。中等度又は重度の肝障害患者においては、初回サイクルは 0.7 mg/m<sup>2</sup> に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、1.0 mg/m<sup>2</sup> に増量するか 0.5 mg/m<sup>2</sup> に減量することを考慮する（表 6 参照）。

**表 6 : 肝障害患者におけるベルケイドの推奨開始用量**

肝障害の Grade*	ビリルビン値	SGOT (AST) 値	開始用量の調節
軽度	≤1.0×ULN	>ULN	なし
	>1.0 × ~ 1.5 × ULN	値は問わない	なし
中等度	>1.5 × ~ 3 × ULN	値は問わない	初回サイクルは 0.7 mg/m <sup>2</sup> に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、1.0 mg/m <sup>2</sup> に増量するか 0.5 mg/m <sup>2</sup> に減量することを考慮する。
重度	>3×ULN	値は問わない	

SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase、AST : aspartate aminotransferase、ULN : upper limit of the normal range

\* : 肝障害の分類（軽度、中等度及び重度）は、NCI Organ Dysfunction Working Group classification に基づく。

*腎障害患者*

軽度及び中等度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス[CrCL]が 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 超）では、ボルテゾミブの薬物動態に影響はない。その

	<p>ため、これらの患者において用量調節の必要はない。透析を行っていない重度の腎障害患者（CrCLが20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満）におけるボルテゾミブの薬物動態への影響は不明である。透析によりボルテゾミブ濃度が減少するため、ベルケイドは透析後に投与すること。</p> <p><i>小児患者</i></p> <p>18歳未満の小児患者におけるベルケイドの安全性及び有効性は検討されていない。現時点で参照可能なデータは section 5.1 に掲載されているが、推奨される用法・用量は設定されていない。</p> <p><b>投与方法</b></p> <p>ベルケイド 1 mg 製剤は、静脈内投与のみ可能である。</p> <p>ベルケイド 3.5 mg 製剤は、静脈内及び皮下投与が可能である。</p> <p>ベルケイドは、他の投与経路で投与しないこと。くも膜下投与により死に至ることがある。</p> <p><i>静脈内投与</i></p> <p>ベルケイドを溶解後、末梢又は中心静脈カテーテルより 3～5 秒で急速静脈内投与し、生理食塩液でフラッシングする。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p> <p><i>皮下投与</i></p> <p>ベルケイド 3.5 mg 製剤を溶解後、大腿部（右又は左）又は腹部（右又は左）に皮下投与する。45～90 度の角度で投与する。注射部位は、投与ごとに変えること。</p> <p>ベルケイドの皮下投与後に局所の投与部位反応が発現した場合は、低い濃度に調製（2.5 mg/mL から 1 mg/mL へ変更）して皮下投与するか、静脈内投与への変更が推奨される。</p> <p>ベルケイドを他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、それらの薬剤の投与方法については、Summary of Product Characteristics を参照すること。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	WM/LPL の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2017年6月12日現在）
備考	
3) 独国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ



承認年月（または独 国における開発の有 無）	WM/LPL の効能・効果については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2017年6月12日現在）
備考	
4) 仏国 <sup>2)</sup>	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	WM/LPL の効能・効果については、承認されていない〔開発を行って いない〕（2017年6月12日現在）
備考	
5) 加国 <sup>3)</sup>	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者にお ける併用投与</li> <li>● 造血幹細胞移植が適応となる未治療の多発性骨髄腫患者におけ る、医学的に認められた併用による導入療法（ベルケイドの臨床 試験は静脈内投与で行われている）</li> <li>● 造血幹細胞移植の経験がある又は適応とならない既治療の進行性 多発性骨髄腫患者（これらの患者集団において、静脈内投与に対 する皮下投与の非劣性が示されている）</li> <li>● 造血幹細胞移植が適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫 における併用投与</li> <li>● 再発又は難治性の既治療のマントル細胞リンパ腫</li> </ul>
用法・用量	<p><b>投与時の注意</b></p> <p>ベルケイドの投与方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 3～5秒で急速静脈内投与（濃度 1 mg/mL）、又は</li> <li>● 皮下投与（濃度 2.5 mg/mL）</li> </ul> <p>投与経路により溶解後の濃度が異なるため、投与量の計測は慎重に行 うこと。</p> <p>皮下投与する場合、大腿部（右又は左）又は腹部（右又は左）に投与 する。投与部位は投与ごとに変えること。前回投与部位より 2.5 cm 以 上離し、過敏な部位又は傷、紅斑若しくは硬結のある部位へは投与し ないこと。</p> <p>ベルケイドの皮下投与後に局所の投与部位反応が発現した場合は、低 い濃度に調製（2.5 mg/mL から 1 mg/mL へ変更）して皮下投与するこ とが可能である。代替として静脈内投与も考慮する。</p>

臨床試験において、局所皮膚刺激が 5%に認められたが、ベルケイドの血管外漏出による組織損傷は認められなかった。ベルケイド皮下投与の臨床試験では、局所反応が有害事象として 6%報告され、ほとんどが発赤であった。

治療は、資格を有する、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師の下で行うこと。

腎機能障害のある患者に対するベルケイドの臨床試験は行われていない。特にクレアチンクリアランスが 30 mL/min 以下の腎機能障害患者では、慎重に観察すること。

肝機能障害患者における試験が実施されている。軽度の肝障害患者においては、開始時の用量調節の必要がないため、ベルケイドの推奨用量での投与開始が可能である。中等度又は重度の肝障害患者においては、減量して投与開始すること。肝障害患者における用量調節及び WARNINGS AND PRECAUTIONS を参照すること。

高齢者における用量調節の必要性については検討されていない。

小児及び青年期の患者におけるベルケイドの安全性及び有効性は検討されていない

**静脈内及び皮下投与における溶解/調製**

ベルケイドは細胞毒性を有する。取扱い及び調製には注意すること。保存剤が添加されていないため、適切な無菌手技により取り扱うこと。皮膚への接触を防ぐため、手袋及び他の防護衣を使用すること。

投与経路により、溶解のために使用する生理食塩液の量が異なる。皮下投与の場合の溶解後のボルテゾミブ濃度 (2.5 mg/mL) は、静脈内投与の場合 (1 mg/mL) と比較して高い。投与経路により溶解後の濃度が異なるため、投与量の計測は慎重に行うこと。

ボルテゾミブ 3.5 mg バイアルは、投与経路に基づき、以下の量の生理食塩液を用いて溶解する。

**表 1.10 : 静脈内及び皮下投与における溶解液の量及び最終濃度**

バイアルサイズ	投与経路	溶解液の量 (生理食塩液)	最終ボルテゾミブ濃度 (mg/mL)
3.5 mg/vial	静脈内投与	3.5 mL	1 mg/mL
3.5 mg/vial	皮下投与	1.4 mL	2.5 mg/mL

患者の体表面積 (BSA) の測定後、投与するベルケイドの溶液量を以下の式により計算する :

- 静脈内投与 [1 mg/mL]  
ベルケイドの用量 (mg/m<sup>2</sup>) × 患者の体表面積 (m<sup>2</sup>) / 1 mg/mL =

	<p>投与するベルケイド溶液量 (mL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>皮下投与 [2.5 mg/mL]  ベルケイドの用量 (mg/m<sup>2</sup>) × 患者の体表面積 (m<sup>2</sup>) / 2.5 mg/mL  = 投与するベルケイド溶液量 (mL)</li> </ul> <p>最終的なボルテゾミブ濃度及び投与経路が皮下投与のみか否かを示すためのステッカーが、ベルケイドの各バイアルに同梱されている。これらのステッカーは、ベルケイドの正しい投与経路を投与者に注意喚起するため、準備完了後シリンジに直接貼付する。</p> <p>溶解後は、澄明で無色の液体である。非経口製剤は、溶液及び容器の状態から可能な場合は、必ず投与前に微粒子及び変色について目視により確認すること。変色又は微粒子が認められた場合は、溶解後の薬剤を使用しないこと。</p> <p><b>未治療の多発性骨髄腫患者</b></p> <p><i>造血幹細胞移植が適応となる患者</i></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用により、ベルケイドの推奨用量 1.3 mg/m<sup>2</sup> を週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 静脈内投与し、その後最長 20 日まで休薬する。これを 1 サイクルとし、3～6 サイクル繰り返す。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p> <p>造血幹細胞移植が適応となる患者における用量調節は、再発の多発性骨髄腫並びに再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者への投与方法及び肝障害患者における用量調節を参照すること。</p> <p>ベルケイドと併用される他の抗悪性腫瘍剤の投与方法は、<b>Product Monographs</b> を参照すること。</p> <p><i>造血幹細胞移植が適応とならない患者</i></p> <p>メルファラン及びプレドニゾンの経口投与と併用し、6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクル投与する。1～4 サイクル目はベルケイド 1.3 mg/m<sup>2</sup> を週 2 回 (1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目)、5～9 サイクル目はベルケイドを週 1 回 (1、8、22 及び 29 日目) 投与する。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p>
--	---

