

2023年9月改訂(第16版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬 処方箋医薬品※

ベルケイト® 注射用 3mg

VELCADE® Injection

一般名：ボルテゾミブ

※注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品※ ※注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg含有
一般名	和名：ボルテゾミブ (JAN) 洋名：Bortezomib (JAN)、bortezomib (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日 ：2006年10月20日 薬価基準収載年月日 ：2006年12月1日 販売開始年月日 ：2006年12月1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 FAX：0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト https://www.janssenpro.jp

本IFは2023年9月改訂(第3版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	44
2. 薬理作用	44
VII. 薬物動態に関する項目	54
1. 血中濃度の推移	54
2. 薬物速度論的パラメータ	58
3. 母集団(ポピュレーション)解析	58
4. 吸収	59
5. 分布	59
6. 代謝	61

7. 排泄	62
8. トランスポーターに関する情報	62
9. 透析等による除去率	62
10. 特定の背景を有する患者	63
11. その他	63
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	64
1. 警告内容とその理由	64
2. 禁忌内容とその理由	64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65
5. 重要な基本的注意とその理由	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
7. 相互作用	70
8. 副作用	71
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	107
10. 過量投与	107
11. 適用上の注意	107
12. その他の注意	108
IX. 非臨床試験に関する項目	110
1. 薬理試験	110
2. 毒性試験	110
X. 管理的事項に関する項目	113
1. 規制区分	113
2. 有効期間	113
3. 包装状態での貯法	113
4. 取扱い上の注意	113
5. 患者向け資材	113
6. 同一成分・同効薬	113
7. 国際誕生年月日	113
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	113
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	113
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	115
11. 再審査期間	115
12. 投薬期間制限に関する情報	115
13. 各種コード	115
14. 保険給付上の注意	115
XI. 文献	116
1. 引用文献	116
2. その他の参考文献	118
XII. 参考資料	119
1. 主な外国での発売状況	119
2. 海外における臨床支援情報	130
XIII. 備考	132
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	132
2. その他の関連資料	132

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
AL	immunoglobulin light chain	免疫グロブリン軽鎖
CR	complete response	完全奏効
CyBorD	cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone	シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
DCyBorD	daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone	ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
dFLC	difference between involved and uninvolved free light chains	involved及びuninvolved遊離軽鎖の差
DMPB	daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone/prednisolone	ダラツムマブ、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone/プレドニゾロン
FLC	free light chain	遊離軽鎖
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫作業部会
IPCW	inverse probability of censoring weights	—
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	国際病期分類基準
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MOD-PFS	major organ deterioration-progression-free survival	主要な臓器機能低下—無増悪生存期間
MP	melphalan-prednisone/prednisolone	メルファラン及びprednisone/プレドニゾロン
MPB	bortezomib-melphalan-prednisone/prednisolone	ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone/プレドニゾロン
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAD	bortezomib-doxorubicin-dexamethasone	ボルテゾミブ、ドキシソルビシン及びデキサメタゾン
PD	progressive disease	進行
PR	partial response	部分奏効
R-CHOP	rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びprednisone/プレドニゾロン
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
TD	thalidomide-dexamethasone	サリドマイド及びデキサメタゾン
VAD	vincristine-doxorubicin-dexamethasone	ビンクリスチン、ドキシソルビシン及びデキサメタゾン
VcR-CAP	bortezomib-rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone/prednisolone	ボルテゾミブ、リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン及びprednisone/プレドニゾロン
VD	bortezomib-dexamethasone	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VTD	bortezomib-thalidomide-dexamethasone	ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	ベルケイド®(一般名:ボルテゾミブ)は米国Millennium Pharmaceuticals, Inc.により、プロテアソームを選択的かつ可逆的に阻害して抗腫瘍作用を発揮する分子標的薬として開発された新規の作用機序を有する抗悪性腫瘍剤である。 本剤は、米国で臨床試験が開始され、2003年に「多発性骨髄腫」の効能又は効果で承認され^{注)}、2023年4月現在、英国、ドイツをはじめ100の国と地域で承認されている。 国内では、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験、海外第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が認められ、2006年10月に承認された。その後、「未治療の多発性骨髄腫」を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、メルファラン／prednisone*¹又はプレドニゾロンの併用療法(MPB療法)に本剤を上乗せしたMPB療法の有効性が認められたことから、2011年9月に「未治療の多発性骨髄腫」についても承認され、効能又は効果を「多発性骨髄腫」と変更することになった。また、前治療歴を有する多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅲ相試験(非劣性試験)において、皮下投与の静脈内投与に対する非劣性が検証され、2012年1月に米国で、2012年9月に欧州連合(EU)で、皮下投与が新投与経路として承認された。国内では、上述の海外臨床試験成績及びこれまでに得られている静脈内投与による国内臨床試験成績等に基づき、既承認の効能又は効果に対して皮下投与が新投与経路として、2012年12月に承認された。加えて、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験において、本剤／メルファラン／prednisone*¹又はプレドニゾロンの併用療法(MPB療法)にダラツムマブを上乗せしたDMPB療法の有効性及び安全性が認められたことから、本試験で用いた本剤の用法及び用量について承認事項一部変更を申請し、未治療の多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法における用法及び用量として、2019年8月に承認された。 なお、多発性骨髄腫の効能又は効果について、静脈内投与は2018年3月に、皮下投与は2019年12月に医薬品、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再審査結果を得た。 また、「マントル細胞リンパ腫」に対しては、2021年8月現在、米国をはじめ110以上の国と地域で承認されている。国内では、未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験において、本剤／リツキシマブ／シクロホスファミド水和物／ドキシソルビシン／prednisone*¹又はプレドニゾロンの併用療法(VcR-CAP療法)の有効性及び安全性が認められたことから、2015年6月に「マントル細胞リンパ腫」に対して承認された。 その後、日本リンパ網内系学会及び日本血液学会から本剤の原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に対する開発の要望書が提出され、第32回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2017年8月開催)において、本剤の有用性は医学薬学上、公知であると判断され、2018年3月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」に対して承認された。2021年8月現在、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に対しては、国内においてのみ承認されている。 さらに、未治療の全身性免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスを対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験において、本剤／シクロホスファミド水和物／デキサメタゾンの併用療法(CyBorD療法*²)にダラツムマブ*³を上乗せしたDCyBorD療法の有効性及び安全性が確認されたことから、「全身性ALアミロイドーシス」に対し、ダラツムマブ*³、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンとの併用療法で2021年8月に承認された。2021年8月現在、全身性ALアミロイドーシスに対しては、国内においてのみ承認されている。
----------	---

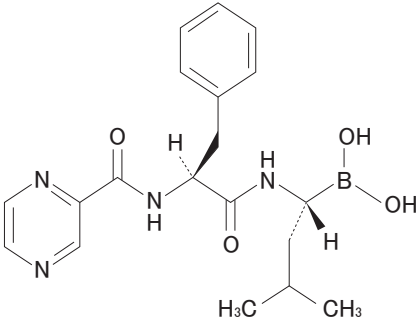
1. 開発の経緯 (つづき)	なお、本剤は、2003年12月に再発・難治性多発性骨髄腫、2010年11月に初発の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫、2020年11月に全身性ALアミロイドーシスに対し希少疾病用医薬品に指定されている。 注) 米国における多発性骨髄腫に対する適応症は、「2回以上の前治療を受け、最後の前治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者」から第Ⅲ相試験の成績をもとに変更申請され、「多発性骨髄腫(少なくとも過去に1回治療歴がある患者)」に変更承認された。その後、2008年6月には「未治療の多発性骨髄腫」に対する適応症も承認された。 *1 本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p16～17参照) *2 本邦において、CyBorD療法は承認されていない。 *3 ダラツムマブには点滴静注製剤(ダラザレックス®)と皮下投与製剤(ダラキューロ®)があり、全身性ALアミロイドーシスには皮下投与製剤のみ承認されている。
2. 製品の治療学的特性	1. 選択的かつ可逆的なプロテアソーム阻害剤であり、本作用機序を有する世界初の抗悪性腫瘍剤である。(Ⅵ.2.(1)) 2. 骨髄腫細胞に対しアポトーシス誘導、細胞増殖抑制、血管新生抑制により抗腫瘍作用を示した(<i>in vitro</i>、マウス)。また、NF-κBの活性化を抑制し、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着阻害、IL-6分泌の抑制により、骨髄腫細胞の増殖を抑制した(<i>in vitro</i>)。(Ⅵ.2.(2)3)～Ⅵ.2.(2)8)) 3. マントル細胞リンパ腫細胞に対しアポトーシス誘導、細胞増殖抑制により抗腫瘍作用を示した(<i>in vitro</i>、マウス)。(Ⅵ.2.(2)4)、Ⅵ.2.(2)5)、Ⅵ.2.(2)7)) 【多発性骨髄腫】 4. 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し、単独投与において国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で30%(10/33例)の奏効率を示した。(Ⅴ.5.(3)1)) 5. 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対し、メルファラン及びprednisone*¹又はプレドニゾロンとの併用により、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で72%(71/98例)の奏効率を示した。また、海外第Ⅲ相試験で、3回目の中間解析時点(観察期間中央値:MPB群16.1ヵ月、MP群16.6ヵ月)における腫瘍増殖抑制期間中央値は、MPB群20.7ヵ月(631日)、MP群15.0ヵ月(456日)で、MPB群で有意な延長が認められた[ハザード比0.54、95%信頼区間:0.42-0.70、p=0.000002、層別log-rank検定]。(Ⅴ.5.(3)1)、Ⅴ.5.(4)1)) 6. 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対し、国際共同第Ⅲ相試験での無増悪生存期間は、ダラツムマブ、メルファラン及びprednisone*¹又はプレドニゾロンとの併用(DMPB)により推定不能、メルファラン及びprednisone*¹又はプレドニゾロンとの併用(MPB)により17.9ヵ月(中央値)を示した[ハザード比0.51、95%信頼区間:0.39-0.67、p<0.0001、層別log-rank検定]。(Ⅴ.5.(4)1)) 7. 前治療歴のある多発性骨髄腫に対し、本剤の単独投与により皮下投与群(SC群)の静脈内投与群(IV群)に対する非劣性を検討した海外第Ⅲ相試験で、奏効率はSC群42%(61/145例)、IV群42%(31/73例)と、SC群のIV群に対する非劣性*²が検証された[奏効率(SC群)-奏効率(IV群)×0.60の95%信頼区間は6.1-27.1%、p=0.00201、Farrington and Manning検定]。副作用はSC群では84%(124/147例)、IV群では91%(67/74例)であり、その主なものは、SC群では、末梢性感覚ニューロパチー35%(51/147例)、血小板減少症30%(44/147例)、好中球減少症ならびに神経痛各23%(34/147例)であり、IV群では、末梢性感覚ニューロパチー46%(34/74例)、血小板減少症34%(25/74例)、好中球減少症27%(20/74例)、貧血ならびに神経痛各23%(17/74例)であった。(Ⅴ.5.(4)2)) 【マントル細胞リンパ腫】 8. 未治療のマントル細胞リンパ腫に対し、リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン及びprednisone*¹又はプレドニゾロンとの併用により、国際共同第Ⅲ相試験(243例)で24.7ヵ月(中央値)の無増悪生存期間を示した[ハザード比0.63、95%信頼区間:0.50-0.79、p<0.001、層別log-rank検定]。(Ⅴ.5.(4)1))