表 1.11 : 未治療の多発性骨髄腫患者への投与方法

ベルケイド 週 2 回投与 (1~4 サイクル目)												
週	1				2		3	4		5		6
ベルケイド (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	—	—	4 日 目	8 日 目	11 日 目	休 薬	22 日 目	25 日 目	29 日 目	32 日 目	休 薬
メルファラン (9 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	—	—	休 薬	—	—	—	—	休 薬
プレドニゾン (60 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	—	—	休 薬	—	—	—	—	休 薬

  

ベルケイド 週 1 回投与 (メルファラン及びプレドニゾン併用時の 5~9 サイクル目)												
週	1				2		3	4		5		6
ベルケイド (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	—	—	—	8 日 目	—	休 薬	22 日 目	—	29 日 目	—	休 薬
メルファラン (9 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	—	—	休 薬	—	—	—	—	休 薬
プレドニゾン (60 mg/m <sup>2</sup> )	1 日 目	2 日 目	3 日 目	4 日 目	—	—	休 薬	—	—	—	—	休 薬

Product Monograph PART II、CLINICAL TRIALS 参照

**ベルケイド、メルファラン及びプレドニゾンの併用投与時における用量調節基準**

ベルケイドをメルファラン及びプレドニゾンと併用した場合の用量調節及び投与再開 :

各サイクル開始前 :

- 血小板数は  $70 \times 10^9/L$  以上、ANC は  $1.0 \times 10^9/L$  以上である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

表 1.12 : ベルケイド、メルファラン及びプレドニゾンの併用投与の各サイクルにおける用量調節基準

毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性 : 持続する (5 日以上) Grade 4 の好中球減少症若しくは血小板減少症又は出血を伴う血小板減少症が前のサイクルで認められた場合	次のサイクルでメルファランを 25% 減量することを考慮する。
ベルケイドの投与日 (1 日目を除く) に血小板数 $30 \times 10^9/L$ 以下又は $ANC 0.75 \times 10^9/L$ 以下の場合	ベルケイドを休薬する。
1 サイクルの中で数回ベルケイドを休薬 (週 2 回投与の場合 3 回以上、週 1 回投与の場合 2 回以上) した場合	ベルケイドを 1 段階減量 (1.3 mg/m <sup>2</sup> から 1 mg/m <sup>2</sup> 又は 1 mg/m <sup>2</sup> から 0.7 mg/m <sup>2</sup> ) する。
Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が Grade 1 又はベースラインに改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 (1.3 mg/m <sup>2</sup> から 1 mg/m <sup>2</sup> 又は 1 mg/m <sup>2</sup> から 0.7 mg/m <sup>2</sup> ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 1.13 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

追加情報は、メルファラン及びプレドニゾンの Product Monographs を参照すること。

	<p><b>再発の多発性骨髄腫並びに再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者</b></p> <p>ベルケイドの推奨用量 <math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> を 2 週間、週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）投与し、その後 10 日間（12～21 日目）休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとする。8 サイクル目以降は、維持療法として 4 週間、週 1 回（1、8、15 及び 22 日目）投与し、その後 13 日間（23～25 日目）休薬する。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。</p> <p>忍容性の理由による <math>1.0 \text{ mg/m}^2</math> への減量が有効である。Grade 3 の非血液毒性又は Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬する。ニューロパチーについては下記のとおりである。症状が回復した場合は、ベルケイドを 25% 減量 (<math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> から <math>1 \text{ mg/m}^2</math> 又は <math>1 \text{ mg/m}^2</math> から <math>0.7 \text{ mg/m}^2</math>) して再開する。症状が回復しない場合又は最低用量で再発した場合は、有益性が危険性を明らかに上回ると判断されない限り、ベルケイドを中止する。</p> <p>ベルケイドの投与量に関連して、一時的な血小板数減少が発現する。各投与前における血小板数の測定が推奨され、血小板数が <math>25 \times 10^9/\text{L}</math> 未満の場合は休薬し、回復後に減量して再開する。</p> <p>再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第 II 相試験において、ほとんどの患者が難治性ではなく 2 つ以上の治療歴を有していた。当該試験において、<math>1.0 \text{ mg/m}^2</math> が検討されている。</p> <p>完全寛解が確認された患者では、寛解確認後さらにベルケイドの投与を 2 サイクル追加することが推奨される。完全寛解は得られていないものの効果が認められている患者においては、合計 8 サイクルまでベルケイドの投与が推奨される。</p> <p>現時点で、ベルケイドの再投与に関するデータは限られている。</p> <p>ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパチー、運動ニューロパチー若しくは自律神経ニューロパチー発現時の管理は、表 1.13 を参照すること。重度のニューロパチーの既往のある患者では、リスクベネフィットの評価を慎重に行った後にベルケイドを投与すること。</p>
--	--

表 1.13 : ベルケイドに関連するニューロパチー発現時の用量調節基準

ニューロパチーの重症度	用量調節
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (錯感覚、反射の減弱又は消失)	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (機能に支障を来すが、日常生活動作の制限を伴わない)	ベルケイドを 1.0 mg/m <sup>2</sup> に減量する。
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (日常生活動作の制限)	回復するまでベルケイドを休薬する。回復後、0.7 mg/m <sup>2</sup> 、週 1 回に減量して再開する。
Grade 4 (障害を引き起こす感覚ニューロパチー又は生命を脅かす若しくは麻痺を引き起こす運動ニューロパチー) 又は重度の自律神経ニューロパチー	投与中止する。

NCI-CTCAE

**未治療のマントル細胞リンパ腫患者**

リツキシマブ、シクロホスファミド及びドキシソルピシンの静脈内投与並びにプレドニゾンの経口投与との併用において、ベルケイド 1.3 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与により 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 10 日間 (12~21 日目) 休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクル投与する。6 サイクル目に最初の奏効が得られた場合は、2 サイクル追加投与が可能である。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。

表 1.14 : 未治療のマントル細胞リンパ腫患者への投与方法

ベルケイド 週 2 回投与 (1~6 サイクル目) <sup>a</sup>								
週	1				2		3	
ベルケイド (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	—	—	4 日目	—	8 日目	11 日目	休薬 (12~21 日目)
リツキシマブ (375 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	—	—	—	—	—	—	—
シクロホスファミド (750 mg/m <sup>2</sup> )	—	—	—	—	—	—	—	—
ドキシソルピシン (50 mg/m <sup>2</sup> )	—	—	—	—	—	—	—	—
プレドニゾン (100 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	—	—	—

a: 6 サイクル目に最初の奏効が得られた場合は 2 サイクル追加することが可能である。Product Monograph PART II、CLINICAL TRIALS 参照

**用量調節**

次サイクル開始前 :

- 血小板数は 100×10<sup>9</sup>/L 以上である。
- ANC は 1.5×10<sup>9</sup>/L 以上である。
- ヘモグロビンは 8 g/dL 以上 (4.96 mmol/L 以上) である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

ベルケイドの各投与前に血小板数の測定を行うこと。ベルケイドによる治療中を通して頻回に全血球算定を行うこと。  
**Grade 3** 以上のベルケイドに関連する非血液毒性（ニューロパチーを除く—表 1.13 参照）又は **Grade 3** 以上の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬すること。用量調節については表 1.15 を参照すること。血液毒性については、標準的な方法に従いコロニー刺激因子を投与することが可能である。血小板減少症に対して血小板輸血を考慮すること。

**表 1.15 : 未治療のマントル細胞リンパ腫患者における用量調節**

毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性 ● 発熱を伴う <b>Grade 3</b> 以上の好中球減少症、7 日以上継続する <b>Grade 4</b> の好中球減少症又は血小板数 $10 \times 10^9/L$ 未満が認められた場合	ANC が $0.75 \times 10^9/L$ 以上及び血小板数が $25 \times 10^9/L$ 以上に回復するまで、最大 2 週間ベルケイドを休薬する。 ● ベルケイド休薬後、毒性が回復しない場合は、ベルケイドを中止する。 ● 毒性が回復した場合、例えば ANC が $0.75 \times 10^9/L$ 以上及び血小板数が $25 \times 10^9/L$ 以上となった場合は、ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。
● ベルケイドの投与日（各サイクルの 1 日目を除く）に、血小板数 $25 \times 10^9/L$ 未満又は ANC $0.75 \times 10^9/L$ 未満の場合	ベルケイドを 2 日間まで休薬する。休薬した分の薬剤は投与せず、そのサイクル中に補うことはしない。
<b>Grade 3</b> 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が <b>Grade 2</b> 以下に改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 1.13 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾンの用量調節は、各社の Product Monographs を参照すること。

**肝障害患者における用量調節**

軽度の肝障害患者は、用量調節の必要はないため、ベルケイドの推奨用量での投与開始が可能である。中等度又は重度の肝障害患者は、初回サイクルは  $0.7 \text{ mg/m}^2$  に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、 $1.0 \text{ mg/m}^2$  に増量するか  $0.5 \text{ mg/m}^2$  に減量することを考慮する（表 1.16 参照）。