2. 製品の治療学的特性 (つづき)	【全身性ALアミロイドーシス】 9. 未治療の全身性ALアミロイドーシスに対し、国際共同第Ⅲ相試験での血液学的完全奏効(CR)率は、ダラツムマブ*3、シクロホスファミド水和物、デキサメタゾンとの併用(DCyBorD)により53.3%(104/195例)を示した。(Ⅴ.5.(4)1)) *1 本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p16～17参照) *2 ORR(皮下投与群)－ORR(静脈内投与群)×0.60の95%信頼区間を算出し、非劣性の条件を信頼区間下限が0以上とした。 *3 ダラツムマブには点滴静注製剤(ダラザレックス®)と皮下投与製剤(ダラキューロ®)があり、全身性ALアミロイドーシスには皮下投与製剤のみ承認されている。 10. 重大な副作用として、肺障害、心障害、末梢神経障害、ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、骨髄抑制、イレウス、肝機能障害、低血圧、腫瘍崩壊症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、発熱、可逆性後白質脳症症候群、進行性多巣性白質脳症が報告されている。 主な副作用は、感染、食欲不振、下痢、悪心、便秘、嘔吐、疲労、無力症等であった。(Ⅷ.8.(1)～Ⅷ.8.(2)) 詳細は、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。 11. 安全対策の一環として、本剤の納入施設及び処方医師の基準を定め、本剤の納入を限定している。(Ⅰ.5.(2))																	
3. 製品の製剤学的特性	該当しない																	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	<table><tr><th>適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等</th><th>有無</th><th>タイトル、参照先</th></tr><tr><td>RMP</td><td>有</td><td>(「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照。)</td></tr><tr><td>追加のリスク最小化活動として作成されている資料</td><td>有</td><td>医療従事者向け資料:適正使用ガイドハンドブック(「ⅩⅢ. 備考」の項参照。)</td></tr><tr><td>最適使用推進ガイドライン</td><td>無</td><td>無</td></tr><tr><td>保険適用上の留意事項通知</td><td>無</td><td>無</td></tr></table> 本剤は、2003年12月に再発・難治性多発性骨髄腫(指定番号第167号)、2010年11月に初発の多発性骨髄腫(指定番号(22薬)第234号)及びマントル細胞リンパ腫(指定番号(22薬)第235号)、2020年11月に全身性ALアミロイドーシス(指定番号(R2薬)第494号)に対し希少疾病用医薬品に指定されている。 また、第32回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2017年8月開催)において、本剤の原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に対する有用性は医学薬学上、公知であると判断されたため、2018年3月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」に対して承認された。			適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先	RMP	有	(「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照。)	追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料:適正使用ガイドハンドブック(「ⅩⅢ. 備考」の項参照。)	最適使用推進ガイドライン	無	無	保険適用上の留意事項通知	無	無
適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先																
RMP	有	(「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照。)																
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料:適正使用ガイドハンドブック(「ⅩⅢ. 備考」の項参照。)																
最適使用推進ガイドライン	無	無																
保険適用上の留意事項通知	無	無																
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	(1)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(「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照)。 (2)流通・使用上の制限事項 安全対策の一環として、がん化学療法の専門医が常勤し、緊急時に十分な措置を行うことが可能な医療機関で、かつ事前に登録された施設・医師のみ治療が可能な体制としている。																	

6. RMPの概要

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】								
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)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis：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	該当なし								
有効性に関する検討事項										
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										
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table><tr><th>医薬品安全性監視計画</th></tr><tr><td>通常の医薬品安全性監視活動</td></tr><tr><td>追加の医薬品安全性監視活動 ・ 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</td></tr><tr><td>有効性に関する調査・試験の計画</td></tr><tr><td>マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査</td></tr></table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動 ・ 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	有効性に関する調査・試験の計画	マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査	<table><tr><th>リスク最小化計画</th></tr><tr><td>通常のリスク最小化活動</td></tr><tr><td>追加のリスク最小化活動 ・ 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</td></tr></table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動 ・ 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
医薬品安全性監視計画										
通常の医薬品安全性監視活動										
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 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										
有効性に関する調査・試験の計画										
マントル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査										
リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動										
追加のリスク最小化活動 ・ 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										
(2023年2月28日時点)										
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。										

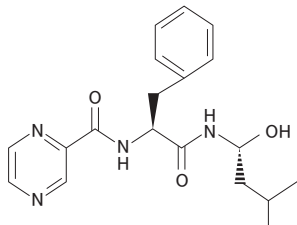
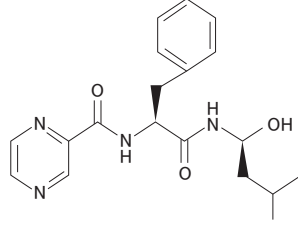
Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	(1)和名 ベルケイト®注射用3mg (2)洋名 VELCADE®Injection (3)名称の由来 <u>Velocity</u> と <u>Barricade</u> より命名
2. 一般名	(1)和名(命名法) ボルテゾミブ(JAN) (2)洋名(命名法) Bortezomib(JAN)、bortezomib(INN) (3)ステム -zomib
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄ 分子量: 384.24
5. 化学名(命名法) 又は本質	{(1 <i>R</i>)-3-Methyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl} boronic acid (IUPAC)
6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	PS-341、LDP-341、MG-341、MLN-341

Ⅲ. 有効成分に関する項目

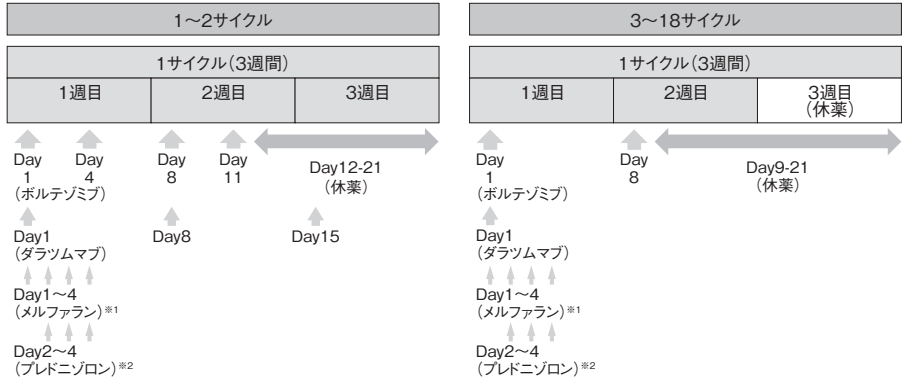
1. 物理化学的性質	(1)外観・性状 白色～微黄白色の粉末又は塊 (2)溶解性 2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。 (3)吸湿性 吸湿性は認められなかった。 (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 該当資料なし (5)酸塩基解離定数 pKa1=0.7±0.2、pKa2=8.6±0.1 (6)分配係数 k0=100.87 (pH 1～8)、k1<0.1 (pH 8.5以上) (1-オクタノール/水) (7)その他の主な示性値 旋光度:[α]_D²⁵ =-52°																											
2. 有効成分の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性 <table><tr><th colspan="2">試験の種類</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結 果</th></tr><tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>-20℃</td><td>24ヵ月</td><td rowspan="3">テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶</td><td>一部のロットで、類縁物質が増加した。</td></tr><tr><td colspan="2">加速試験</td><td>5℃</td><td>6ヵ月</td><td>外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。</td></tr><tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>温度</td><td>25℃/60%RH</td><td>6ヵ月</td><td>外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。</td></tr><tr><td>光</td><td>白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射*</td><td>12日</td><td>ペトリ皿</td><td>外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。</td></tr></table> *総照度として120万lux・hr以上、総近紫外放射エネルギーとして200W・hr/m²以上の光に曝す 試験項目:性状、類縁物質、水分、微生物限度、含量	試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結 果	長期保存試験		-20℃	24ヵ月	テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶	一部のロットで、類縁物質が増加した。	加速試験		5℃	6ヵ月	外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。	苛酷試験	温度	25℃/60%RH	6ヵ月	外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。	光	白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射*	12日	ペトリ皿	外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。
試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結 果																							
長期保存試験		-20℃	24ヵ月	テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶	一部のロットで、類縁物質が増加した。																							
加速試験		5℃	6ヵ月		外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。																							
苛酷試験	温度	25℃/60%RH	6ヵ月		外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。																							
	光	白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射*	12日	ペトリ皿	外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。																							
3. 有効成分の確認試験法、定量法	確認試験法 1) 赤外吸収スペクトル測定法 2) 液体クロマトグラフィー 定量法 液体クロマトグラフィー																											