**表 1.16 : 肝障害患者におけるベルケイドの推奨開始用量**

ビリルビン値	SGOT (AST) 値	開始用量の調節
--------	--------------	---------

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="480 197 603 282">軽度</td> <td data-bbox="603 197 810 282"> <math>\leq 1.0 \times \text{ULN}</math>  <math>&gt; 1.0 \times \sim 1.5 \times \text{ULN}</math> </td> <td data-bbox="810 197 1018 282"> <math>&gt; \text{ULN}</math>                      値は問わない                 </td> <td data-bbox="1018 197 1409 282">なし なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 282 603 344">中等度</td> <td data-bbox="603 282 810 344"> <math>&gt; 1.5 \times \sim 3 \times \text{ULN}</math> </td> <td data-bbox="810 282 1018 344">値は問わない</td> <td data-bbox="1018 282 1409 436" rowspan="2">初回サイクルは <math>0.7 \text{ mg/m}^2</math> に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、<math>1.0 \text{ mg/m}^2</math> に増量するか <math>0.5 \text{ mg/m}^2</math> に減量することを考慮する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 344 603 443">重度</td> <td data-bbox="603 344 810 443"> <math>&gt; 3 \times \text{ULN}</math> </td> <td data-bbox="810 344 1018 443">値は問わない</td> </tr> </table>	軽度	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$ $> 1.0 \times \sim 1.5 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$ 値は問わない	なし なし	中等度	$> 1.5 \times \sim 3 \times \text{ULN}$	値は問わない	初回サイクルは $0.7 \text{ mg/m}^2$ に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、 $1.0 \text{ mg/m}^2$ に増量するか $0.5 \text{ mg/m}^2$ に減量することを考慮する。	重度	$> 3 \times \text{ULN}$	値は問わない
軽度	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$ $> 1.0 \times \sim 1.5 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$ 値は問わない	なし なし									
中等度	$> 1.5 \times \sim 3 \times \text{ULN}$	値は問わない	初回サイクルは $0.7 \text{ mg/m}^2$ に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、 $1.0 \text{ mg/m}^2$ に増量するか $0.5 \text{ mg/m}^2$ に減量することを考慮する。									
重度	$> 3 \times \text{ULN}$	値は問わない										
	<p>SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase、AST : aspartate aminotransferase、ULN : upper limit of the normal range</p> <p><b>投与できなかつた場合</b>                      投与間隔は最低 72 時間空けること。投与スケジュールが 1、4、8 及び 11 日目の場合、4、8 又は 11 日目に投与できなかつた場合はその分を投与しないこと。</p>											
承認年月（または加国における開発の有無）	WM/LPL の効能・効果については、承認されていない〔開発を行っていない〕（2017 年 6 月 12 日現在）											
備考												
6) 豪州 <sup>4)</sup>												
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>高用量化学療法の対象とならない未治療の多発性骨髄腫患者における、メルファラン及びプレドニゾンとの併用投与</li> <li>65 歳未満の未治療の多発性骨髄腫患者における、自家造血幹細胞移植に伴う高用量化学療法前の導入療法での他の抗悪性腫瘍剤との併用投与</li> <li>既治療の進行性多発性骨髄腫</li> <li>未治療のマントル細胞リンパ腫の成人患者における、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾンとの併用投与</li> </ul>											
用法・用量	<p>ベルケイドの投与方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3～5 秒で急速静脈内投与（濃度 <math>1 \text{ mg/mL}</math>）、又は</li> <li>皮下投与（濃度 <math>2.5 \text{ mg/mL}</math>）</li> </ul> <p>投与経路により溶解後の濃度が異なるため、投与量の計測は慎重に行うこと。                      ベルケイドは静脈内又は皮下投与のみで投与すること。くも膜下投与により死に至ることがある。</p> <p><b>推奨用量</b>  <b>未治療の多発性骨髄腫患者－移植適応</b>                      サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用</p>											



導入療法として、サリドマイド及びデキサメタゾンと併用し、ベルケイドを週2回（1、4、8及び11日目）投与する。3週間を1サイクルとし、3サイクル繰り返す（表20参照）。

**表20：サリドマイド及びデキサメタゾン併用時のベルケイドの推奨投与方法**

導入療法：ベルケイド週2回（3サイクル）

週	1				2				3		
Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1 日目	—	—	4 日目	8 日目	—	—	—	11 日目	—	
t (100 mg) 1サイクル	1～7日目				8～14日目				—		
t (200 mg) 2-3サイクル	1～7日目				8～14日目				15～21 日目		
d (40 mg)	1 日目	2 日目	—	4 日目	5 日目	8 日目	9 日目	—	11 日目	12 日目	—

Vc：ベルケイド、t：サリドマイド、d：デキサメタゾン

**デキサメタゾンとの併用**

デキサメタゾンの経口投与と併用し、ベルケイドを静脈内投与する（1、4、8及び11日目）。3週間を1サイクルとし、4サイクル繰り返す（表21参照）。

**表21：デキサメタゾン併用時のベルケイドの推奨投与方法**

週	1		2			3
Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1日目	4日目	8日目	—	11日目	—
d (40 mg) すべてのサイクル	1～4日目		—			—
d (40 mg) 1-2サイクル			9～12日目			—

Vc：ベルケイド、d：デキサメタゾン

**未治療の多発性骨髄腫患者—移植非適応**

メルファラン及びプレドニゾンの経口投与と併用し、6週間を1サイクルとし、9サイクル投与する（表22参照）。1～4サイクル目はベルケイドを週2回（1、4、8、11、22、25、29及び32日目）、5～9サイクル目はベルケイドを週1回（1、8、22及び29日目）投与する。

**表22:未治療の多発性骨髄腫患者に対するメルファラン及びプレドニゾン併用時のベルケイドの推奨投与方法**

ベルケイド 週 2 回投与 (1~4 サイクル目)												
週	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1	—	—	4	8	11	休	22	25	29	32	休
	日			日	日	日	薬	日	日	日	日	薬
	目			目	目	目		目	目	目	目	
m (9 mg/m <sup>2</sup> )	1	2	3	4	—	—	休	—	—	—	—	休
p (60 mg/m <sup>2</sup> )	日	日	日	日			薬					薬
	目	目	目	目								

  

ベルケイド 週 1 回投与 (5~9 サイクル目)											
週	1				2	3	4	5		6	
Vc (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	1	—	—	—	8	休	22	29		休	
	日				日	薬	日	日		薬	
	目				目		目	目			
m (9 mg/m <sup>2</sup> )	1	2	3	4	—	休	—	—		休	
p (60 mg/m <sup>2</sup> )	日	日	日	日		薬				薬	
	目	目	目	目							

Vc : ベルケイド、m : メルファラン、p : プレドニゾン

**用量調節基準**

メルファラン及びプレドニゾン併用時のベルケイドの用量調節及び投与再開

次サイクル開始前 :

- 血小板数は  $70 \times 10^9/L$  以上、ANC は  $1.0 \times 10^9/L$  以上である。
- 非血液毒性は Grade 1 又はベースラインまで改善している。

**表 23 : 次サイクルにおける用量調節**

毒性	用量調節又は投与の延期
血液毒性	
● 持続する Grade 4 の好中球減少症若しくは血小板減少症又は出血を伴う血小板減少症が前のサイクルで認められた場合	次のサイクルでメルファランを 25% 減量することを考慮する。
● ベルケイド投与日 (1 日目を除く) に血小板数が $30 \times 10^9/L$ 以下又は ANC が $0.75 \times 10^9/L$ 以下の場合	ベルケイドを休薬する。
● 1 サイクル中にベルケイドを数回休薬 (週 2 回投与の場合 3 回以上、週 1 回投与の場合 2 回以上) した場合	ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) する。
Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合	症状が Grade 1 又はベースラインに改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを 1 段階減量 ( $1.3 \text{ mg/m}^2$ から $1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2$ から $0.7 \text{ mg/m}^2$ ) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 24 に従いベルケイドを休薬又は減量する。

メルファラン及びプレドニゾンに関する更なる情報は、各社の添付文書情報を参照すること。

**表 24 : ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性感覚若しくは運動ニューロパチー発現時の推奨用量調節**

末梢性ニューロパチーの重症度 徴候及び症状*	用量調節
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (無症候性; 深部腱反射の消失又は錯感覚)	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限**)	ベルケイドを 1.0 mg/m <sup>2</sup> に減量する又はベルケイド 1.3 mg/m <sup>2</sup> を週 1 回に変更する。
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (重度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限***)	回復するまでベルケイドを休薬する。回復後、0.7 mg/m <sup>2</sup> 、週 1 回に減量して再開する。
Grade 4 (生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に基づく。

\*\* : 食事の準備、食料品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等。

\*\*\* : 入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の服用、寝たきりではない状態等。

**再発又は難治性の多発性骨髄腫患者**

**推奨用量**

ベルケイドの推奨用量 1.3 mg/m<sup>2</sup> を 2 週間、週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目) 投与し、その後 10 日間 (12~21 日目) 休薬する。この 3 週間で 1 サイクルとする。ベルケイドの投与間隔は最低 72 時間空けること。完全寛解が確認された患者では、確認後 2 サイクル追加投与することが推奨される。また、完全寛解が得られない場合は、8 サイクルまで投与することが推奨される。

8 サイクルを超えて投与する場合は、このスケジュールを継続するか、又は維持療法として 4 週間ベルケイドを週 1 回 (1、8、15 及び 22 日目) 投与し、その後 13 日間 (23~35 日目) 休薬する。