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	(1) 剤形の区別 凍結乾燥注射剤 (2) 製剤の外観及び性状 白色～微黄白色の塊又は粉末 (3) 識別コード 該当しない (4) 製剤の物性 pH: 4.0～7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき) (5) その他 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類: 窒素						
2. 製剤の組成	(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 <table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>ベルケイド注射用3mg</td></tr> <tr> <td>有効成分</td><td>(1バイアル中) ボルテゾミブ3mg含有</td></tr> <tr> <td>添加剤</td><td>D-マンニトール30mg</td></tr> </table> (2) 電解質等の濃度 該当しない (3) 熱量 該当しない	販売名	ベルケイド注射用3mg	有効成分	(1バイアル中) ボルテゾミブ3mg含有	添加剤	D-マンニトール30mg
販売名	ベルケイド注射用3mg						
有効成分	(1バイアル中) ボルテゾミブ3mg含有						
添加剤	D-マンニトール30mg						
3. 添付溶解液の組成及び容量	該当しない						
4. 力価	該当しない						
5. 混入する可能性のある夾雑物	分解生成物  						

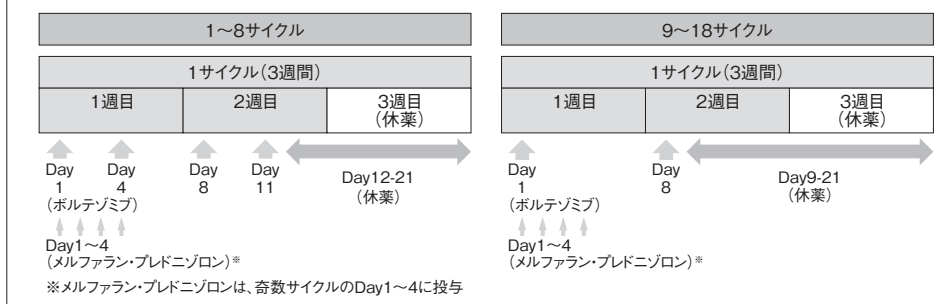
6. 製剤の各種条件下における安定性	各種条件下における安定性 (3.0mg含有製剤) ^{87)、88)}				
	試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
	長期保存試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル、 ゴム栓、 遮光(紙箱)	36ヵ月	規格内
		30℃/65%RH		36ヵ月	
	加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
* 試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、調製時間、 含量、容器の完全性					
<参考>海外市販製剤(1バイアル中ボルテゾミブ3.5mg含有)の安定性					
	試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
	光安定性試験	白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射	ガラスバイアル、 ゴム栓	総照度として 120万lux・hr 以上、総近紫 外放射エネ ルギーとして 200W・hr/m ² 以上	外観が変化し、不溶性異物が生じ、類縁物質の総量が規格値を超えて増加し、不溶性微粒子が規格を逸脱し、含量が規格値を下回った。
* 試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、調製時間、 含量、容器の完全性					
7. 調製法及び溶解後の安定性	溶解方法は、「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照				
	溶解後の安定性				
	該当資料なし				
	<参考>海外市販製剤(1バイアル中ボルテゾミブ3.5mg含有)を生理食塩液3.5mLで溶解した場合の安定性 ⁸⁷⁾				
	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
	室内散光下/室温、5℃	ガラスバイアル、倒立	8時間	規格内	
* 試験項目：性状、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、含量					
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	該当資料なし				
9. 溶出性	該当しない				
10. 容器・包装	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 該当資料なし (2)包装 ベルケイト [®] 注射用3mg：1バイアル (3)予備容量 該当資料なし (4)容器の材質 バイアル：ホウケイ酸ガラス ゴム栓：ブロモブチルゴム				
11. 別途提供される資材類	該当しない				
12. その他	懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 溶解には10～120秒程度を要する。				

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	4. 効能又は効果 ○多発性骨髄腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス
2. 効能又は効果に関連する注意	〈多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス〉 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.6参照] (解説) 本剤は強力で可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害剤である。プロテアソームは細胞内に存在する酵素複合体で、多くの細胞周期制御因子、シグナル伝達因子、転写因子、癌遺伝子及び癌抑制遺伝子産物の分解を担うことにより細胞の増殖、分化及びアポトーシスを制御する。 本剤は、プロテアソームを選択的に阻害することで、癌細胞の複数のシグナル伝達経路に影響を与え、細胞周期の停止、増殖抑制、血管新生抑制、アポトーシス誘導など、腫瘍細胞に対して直接的な抗悪性腫瘍効果を発揮する。 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の効能又は効果は、自社での臨床試験を実施していないが、「第32回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2017年8月開催)」において、医療上の必要性が高いとの評価を受け、臨床的有用性は医学薬学上公知と判断されたことに基づく。
3. 用法及び用量	(1)用法及び用量の解説 6. 用法及び用量 〈多発性骨髄腫〉 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 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。 ＜参考:ダラツムマブ、メルファラン及びブレドニゾロンとの併用療法(国際共同第Ⅲ相試験 MMY3007試験) 投与スケジュール模式図＞  ※1 メルファランは、奇数サイクルのDay1～4に投与 ※2 ブレドニゾロンは、奇数サイクルのDay2～4に投与し、Day1はダラツムマブのInfusion reaction予防のための前投与としてデキサメタゾン20mgを投与