**用量調節及び再開**

Grade 3 の非血液毒性又は Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬する。ニューロパチーについては上記に示すとおりである。症状が回復した場合は、ベルケイドを 25% 減量 (1.3 mg/m<sup>2</sup> から 1 mg/m<sup>2</sup> 又は 1 mg/m<sup>2</sup> から 0.7 mg/m<sup>2</sup>) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパチー発現時の用量調節については、表 24 に示す。重度の自律神経ニューロパチーにより、投与中断又は中止に至った症例が報告されている。重度のニューロパチーの既往のある患者では、リスクベネフィットの評価を慎重に行った後にベルケイドを投与すること。

**未治療のマントル細胞リンパ腫患者**

リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン及びプレドニゾ

	<p>ンとの併用</p> <p>ベルケイドの推奨用量 1.3 mg/m<sup>2</sup>を2週間、週2回（1、4、8及び11日目）投与し、その後10日間（12～21日目）休薬する。この3週間で1サイクルとし、6サイクル投与する。6サイクル目に効果が認められた場合は、2サイクルの追加投与が可能である。ベルケイドの投与間隔は最低72時間空けること。</p> <p>各サイクルの1日目に、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>、シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup>、ドキシソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup>を投与する。</p> <p>プレドニゾンは、各サイクルの1、2、3、4及び5日目に100 mg/m<sup>2</sup>を経口投与する。</p> <p>未治療のマントル細胞リンパ腫患者における用量調節</p> <p>次サイクル開始前：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 血小板数は100×10<sup>9</sup>/L以上、ANCは1.5×10<sup>9</sup>/L以上である。</li> <li>● ヘモグロビンは8 g/dL以上である。</li> <li>● 非血液毒性はGrade 1又はベースラインまで改善している。</li> </ul> <p>Grade 3以上のベルケイド関連非血液毒性（ニューロパチーを除く）又はGrade 3以上の血液毒性が発現した場合は、ベルケイドを休薬する。用量調節については表25を参照すること。血液毒性については、標準的な方法に従いコロニー刺激因子を投与することが可能である。血小板減少症に対して血小板輸血を考慮する。</p>
<p><b>表 25 : 未治療のマントル細胞リンパ腫患者における用量調節</b></p>	
<p>毒性</p>	<p>用量調節又は投与の延期</p>
<p>血液毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少</li> </ul>	<p>ANC が 0.75 ×10<sup>9</sup>/L 以上及び血小板数が 25×10<sup>9</sup>/L 以上に回復するまで、最大</p>

	<p>症、7日以上継続する Grade 4 の好中球減少症又は血小板数 <math>10 \times 10^9/L</math> 未満が認められた場合</p>	<p>2週間ベルケイドを休薬する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベルケイド休薬後、毒性が回復しない場合は、ベルケイドを中止する。</li> <li>毒性が回復した場合、例えば ANC が <math>0.75 \times 10^9/L</math> 以上及び血小板数が <math>25 \times 10^9/L</math> 以上となった場合は、ベルケイドを1段階減量 (<math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> から <math>1 \text{ mg/m}^2</math> 又は <math>1 \text{ mg/m}^2</math> から <math>0.7 \text{ mg/m}^2</math>) して再開する。</li> </ul>								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベルケイドの投与日(各サイクルの1日目を除く)に、血小板数 <math>25 \times 10^9/L</math> 未満又は ANC <math>0.75 \times 10^9/L</math> 未満の場合</li> </ul>	<p>ベルケイドを休薬する。</p>								
	<p>Grade 3 以上のベルケイドに関連する非血液毒性が認められた場合</p>	<p>症状が Grade 2 以下に改善するまでベルケイドを休薬する。その後、ベルケイドを1段階減量 (<math>1.3 \text{ mg/m}^2</math> から <math>1 \text{ mg/m}^2</math> 又は <math>1 \text{ mg/m}^2</math> から <math>0.7 \text{ mg/m}^2</math>) して再開する。ベルケイドに関連する神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーの場合は、表 24 に従いベルケイドを休薬又は減量する。</p>								
<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用投与においては、発現した毒性を考慮し、それぞれの製品情報に従いこれらの薬剤を適切に減量すること。</p>										
<p><b>腎障害患者</b></p>										
<p>小規模試験のデータに基づき、軽度 (CrCL = <math>40 \sim 59 \text{ mL/min/1.73m}^2</math>, n=10) 及び中等度 (CrCL = <math>20 \sim 39 \text{ mL/min/1.73m}^2</math>, n=9) の腎障害患者では、ベルケイドの薬物動態に影響はない。そのため、これらの患者において用量調節の必要はない。重度の腎障害患者 (CrCL が <math>20 \text{ mL/min/1.73m}^2</math> 未満) については検討されていない。透析によりベルケイドの濃度が減少するため、ベルケイドは透析後に投与すること。</p>										
<p><b>肝障害患者</b></p>										
<p>軽度の肝障害患者においては、用量調節の必要はないため、ベルケイドの推奨用量での投与開始が可能である。中等度又は重度の肝障害患者においては、初回サイクルは <math>0.7 \text{ mg/m}^2</math> に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、<math>1.0 \text{ mg/m}^2</math> に増量するか <math>0.5 \text{ mg/m}^2</math> に減量することを考慮する (表 26 参照)。</p>										
<p style="text-align: center;"><b>表 26 : 肝障害患者におけるベルケイドの推奨開始用量</b></p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ビリルビン値</th> <th>SGOT (AST) 値</th> <th>開始用量の調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度</td> <td><math>\leq 1.0 \times \text{ULN}</math></td> <td><math>&gt; \text{ULN}</math></td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>		ビリルビン値	SGOT (AST) 値	開始用量の調節	軽度	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	なし	
	ビリルビン値	SGOT (AST) 値	開始用量の調節							
軽度	$\leq 1.0 \times \text{ULN}$	$> \text{ULN}$	なし							

	>1.0 × ~ 1.5 × ULN	値は問わない	なし
中等度	>1.5 × ~ 3 × ULN	値は問わない	初回サイクルは 0.7 mg/m <sup>2</sup> に減量する。その後、患者の忍容性に基づき、1.0 mg/m <sup>2</sup> に増量するか 0.5 mg/m <sup>2</sup> に減量することを考慮する。
重度	>3 × ULN	値は問わない	
<p>SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase、AST : aspartate aminotransferase、ULN : upper limit of the normal range</p> <p><b>投与方法</b></p> <p><b>静脈内投与 (IV)</b></p> <p>末梢又は中心静脈カテーテルより 3~5 秒で急速静脈内投与し、生理食塩液でフラッシングする。</p> <p><b>皮下投与 (SC)</b></p> <p>溶解後、大腿部 (右又は左) 又は腹部 (右又は左) に皮下投与する。注射部位は、投与ごとに変えること。</p> <p>ベルケイドの皮下投与後に局所の投与部位反応が発現した場合は、低い濃度に調製 (2.5 mg/mL から 1 mg/mL へ変更) して皮下投与するか、静脈内投与へ変更することができる。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、それぞれの薬剤の投与方法について各製品情報を参照すること。</p>			
承認年月 (または豪州における開発の有無)	WM/LPL の効能・効果については、承認されていない [開発を行っていない] (2017 年 6 月 12 日現在)		
備考			

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> <li>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Waldenström's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma. Version 1. 2017.<sup>5)</sup></li> <li>National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Date of last modified, 12 May 2017.<sup>6)</sup></li> </ul>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p><b>【NCCN】</b></p> <p>未治療及び既治療の WM/LPL に対して、以下の併用投与が記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ボルテゾミブ ± リツキシマブ</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ボルテゾミブ+デキサメタゾン</li> <li>● ボルテゾミブ+デキサメタゾン+リツキシマブ</li> </ul> <p><b>【NCI-PDQ】</b></p> <p>未治療の WM/LPL に対して、以下の併用投与が記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ボルテゾミブ±リツキシマブ</li> <li>● ボルテゾミブ+デキサメタゾン+リツキシマブ</li> </ul>
<p>用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)</p>	<p>ボルテゾミブの用法・用量について、両ガイドラインに記載はないものの、公表論文<sup>7)-16)</sup>が引用されている。</p>
<p>ガイドラインの根 拠論文</p>	<p><b>【NCCN】</b></p> <p>Dimopoulos MA, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström’s macroglobulinemia with bortezomib. <i>Haematologica</i>. 2005; 90: 1655-8.<sup>7)</sup></p> <p>Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström’s macroglobulinemia: a phase II study of the national cancer institute of Canada clinical trials group. <i>J Clin Oncol</i>. 2007; 25: 1570-5.<sup>8)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström’s macroglobulinemia: results of WMCTG trial 03-248. <i>Clin Cancer Res</i>. 2007; 13: 3320-5.<sup>9)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. <i>J Clin Oncol</i>. 2009; 27: 3830-5.<sup>10)</sup></p> <p>Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinaemia. <i>J Clin Oncol</i>. 2010; 28: 1422-8.<sup>11)</sup></p> <p>Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinaemia. <i>Am J Hematol</i>. 2010; 85: 670-4.<sup>12)</sup></p> <p>Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. <i>Br J Haematol</i>. 2010; 151: 346-53.<sup>13)</sup></p> <p>Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinaemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). <i>Blood</i>. 2013; 122: 3276-82.<sup>14)</sup></p> <p><b>【NCI-PDQ】</b></p>