3. 用法及び用量 (つづき)

＜参考：メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法（海外第Ⅲ相試験 MMY3002 試験） 投与スケジュール模式図＞

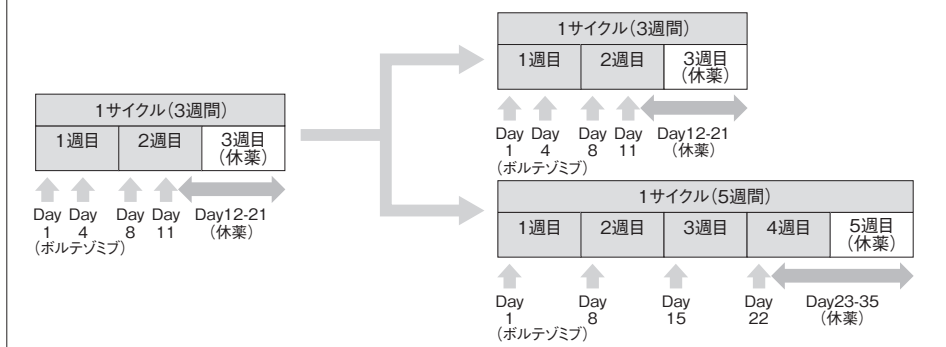


B法(再発又は難治性の場合に限る)：

週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

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

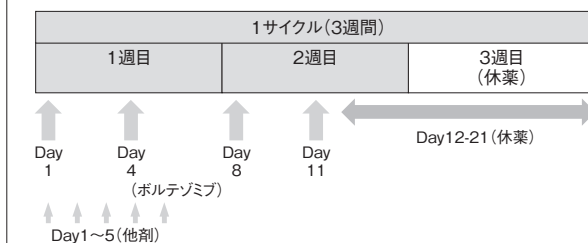
＜参考：投与スケジュール模式図＞



＜マントル細胞リンパ腫＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。

＜参考：投与スケジュール模式図＞

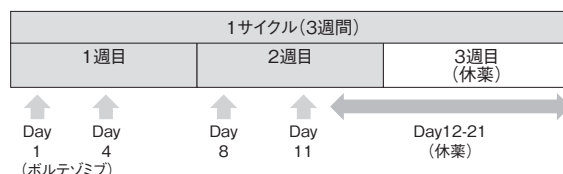


3. 用法及び用量 (つづき)

〈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1.3mg/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。

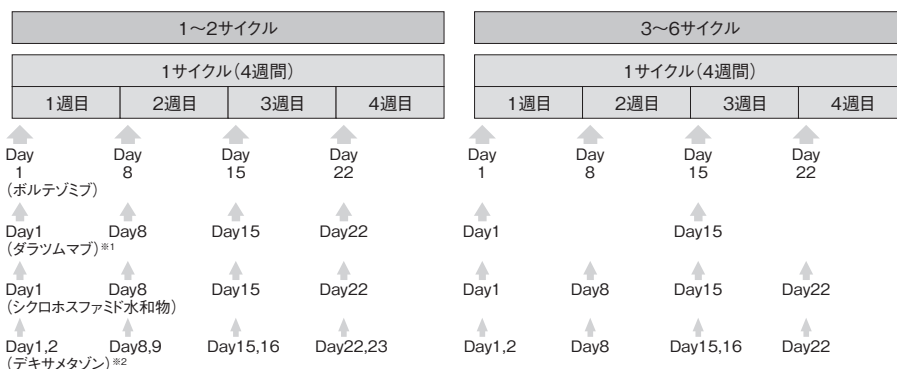
〈参考：投与スケジュール模式図〉



〈全身性ALアミロイドーシス〉

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。

〈参考：ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンとの併用療法
(国際共同第Ⅲ相試験 AMY3001試験 投与スケジュール模式図〉



※1 ダラツムマブには点滴静注製剤(ダラザレックス®)と皮下投与製剤(ダラキューロ®)があり、全身性ALアミロイドーシスには皮下投与製剤のみ承認されている
※2 ダラツムマブを投与する週は、Infusion reaction予防のためにダラツムマブ投与日とその翌日に分けて投与

注射液の調製法は以下のとおりである。

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。

14.1.2 皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照。

副作用発現時の減量、休薬、投与中止については、「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス

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

Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。
[8.6参照]

Grade 3/4の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安

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

- ・ 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。[8.4、11.1.3参照]

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade※(症状)	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1(症状がない;深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2(中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量 又は1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3(高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m ² に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4(生命を脅かす;緊急処置を要する)	投与中止

4. 用法及び用量に関連する注意
(つづき)

7.1.2 マントル細胞リンパ腫

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

- ・血小板数が100,000/ μ L以上、好中球数が1,500/ μ L以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること。[8.6参照]
- ・非血液毒性がGrade 1※又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/ μ L未満が発現した場合	好中球数が750/ μ L以上、血小板数が25,000/ μ L以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。 (1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量)
本剤投与日(各サイクルの第1日目以外)に血小板数が25,000/ μ L未満又は好中球数が750/ μ L未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を超える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。 回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。 (1.3mg/m ² の場合1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合0.7mg/m ² へ減量)
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「7.1.1 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。[8.4、11.1.3参照]

※NCI-CTCAE v4.0

〈多発性骨髄腫〉

7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈マントル細胞リンパ腫〉

7.4 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤を含むがん化学療法については、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。[17.1.5参照]

7.6 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.7 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.8 本剤と併用する薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.6参照]

4. 用法及び用量に関連する注意
(つづき)

(解説)

7.1 副作用発現時の減量、休薬、投与中止について

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス

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患者を対象とした臨床試験における用量調節基準は、多発性骨髄腫における用量調節基準とほぼ同様であった。詳細は「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及びリンパ形質細胞リンパ腫)」(<https://www.pmda.go.jp/files/000220102.pdf>)を参照すること。

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

末梢神経障害以外の副作用が発現した際の休薬、減量の目安を記載した。

Grade 3以上の非血液毒性(末梢神経障害を除く)又はGrade 4の血液毒性が発現した場合は、本剤の投与量にかかわらずその時点で投与を休止(休薬)すること。投与を再開する場合は、休薬により副作用が回復(非血液毒性: Grade 2以下、血液毒性: 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$)したことを確認し、リスク・ベネフィットを慎重に検討した上で、表を参考に休薬前の用量を25%減量して投与を再開すること。副作用が回復しない場合又は最低用量($0.7\text{mg}/\text{m}^2$)でも副作用が再発する場合は本剤の投与中止を考慮する。

●参考: 次サイクル開始判断基準

検査項目	判断基準
全身状態スコア	Karnofsky Performance Status ≥ 60 (ECOG performance statusの場合は0~2)
臨床検査	好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン量 $\geq 8.0\text{g/dL}$
肺機能検査(必要に応じて)	胸部CT、動脈血酸素飽和度: 正常(間質性肺炎等を疑う異常所見なし)

・ 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

末梢神経障害は、一般に疼痛と関連し、回復までに時間がかかることがあるため注意を要する副作用であり、減量、休薬により改善がみられる場合がある。本剤に起因すると考えられる末梢神経障害(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛)が発現した場合は、リスク・ベネフィットを慎重に検討した上で、表に示す用法及び用量変更の目安に従って、減量、休薬又は中止を考慮すること。

4. 用法及び用量に関連する注意 (つづき)	7.1.2 マントル細胞リンパ腫 新たなサイクルを開始する前に、血小板数が100,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること及び非血液毒性がGrade 1又は投与前値に回復していることを確認する。 発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/μL未満が発現した場合は、好中球数が750/μL以上、血小板数が25,000/μL以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与すること(1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量、1.0mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量)。 本剤投与日(各サイクルの第1日目以外)に血小板数が25,000/μL未満又は好中球数が750/μL未満の場合は本剤の投与を最長2日間延期し、2日を超える延期を要する場合は本剤を休薬すること。 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除くGrade 3以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与すること(1.3mg/m²の場合1.0mg/m²へ減量、1.0mg/m²の場合0.7mg/m²へ減量)。 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシスの用量調整の「末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安」に従うこと。 7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。臨床成績を併せて参照すること。 7.3 多発性骨髄腫の場合は、週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。 7.4 マントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。臨床成績を併せて参照すること。 7.5 マントル細胞リンパ腫の場合は、本剤を含むがん化学療法について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。 7.6 マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。 7.7 全身性ALアミロイドーシスに対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。臨床成績を併せて参照すること。 7.8 全身性ALアミロイドーシスの場合は、本剤と併用する薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
-----------------------------------	--

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降 承認品目)

<未治療の多発性骨髄腫の適応追加申請に係る臨床データパッケージ>

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ/Ⅱ相 ¹⁾ (JPN-102)	造血幹細胞移植の適応と ならない未治療の多発性 骨髄腫日本人患者99例	◎	◎	—	<国内>メルファラン/プレドニゾン 療法に本剤を上乗せしたMPB療法の 非盲検、非ランダム化、用量漸増試験
第Ⅲ相 ^{2), 3), 4)} (MMY3002)	造血幹細胞移植の適応と ならない未治療の多発性 骨髄腫患者682例	◎	◎	—	<海外>メルファラン/prednisone*療 法に本剤を上乗せしたMPB療法の非 盲検、ランダム化、並行群間比較試験

◎:評価資料、—:非検討又は当該評価の資料とせず

*本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾンが広く臨床使用されている^{注1)}。
prednisoneとプレドニゾンは同等の糖質コルチコイド活性を有し、臨床使用上の用量も両薬物間で
同一である^{注2)、注3)}。

注1) 日本骨髄腫学会, 編. 多発性骨髄腫の診療指針. 第5版. 東京: 文光堂; 2020.