	<p>Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009; 27: 3830-5.<sup>10)</sup></p> <p>Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinaemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013; 122: 3276-82.<sup>14)</sup></p> <p>Dimopoulos MA, et al. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010; 10: 110-7.<sup>15)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström’s macroglobulinemia. Blood. 2014; 124: 503-10.<sup>16)</sup></p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia <sup>17)</sup>
<p>効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 初回治療 ボルテゾミブの使用は臨床試験外では推奨されない。</li> <li>• 再発時 ボルテゾミブを含む治療が記載されている。</li> </ul>
<p>用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)</p>	ボルテゾミブの用法・用量について、本ガイドラインに記載はないものの、公表論文 <sup>7)-13)</sup> が引用されている。
ガイドラインの根拠論文	<p>Dimopoulos MA, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström’s macroglobulinemia with bortezomib. Haematologica. 2005; 90: 1655-8.<sup>7)</sup></p> <p>Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström’s macroglobulinemia: a phase II study of the national cancer institute of Canada clinical trials group. J Clin Oncol. 2007; 25: 1570-5.<sup>8)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström’s macroglobulinemia: results of WMCTG trial 03-248. Clin Cancer Res. 2007; 13: 3320-5.<sup>9)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009; 27: 3830-5.<sup>10)</sup></p> <p>Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with</p>



	<p>rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinaemia. J Clin Oncol. 2010; 28: 1422-8.<sup>11)</sup></p> <p>Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinaemia. Am J Hematol. 2010; 85: 670-4.<sup>12)</sup></p> <p>Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2010; 151: 346-53.<sup>13)</sup></p>
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <sup>18)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	未治療の WM に対して、以下の併用投与が記載されている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● ボルテゾミブ+リツキシマブ</li> <li>● ボルテゾミブ+デキサメタゾン+リツキシマブ</li> </ul> 再発の WM に対して、以下の併用投与が記載されている。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● リツキシマブ+ボルテゾミブ (初回治療がリツキシマブ+アルキル化剤の場合)</li> </ul>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ボルテゾミブの用法・用量について、本ガイドラインに記載はないものの、公表論文 <sup>10),12)</sup> が引用されている。
ガイドラインの根拠論文	<p>Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009; 27: 3830-5.<sup>10)</sup></p> <p>Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinaemia. Am J Hematol. 2010; 85: 670-4.<sup>12)</sup></p>
備考	欧州臨床腫瘍学会によるガイドラインであるが、主要著者がドイツ人のため本欄に記載した。
4) 仏国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
ガイドラインの根 拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	Treatment of patients with Waldenström macroglobulinaemia: clinical practice guidelines from the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. <sup>19)</sup>
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 初回治療 特に過粘稠症候群を伴う又は家族性の WM に対しては、M タンパクの速やかな低下を期待してボルテゾミブのようなプロテアソーム阻害剤を使用しても良い。</li> <li>● 再発時 標準的な治療法はないものの、米国では、救援療法として、ボルテゾミブを含むレジメンが用いられる。</li> </ul>
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	ボルテゾミブの用法・用量について、本ガイドラインに記載はないものの、公表論文 <sup>8),10),12),16),20)</sup> が引用されている。
ガイドラインの根 拠論文	Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed

<p>拠論文</p>	<p>Waldenström’s macroglobulinemia: a phase II study of the national cancer institute of Canada clinical trials group. J Clin Oncol. 2007; 25: 1570-5.<sup>8)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009; 27: 3830-5.<sup>10)</sup></p> <p>Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinaemia. Am J Hematol. 2010; 85: 670-4.<sup>12)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström’s macroglobulinemia. Blood. 2014; 124: 503-10.<sup>16)</sup></p> <p>Treon SP, et al. Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012; 12: 433-7.<sup>20)</sup></p>
<p>備考</p>	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

なし

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

単独投与

1) Dimopoulos MA, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström’s macroglobulinemia with bortezomib. Haematologica. 2005; 90: 1655-8.<sup>7)</sup>

再発又は難治性の WM 患者を対象に、ボルテゾミブ（以下、「本薬」）単独投与による非盲検非対照試験が実施された。21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.3 mg/m<sup>2</sup>を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与し、4 サイクルまで継続した。

有効性について、the Second International Workshop on Waldenström’s macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準<sup>21)</sup>を用いた奏効（完全奏効（以下、「CR」）＋部分奏効（以下、「PR」））率は 60%（6/10 例）であった。

安全性について、2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、イレウス 3 例、血小板減少症、疲労及びニューロパチー各 2 例であった。

2) Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the national cancer institute of Canada clinical trials group. J Clin Oncol. 2007; 25:1570-5.<sup>8)</sup>

未治療又は再発の症候性 WM 患者を対象に、本薬単独投与による非盲検非対照試験が実施された。21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.3 mg/m<sup>2</sup> を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与し、CR 又は安定が得られた後 2 サイクルまで継続した。

有効性について、主要評価項目とされた混合の有効性判断規準（モノクローナル抗体の評価及び Response Criteria for non-Hodgkin's lymphoma<sup>22)</sup>を用いた奏効率は 26%（7/27 例）であった。

安全性について、2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ニューロパチー/神経障害性疼痛 5 例及び筋肉痛 2 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 8 例、好中球減少症 5 例、疲労、貧血、感覚ニューロパチー及び筋肉痛各 3 例、神経障害性疼痛、下痢及び呼吸困難各 2 例であった。

3) Treon SP, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG trial 03-248. Clin Cancer Res. 2007; 13: 3320-5.<sup>9)</sup>

再発又は難治性の WM 患者を対象に、本薬単独投与による非盲検非対照試験が実施された。21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.3 mg/m<sup>2</sup> を第 1、4、8 及び 11 日目に静脈内投与し、8 サイクルまで継続した。

有効性について、the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準<sup>23)</sup>を用いた Minor response 以上の奏効率は 85%（23/27 例）、全患者の増悪までの期間は 6.6 カ月（中央値）、奏効例の増悪までの期間は 7.9 カ月（中央値）であった。

安全性について、投与中止に至った有害事象は、感覚ニューロパチー 5 例及びその他の非血液毒性 6 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、感覚ニューロパチー 6 例、白血球減少症 5 例、好中球減少症 4 例、浮動性めまい 3 例、血小板減少症 2 例であった。

#### 併用投与

① 1 回 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与

4) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009; 27: 3830-5.<sup>10)</sup>

未治療の症候性 WM 患者を対象に、本薬、デキサメタゾン及びリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）の併用（以下、「BDR」）投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。21 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.3 mg/m<sup>2</sup> 及びデキサメタゾン 40 mg を第 1、4、8 及び 11 日目、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を第 11 日目に静脈内投与する 4 サイクルを寛解導入療法として行い、12 週間を 1 サイクルとして、本薬

1.3 mg/m<sup>2</sup> 及びデキサメタゾン 40 mg を第 1、4、8 及び 11 日目、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> を第 11 日目に静脈内投与する 4 サイクルを維持療法として行った。

有効性について、主要評価項目とされた the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準<sup>23)</sup>を用いた Minor response 以上の奏効率は 96% (22/23 例) であった。

安全性について、投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー 14 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 7 例、血小板減少症 2 例であった。

## ②1 回 1.3 又は 1.6 mg/m<sup>2</sup> 投与

5) Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2010; 151: 346-53.<sup>13)</sup>

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫及びWM患者を対象に、本薬の2つの用法・用量を比較することを目的とした無作為化試験が実施された。用法・用量は、以下に示すA法及びB法とされた。

(A法 : 21例) 21日間を1サイクルとして、本薬1.3 mg/m<sup>2</sup>を第1、4、8及び11日目、リツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>を第1日目に静脈内投与し、8サイクルまで継続した。

(B法 : 21例) 35日間を1サイクルとして、本薬1.6 mg/m<sup>2</sup>及びリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>を第1、8、15及び22日目に静脈内投与し (リツキシマブのみ1及び4サイクル目に投与) 、6サイクルまで継続した。

有効性について、WM患者における主要評価項目とされたthe Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia推奨の有効性判断規準<sup>23)</sup>を用いた奏効率は90% (9/10例) であった。

安全性について、投与中止に至った有害事象は、ニューロパチー8例、消化器毒性3例、胸部感染2例、出血、心毒性、疲労/嗜眠各1例であった。本薬と因果関係のない死亡に至った有害事象は、感染症2例であった。また、Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (A法 : 0%、B法 : 5%、以下、同様) 、白血球減少症 (14%、0%) 、血小板減少症 (29%、10%) 、好中球減少症 (24%、14%) 、リンパ球減少症 (38%、24%) 、悪心 (5%、0%) 、下痢 (10%、0%) 、嗜眠 (5%、10%) 、ニューロパチー (14%、19%) 、疲労 (10%、5%) であった。

6) Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinaemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013; 122: 3276-82.<sup>14)</sup>

未治療の症候性WM患者を対象に、BDR投与の奏効率を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。21日間を1サイクルとして、本薬1.3 mg/m<sup>2</sup>を第1、4、8及び11日目に静脈内投与した後、35日間を1サイクルとして、本薬1.6 mg/m<sup>2</sup> (静脈内投与) を第1、8、15

及び22日目に静脈内投与し、4サイクルまで施行した。また、2及び5サイクル目に、デキサメタゾン40 mg及びリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>を第1、8、15及び22日目に投与した。

有効性について、主要評価項目とされたthe Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia推奨の有効性判断規準<sup>23)</sup>を用いたMinor response以上の奏効率は85% (50/59例)であった。

安全性について、投与中止に至った有害事象は16例に認められ、主な有害事象はニューロパチー5例であった。死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック1例であった。2例以上に認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症9例、呼吸器症状(詳細不明)6例、疲労5例、末梢性感覚ニューロパチー及び感染症(詳細不明)各4例、血小板減少症、発熱(詳細不明)及び肺臓炎各3例、下痢及び便秘各2例であった。

### ③1回 1.6 mg/m<sup>2</sup> 投与

7) Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinaemia. J Clin Oncol. 2010; 28: 1422-8.<sup>11)</sup>

再発又は難治性のWM患者を対象に、本薬の週1回投与とリツキシマブ併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。28日間を1サイクルとして、本薬1.6 mg/m<sup>2</sup>を第1、8及び15日目に静脈内投与し、6サイクルまで継続した。また、1及び4サイクル目にリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>を週1回投与した。

有効性について、主要評価項目とされたthe Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia推奨の有効性判断規準<sup>23)</sup>を用いたMinor response以上の奏効率は81% (30/37例)であった。

安全性について、本薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は、ウイルス性肺炎1例であった。2例以上に認められた本薬と因果関係のあるGrade 3以上の有害事象は、リンパ球減少症9例、好中球減少症6例、白血球減少症及び血小板減少症各5例、貧血4例、及び末梢性ニューロパチー2例であった。

8) Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinaemia. Am J Hematol. 2010; 85: 670-4.<sup>12)</sup>

未治療のWM患者を対象に、本薬の週1回投与とリツキシマブ併用時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。28日間を1サイクルとして、本薬1.6 mg/m<sup>2</sup>を第1、8及び15日目に静脈内投与し、6サイクルまで継続した。また、1サイクル及び4サイクル目にリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>を週1回投与した。

有効性について、主要評価項目とされたthe Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia推奨の有効性判断規準<sup>23)</sup>を用いたMinor response以上の奏効率は88% (23/26例)であった。

安全性について、2例以上に認められた本薬と因果関係のあるGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症3例、貧血、血小板減少症及び疲労2例であった。

9) Ghobrial IM, et al. Phase I/II trial of everolimus in combination with bortezomib and rituximab (RVR) in relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015; 29: 2338-46.<sup>24)</sup>

再発又は難治性の WM 患者を対象に、本薬、エベロリムス及びリツキシマブの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。28日を1サイクルとして、本薬 1.6 mg/m<sup>2</sup>を第1、8及び15日目、エベロリムス 10 mgを連日、リツキシマブ 375 mg/kgをサイクル1及び4の第1、8、15及び22日目に静脈内投与し、6サイクル継続した。その後、エベロリムス 10 mgを疾患進行まで連日投与した。

有効性について、the Sixth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準<sup>25)</sup>を用いた Very good partial response (以下、「VGPR」)以上の奏効 (CR+VGPR)率は4% (1/23例)であった。

安全性について、2例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3以上の有害事象は、貧血 10例、白血球減少症 9例、好中球減少症 8例、血小板減少症 5例、上気道感染 3例及び低リン酸血症 2例であった。

10) Auer RL, et al. R2W: Subcutaneous bortezomib, cyclophosphamide and rituximab (BCR) versus fuldarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenström's macroglobulinemia: A randomized phase II study. *Blood*. 2016; 128: 618.<sup>26)</sup>

未治療の症候性 WM 患者を対象に、本薬、シクロホスファミド及びリツキシマブの併用 (以下、「BCR」) 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。BCR 群並びにフルダラビンリン酸エステル (以下、「フルダラビン」)、シクロホスファミド及びリツキシマブの併用 (以下、「FCR」) 群の用法・用量は、それぞれ以下のおりであった。

- (BCR 群 : 42 例) 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.6 mg/m<sup>2</sup> (皮下投与) 及びシクロホスファミド 250 mg/m<sup>2</sup> (経口投与) を第 1、8 及び 15 日目、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> をサイクル 2 及び 5 の第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与し、6 サイクルまで継続した。
- (FCR 群 : 17 例) 28 日間を 1 サイクルとして、フルダラビン 40 mg/m<sup>2</sup> (経口投与) 及びシクロホスファミド 250 mg/m<sup>2</sup> (経口投与) を第 1~3 日目、リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> をサイクル 2 及び 5 の第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与し、6 サイクルまで継続した。

有効性について、Major response 以上の奏効 (CR+VGPR+PR) 率は、BCR 群で 78.6% (33/42 例)、FCR 群で 76.5% (13/17 例) であった。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (BCR 群 : 11.9%、FCR 群 : 17.6%、以下、同様)、好中球減少 (26.2%、70.6%)、血小板減少 (16.7%、35.3%)、感染症 (4.8%、29.4%) であった。

<本邦における臨床試験等>

本邦では、WM/LPLに対して、本薬の単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認された<sup>27)~34)</sup>。当該報告において、本薬1.3 mg/m<sup>2</sup>を1、4、8及び11日目に投与した後、10日間休薬する用法・用量で用いられた患者が確認され、また、本薬は静脈内投与又は皮下投与されていた。当該患者において、CRを含む奏効例及び血清中のIgM濃度の減少が認められた旨、投与中止に至った主な理由は末梢性ニューロパチーであった旨等が記載されている。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015; 126: 721-32.<sup>35)</sup>

症候性 WM に対する初回治療として、BDR 投与が推奨されている。懸念される毒性として、末梢性ニューロパチーが挙げられている。

2) Oza A, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J*. 2015; 5: e296.<sup>36)</sup>

本薬単独投与及び BDR 投与が WM に対する治療として記載されている。単独投与については (1) の 3) に示した臨床試験の結果<sup>9)</sup>が引用されており、BDR 投与の臨床試験については (1) の 4) 及び 6) に示した臨床試験の結果<sup>10),14)</sup>が引用されている。

3) Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015; 90: 346-54.<sup>37)</sup>

再発の WM 患者における本薬の単独投与及び未治療の WM 患者における本薬とリツキシマブとの併用（以下、「BR」）投与が記載されている。

4) Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014; 124: 1404-11.<sup>38)</sup>

血球減少、臓器腫大、症候性の過粘稠症候群、クリオグロブリン血症又は寒冷凝集素が認められる WM 患者及び自家造血幹細胞移植の適応となる若年の WM 患者において、BR 投与が推奨されている。

5) Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol*. 2016; 27: 233-40.<sup>39)</sup>

未治療及び既治療の WM 患者への治療として、BR 投与及び BDR 投与が記載されている。懸念される毒性として、末梢性ニューロパチーが挙げられている。

6) Dimopoulos MA, et al. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10: 110-7.<sup>15)</sup>

WM 患者への治療選択肢として、本薬単独投与、BR 投与及び BDR 投与が記載されている。



本薬投与は、IgM 濃度を速やかに減少させることから、過粘調関連症状を有する患者に適している。また、BR 投与が、リツキシマブ投与時に起こる IgM 濃度の一過性上昇を軽減させる可能性に言及されている。一方、BR 投与において神経毒性が懸念される。

7) Leblond V, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128(10): 1321-8.<sup>40)</sup>

IgM 型 M タンパク血症、症候性の過粘稠症候群、クリオグロブリン血症又は寒冷凝集素が認められる WM 患者及びアルキル化薬又はプリンアナログの投与を避けるべき若年の WM 患者において、本薬を基本とした併用投与が推奨されている。また、本薬の神経毒性軽減のために、週 1 回の皮下投与が推奨されている。

8) Kastiris E, et al. Current therapy guidelines for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29: 194-205.<sup>41)</sup>

速やかな IgM 血症の改善を要する又はニューロパチーのリスクの低い未治療及び再発の WM 患者、並びにリツキシマブに関連した IgM 値の一過性上昇のリスクのある WM 患者において、BR 投与が推奨されている。

9) Gavriatopoulou M, et al. Current treatment options and investigational drugs for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26: 197-205.<sup>42)</sup>

症候性の過粘稠症候群、クリオグロブリン血症又は寒冷凝集素が認められる WM 患者において、リツキシマブを基本とした併用投与に先行する本薬単独投与が推奨されている。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

#### <海外における教科書等>

1) Wintrobe's Clinical Hematology 13<sup>th</sup> edition<sup>43)</sup>

Waldenstrom macroglobulinemia の章において、New Treatment Options として本薬単独投与及び BDR 投与が記載されている。

2) Williams Hematology 9<sup>th</sup> edition<sup>44)</sup>

Macroglobulinemia の章において、再発又は難治性の患者に対する治療として本薬単独投与が記載されている。また、同章において、初回治療として BDR 投与が記載されている。

#### <本邦における教科書等>

1) 日本血液学会編集の血液専門医テキスト 改訂第 2 版<sup>45)</sup>

症候性過粘稠症候群、クリオグロブリン血症又は寒冷凝集素症を呈する WM 患者に推奨される初期治療レジメンの第一選択として、本薬に続く BR 投与及びリツキシマブとベンダムスチンとの併用投与が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Waldenström's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma. Version 1. 2017.<sup>5)</sup>

未治療又は既治療の WM/LPL に対する治療として、本薬を含むレジメンが、リツキシマブ、シクロホスファミド、プレドニゾン、フルダラビン等とともに推奨されている (category 2A)。

category 2A : Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Date of last modified, 12 May 2017.<sup>6)</sup>

未治療の WM/LPL に対する治療としてリツキシマブ、ヌクレオシドアナログ及びアルキル化剤の単独又は併用投与が記載されているものの、初回治療において選択すべき薬剤を示唆するランダム化試験は実施されていない旨が記載されている。また、リツキシマブの投与による IgM の上昇が、本薬、シクロホスファミド等のアルキル化剤を併用投与することにより回避できる可能性に言及されている。

本薬の単独投与及びリツキシマブとの併用投与が記載されている (エビデンスレベル : 3 iii 及び D iv)。また、奏効率、反応の早さ及び IgM 上昇の抑制の観点から、BDR 投与が提案されてきた旨が記載されている。

3 iii : Nonconsecutive cases or other observational study designs (e.g., cohort or case-control studies).(Strength of Study Design)

D iv : Tumor response rate (Strength of Endpoints)

3) Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia.<sup>17)</sup>

未治療の WM/LPL 患者に対して、リツキシマブを含む治療が推奨されている (Grade A1) 一方、本薬は臨床試験以外で使用することは推奨されない (Grade B2) 旨が記載されている。

既治療の WM/LPL 患者に対して、リツキシマブを含む治療が推奨されている (Grade B1) ことに加え、本薬を含む治療も推奨されている (Grade B1)。神経毒性の観点から、週 2 回投与よりも週 1 回投与が望ましい旨が記載されている。

Quality of Evidence

(A) High: Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.

(B) Moderate: Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g., inconsistent results, imprecision – wide confidence intervals or methodological flaws – e.g., lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g., large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose–response gradient).

Strength of Recommendations

Strong (Grade 1): Strong recommendations (Grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as "recommend".

Weak (Grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker Grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as "suggest".

4) Treatment of patients with Waldenström macroglobulinaemia: clinical practice guidelines from the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group.<sup>19)</sup>

移植適応のある未治療の WM 患者において実用的な薬剤は、ベンダムスチン及びリツキシマブの併用投与、又はデキサメタゾン、リツキシマブ及びシクロホスファミドの併用投与であり、患者の年齢、合併症の有無及び一般的な健康状態により選択される旨、並びに移植が適応されない患者においてはフルダラビンを含むレジメンが適応される旨が記載されている。また、クロラムブシルは高齢の患者に適応される旨が記載されている。

本薬については、特に過粘稠症候群を伴う又は家族性の WM に対しては、M タンパクの速やかな低下を期待して使用しても良い旨、本薬の投与により末梢性ニューロパチーが懸念される旨が記載されている。

再発の WM に対する治療について、標準的な治療法はない旨を記載した上で、米国では、救援療法として本薬を含むレジメンが用いられる旨が記載されている。

<本邦におけるガイドライン等>

1) 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2013 年版. 日本血液学会 編<sup>46)</sup>

初回治療及び再発・再燃時の救援療法として、「国内未承認」との注釈付で本薬が記載されている。また、本薬の投与経路を静脈内投与から皮下投与へ変更することが推奨されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦では、WM/LPL に対して、本薬の単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われた報告（学会抄録を含む）が複数確認された<sup>27)~34)</sup>。当該報告において、本薬 1.3 mg/m<sup>2</sup> を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量で用いられた症例が確認され、また、本薬は静脈内投与又は皮下投与されていた。これらの症例では、CR を含む奏効例及び血清中の IgM 濃度の減少が認められたこと、主な投与中止理由は末梢性ニューロパチーであったこと等が記載されている。

また、製造販売業者の見解によると、副作用自発報告において、WM/LPL 患者に対して、本薬が投与された症例として 8 例の報告があり、うち 2 例が皮下投与を受けていた。

<皮下投与例>

副作用自発報告の 2 例（用法・用量：1.0 mg/m<sup>2</sup> 及び 1.8 mg 各 1 例）では、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）として、壊死性筋膜炎、クレブシエラ感染、下痢、敗血症性ショック及び意識変容状態各 1 件が認められた。

<静脈内投与例（本薬の投与経路が不明であった 3 例を含む。）>

副作用自発報告の6例（用法・用量：1.3 mg/m<sup>2</sup> 2例、2.0 mg/m<sup>2</sup> 1例、不明 3例）では、本薬との因果関係が否定されていない有害事象（副作用）として、末梢性ニューロパチー3件、腸管穿孔、敗血症性ショック、好中球数減少、血小板数減少、貧血、急性骨髄性白血病、死亡及びリンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫各1件が認められた。

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

WM/LPL に対して、国内外の臨床試験における本薬の有効性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

### 単独投与

本薬を単独投与する臨床試験が3報<sup>7)-9)</sup>報告されており、当該試験において、本薬は21日間を1サイクルとして、1回1.3 mg/m<sup>2</sup>を第1、4、8及び11日目に静脈内投与することとされた。有効性の結果は下表1のとおりであった。

表 1

文献	評価項目	結果
1) Dimopoulos MA, et al. の報告	the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>21)</sup> を用いた奏効率	60% (6/10 例)
2) Chen CI, et al. の報告	混合の有効性判断規準（モノクローナル抗体の評価及び Response Criteria for non-Hodgkin's lymphoma <sup>22)</sup> ）を用いた奏効率	26% (7/27 例)
3) Treon SP, et al. の報告	the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>23)</sup> を用いた Minor response 以上の奏効率	85% (23/27 例)

### 併用投与

本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与する臨床試験が7報<sup>10)-14),24),26)</sup>報告されており、当該試験において、本薬は、21日間を1サイクルとして、1回1.3 mg/m<sup>2</sup>を第1、4、8及び11日目に静脈内投与、又は28若しくは35日間を1サイクルとして、1回1.6 mg/m<sup>2</sup>（静脈内若しくは皮下投与）を週1回、3若しくは4回投与することとされた。有効性の結果は下表2のとおりであった。

表 2

文献	評価項目	結果
4) Treon SP, et al. の報告 <sup>*1</sup>	the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>22)</sup> を用いた Minor response 以上の奏効率	96% (22/23 例)
5) Agathocleous A, et al. の報告 <sup>*2</sup>	the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>22)</sup> を用いた全奏効率	90% (9/10 例)
6) Dimopoulos MA, et al. の報告 <sup>*2</sup>	the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>22)</sup> を用いた Minor response 以上の奏効率	85% (50/59 例)

7) Ghobrial IM, et al.の報告 <sup>*3</sup>	the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>22)</sup> を用いた Minor response 以上の奏効率	81% (30/37 例)
8) Ghobrial IM, et al.の報告 <sup>*3</sup>	the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>22)</sup> を用いた Minor response 以上の奏効率	88% (23/26 例)
9) Ghobrial IM, et al.の報告 <sup>*3</sup>	the Sixth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia 推奨の有効性判断規準 <sup>25)</sup> を用いた VGPR 以上の奏効率 (VGPR+CR)	4% (1/23 例)
10) Auer RL, et al.の報告 <sup>*3</sup>	Major response 以上の奏効率	BCR 群 : 97.6% (33/42 例) FCR 群 : 82.4% (13/17 例)

\*1 : 1 回あたりの本薬の投与量は 1.3 mg/m<sup>2</sup>、\*2 : 1 回あたりの本薬の投与量は 1.3 又は 1.6 mg/m<sup>2</sup>、\*3 : 1 回あたりの本薬の投与量は 1.6 mg/m<sup>2</sup>

当該海外臨床試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドラインでは、本薬の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が WM/LPL に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

本邦では、臨床研究は報告されていないものの、臨床使用実態において本薬の投与例が確認された。これらの症例では本薬 1 回 1.3 mg/m<sup>2</sup> を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する臨床使用実態等が報告されており、本薬による奏効例が確認されている。

検討会議は、以上の海外臨床試験成績、本邦の臨床使用実態及び国際的な教科書並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、WM/LPL に対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

WM/LPL に対して、国内外の臨床試験における本薬の安全性の概略は以下のとおりである（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」及び「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の項参照）。

#### 単独投与

- 1) 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、イレウス 3 例、血小板減少症、疲労及びニューロパチー各 2 例であった。
- 2) 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ニューロパチー/神経障害性疼痛 5 例及び筋肉痛 2 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 8 例、好中球減少症 5 例、疲労、貧血、感覚ニューロパチー及び筋肉痛各 3 例、神経障害性疼痛、下痢及び呼吸困難各 2 例であった。
- 3) 投与中止に至った有害事象は、感覚ニューロパチー 5 例及びその他の非血液毒性 6 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、感覚ニューロパチー 6 例、白血球減少症 5 例、好中球減少症 4 例、浮動性めまい 3 例、血小板減少

症 2 例であった。

#### 併用投与

##### ①1 回 1.3 mg/m<sup>2</sup> 投与

4) 投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー14 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 7 例、血小板減少症 2 例であった。

##### ②1 回 1.3 又は 1.6 mg/m<sup>2</sup> 投与

5) 投与中止に至った有害事象は、ニューロパチー8 例、消化器毒性 3 例、胸部感染 2 例、出血、心毒性、疲労/嗜眠各 1 例であった。本薬と因果関係のない死亡に至った有害事象は、感染症 2 例であった。また、Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (A 法 : 0%、B 法 : 5%、以下、同様)、白血球減少症 (14%、0%)、血小板減少症 (29%、10%)、好中球減少症 (24%、14%)、リンパ球減少症 (38%、24%)、悪心 (5%、0%)、下痢 (10%、0%)、嗜眠 (5%、10%)、ニューロパチー (14%、19%)、疲労 (10%、5%) であった。

6) 投与中止に至った有害事象は 16 例に認められ、主な有害事象はニューロパチー5 例であった。死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック 1 例であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 9 例、呼吸器症状 (詳細不明) 6 例、疲労 5 例、末梢性感覚ニューロパチー及び感染症 (詳細不明) 各 4 例、血小板減少症、発熱 (詳細不明) 及び肺臓炎各 3 例、下痢及び便秘各 2 例であった。

##### ③1 回 1.6 mg/m<sup>2</sup> 投与

7) 本薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は、ウイルス性肺炎 1 例であった。2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 9 例、好中球減少症 6 例、白血球減少症及び血小板減少症各 5 例、貧血 4 例、及び末梢性ニューロパチー2 例であった。

8) 2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 3 例、貧血、血小板減少症及び疲労 2 例であった。

9) 2 例以上に認められた本薬と因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は、貧血 10 例、白血球減少症 9 例、好中球減少症 8 例、血小板減少症 5 例、上気道感染 3 例及び低リン酸血症 2 例であった。

10) Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (BCR 群 : 11.9%、FCR 群 : 17.6%、以下、同様)、好中球減少 (26.2%、70.6%)、血小板減少 (16.7%、35.3%)、感染症 (4.8%、29.4%) であった。

海外の公表論文において、WM/LPL 患者に対して、本薬 1 回 1.3 mg/m<sup>2</sup> を第 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量での本薬単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の際に認められた主な Grade 3 又は 4 の有害事象は、骨髄抑制、感染症及び

末梢性ニューロパチーであり、いずれも本邦の添付文書で既に記載されている事象であった。

国内の臨床使用実態として、WM/LPL 患者に対して、本薬の単独投与及び他の悪性腫瘍剤との併用投与例が確認された。また、要望内容に係る用法・用量である本薬 1 回  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量は、既に本邦においても「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「マントル細胞リンパ腫」の効能・効果で承認されていることを踏まえると、日本人の安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床研究による治療成績及び国内での臨床使用実態より、WM/LPL 患者に対する本薬投与による主な有害事象は、いずれも本薬の国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であり、管理可能と考える。また、本邦では、既に本薬  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量が承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、WM/LPL 患者に対する投与の際も現行の警告欄における注意喚起に従い、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、治療初期の入院、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、WM/LPL に対する上記の用法・用量は忍容可能と考える。

なお、本薬  $1.6 \text{ mg/m}^2$  を投与する用法・用量については、日本人患者における安全性情報は十分に蓄積されておらず、現時点において当該用法・用量に対する日本人の忍容性は不明であることから、要望内容に含まれていない。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

公表論文及び診療ガイドライン・教科書等への記載状況から、WM/LPL に対して本薬の一定の有用性は期待でき、医学薬学上公知であると判断した（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

本薬  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量について、WM/LPL に対する本薬の海外臨床試験で認められた Grade 3 以上の有害事象は、国内添付文書で既に注意喚起されている事象であること、既承認の効能・効果及び用法・用量での日本人における安全性について一定の情報が蓄積されていること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により、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、日本人の WM/LPL 患者に対して、本薬単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用下での当該用法・用量は忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、WM/LPL において、本薬  $1.3 \text{ mg/m}^2$  を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量の有用性は医学薬学上公知であると判断した。また、本薬の投与経路について、下記の点を踏まえ、静脈内投与及び皮下投与の両投与方法が医学薬学上公知であると判断した。

① 既治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MMY-3021 試験）において、

本薬の静脈内投与に対する皮下投与の有効性が劣らないことが示されており、かつ本薬の皮下投与と静脈内投与との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（「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」参照）

- ② 海外において静脈内投与及び皮下投与の両方が報告されていること。
- ③ 本邦の医療現場では主に皮下投与が実施されているものの<sup>46)</sup>、静脈内投与及び皮下投与の両方の使用実態が報告されていること<sup>27)~34)</sup>。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追加）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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

【設定の妥当性について】

WM/LPL における本薬の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適当と判断した。

### (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追加）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

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 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。

【設定の妥当性について】

WM/LPL における本薬 1 回 1.3 mg/m<sup>2</sup> を 1、4、8 及び 11 日目に投与した後、10 日間休薬する用法・用量の有用性は、静脈内投与及び皮下投与のいずれも医学薬学上公知であると考えること（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）から、当該用法・用量を設定することが適当と判断した。



9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を踏まえ、WM/LPL 患者における本薬の一定の有効性が示唆されている。安全性について、当該用法・用量は本邦における既承認の用法・用量の範囲内であること等から、日本人における一定の安全性情報が蓄積されている。したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

## 1 1. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪州添付文書
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Waldenström's macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic lymphoma. Version 1. 2017.
- 6) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Date of last modified, 12 May 2017.
- 7) Dimopoulos MA, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica*. 2005; 90: 1655-8.
- 8) Chen CI, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1570-5.
- 9) Treon SP, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 3320-5.
- 10) Treon SP, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3830-5.
- 11) Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1422-8.
- 12) Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010; 85: 670-4.
- 13) Agathocleous A, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2010; 151: 346-53.
- 14) Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013; 122: 3276-82.
- 15) Dimopoulos MA, et al. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10: 110-7.
- 16) Treon SP, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2014; 124: 503-10.
- 17) Owen RG, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2014; 165: 316-33.
- 18) Buske C, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6: vi155-9.

- 19) Talaulikar D, et al. Treatment of patients with Waldenström macroglobulinaemia: clinical practice guidelines from the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. *Intern Med J.* 2017; 47: 35-49.
- 20) Treon SP, et al. Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12: 433-7.
- 21) Weber D, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30: 127-31.
- 22) Cheson BD, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1244-53.
- 23) Kimby E, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006; 6: 380-3.
- 24) Ghobrial IM, et al. Phase I/II trial of everolimus in combination with bortezomib and rituximab (RVR) in relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia.* 2015; 29: 2338-46.
- 25) Owen RG, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013; 160: 171-6.
- 26) Auer RL, et al. R2W: Subcutaneous bortezomib, cyclophosphamide and rituximab (BCR) versus fuldarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenström's macroglobulinemia: A randomized phase II study. *Blood.* 2016; 128: 618.
- 27) Kashiwabara S, et al. Marked improvement of refractory lymphoplasmacytic lymphoma patient mediated by bortezomib. *臨床血液.* 2015; 56: 1591.
- 28) Morita T, et al. Necrotising fasciitis after bortezomib and dexamethasone-containing regimen in an elderly patient of Waldenström macroglobulinaemia. *BMJ Case Rep.* 2014; 10:1136: bcr-2013-203399.
- 29) Yano H, et al. Waldenström macroglobulinemia successfully treated with R-BD regimen. *臨床血液.* 2013; 54: 1448.
- 30) 泉真祐子, 他. 寒冷凝集素症の難治性溶血に対して bortezomib が奏効した原発性マクログロブリン血症. *臨床血液.* 2013; 54: 782.
- 31) Ozawa K, et al. Marked improvement of refractory lymphoplasmacytic lymphoma patient mediated by bortezomib. *臨床血液.* 2011; 52: 1209.
- 32) Yoshimoto G, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with bortezomib in patient with macroglobulinemia. *臨床血液.* 2010; 51: 1117.
- 33) 田中 浩喜, 他. 感音難聴を契機に発見された原発性マクログロブリン血症例. *耳鼻臨床.* 2015; 108: 429-34.
- 34) 澤崎 晴武, 他. 担癌透析患者に対する化学療法:3例の治療経験をふまえて. *日本透析医学会雑誌* 2012; 45: 837-44.

- 35) Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2015; 126: 721-32.
- 36) Oza A, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J*. 2015 Mar 27;5:e394. Corrected and republished from: *Blood Cancer J*. 2015; 5: e296.
- 37) Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015; 90: 346-54.
- 38) Dimopoulos MA, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014; 124: 1404-11.
- 39) Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol*. 2016; 27: 233-40.
- 40) Leblond V, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128: 1321-8.
- 41) Kastiris E, et al. Current therapy guidelines for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016; 29: 194-205.
- 42) Gavriatopoulou M, et al. Current treatment options and investigational drugs for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017; 26: 197-205.
- 43) Greer JP, et al., editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013: 2134-5.
- 44) Treon SP, et al. *Williams Hematology*. 9th ed. 2016: 1785-801.
- 45) 血液専門医テキスト 改訂第2版. 日本血液学会 編. 2015; 339. 南江堂出版
- 46) 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2013年版. 日本血液学会 編. 金原出版