注2) Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine., 55: 39, 1976

注3) AHFS Drug Information®: 2738, 2000

<前治療歴を有する多発性骨髄腫の投与経路追加申請に係る臨床データパッケージ>

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅲ相 ^{5), 6), 7), 8)} (MMY3021)	前治療歴(前治療1～3回) を有する多発性骨髄腫患 者218例	◎	◎	◎	<海外>本剤の皮下投与及び静脈 内投与の非盲検、ランダム化、国際多 施設共同試験

◎:評価資料

<マントル細胞リンパ腫の適応追加申請に係る臨床データパッケージ>

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅱ相 (053) ^{注)}	再発又は難治性のマントル 細胞リンパ腫患者155例	◎ ^{注)}	◎ ^{注)}	—	<海外>本剤単剤投与の単群、多施 設共同試験
第Ⅲ相 ^{9), 10)} (LYM3002)	造血幹細胞移植の適応と ならない未治療のマントル 細胞リンパ腫患者487例 (日本人患者7例)	◎	◎	—	<国際共同>リツキシマブ/シクロホス ファミド水和物/ドキシソルビン/本剤/ prednisone*又はプレドニゾンの併 用療法(VcR-CAP療法)の非盲検、ラン ダム化、多施設共同比較試験[試験 実施地域:北米、南米、欧州、アジア 太平洋地域(日本を含む)]

◎:評価資料、—:非検討又は当該評価の資料とせず

注) 本試験は承認時評価資料ではあるが、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者への本剤単
独投与による有効性及び安全性が示されたものではない。

*本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾンが広く臨床使用されている^{注1)}。
prednisoneとプレドニゾンは同等の糖質コルチコイド活性を有し、臨床使用上の用量も両薬物間で
同一である^{注2)、注3)}。

注1) 日本骨髄腫学会, 編. 多発性骨髄腫の診療指針. 第5版. 東京: 文光堂; 2020.

注2) Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine, 55 : 39, 1976

注3) AHFS Drug Information®: 2738, 2000

<原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に係る臨床データパッケージ>

該当しない(本剤は公知申請に基づき、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞
リンパ腫の効能又は効果を取得した医薬品である)

5. 臨床成績(つづき)

＜未治療の多発性骨髄腫に対するDMPB療法の用法及び用量追加申請に係る臨床データパッケージ＞

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰb相 ¹⁾ (MMY1001)	多発性骨髄腫患者 133例	○	○ ^{*1}	○ ^{*2}	＜海外＞ダラツムマブを様々な治療レジメンと併用したときの非盲検、非ランダム化、多施設共同試験
第Ⅲ相 ^{12)、13)} (MMY3007)	造血幹細胞移植の適応と ならない未治療の多発性 骨髄腫患者680例(日本人 患者24例)	◎	◎	—	＜国際共同＞ダラツムマブ/本剤/メルファラン/prednisone ^{*3} 又はプレドニゾロンの併用療法(DMPB療法)の非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験[試験実施地域:北米、南米、欧州、アジア太平洋地域(日本を含む)]

◎:評価資料、○:参考資料、—:非検討又は当該評価の資料とせず

*1 造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応としない未治療の多発性骨髄腫患者で、DMPB群[ダラツムマブ+メルファラン+prednisone^{*3}+本剤]の12例

*2 *1の症例のうちの9例

*3 本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている^{注1)}。
prednisoneとプレドニゾロンは同等の糖質コルチコイド活性を有し、臨床使用上の用量も両薬物間で同一である^{注2)、注3)}。

注1) 日本骨髄腫学会, 編. 多発性骨髄腫の診療指針. 第5版. 東京: 文光堂; 2020.

注2) Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine., 55: 39, 1976

注3) AHFS Drug Information®: 2738, 2000

＜全身性ALアミロイドーシスの適応追加申請に係る臨床データパッケージ＞

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅲ相 ¹⁴⁾ (AMY3001)	未治療の全身性ALアミロ イドーシス患者388例(日本 人患者28例)	◎	◎	—	＜国際共同＞ダラツムマブ*/シクロホスファミド水和物/本剤/デキサメタゾン併用療法(DCyBorD療法)の非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験[試験実施地域:北米、南米、欧州、アジア太平洋地域(日本を含む)]

◎:評価資料、—:非検討又は当該評価の資料とせず

* ダラツムマブには点滴静注製剤(ダラザレックス®)と皮下投与製剤(ダラキューロ®)があり、全身性ALアミロイドーシスには皮下投与製剤のみ承認されている。

5. 臨床成績(つづき)

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験<海外データ>

固形癌¹⁵⁾、¹⁶⁾、血液腫瘍患者¹⁷⁾を対象とした第Ⅰ相試験が実施され、第Ⅱ相試験のための多発性骨髄腫に対する推奨用量は「1.3mg/m²/回を週2回、2週間投与後10日間休薬する。」とされた。

試験	投与量	投与回数	投与期間	休薬期間	サイクル	MTD	DLT
DA98-194 ¹⁵⁾	0.13～2.00 mg/m ² /回	1日1回 週1回	4週間	13日	5週	1.6mg/m ²	頻脈及び低血圧、視覚異常、下痢
98-104A ¹⁶⁾	0.13～1.56 mg/m ² /回	1日1回 週2回	2週間	7日	3週	1.56mg/m ²	下痢、末梢性感覚ニューロパチー
LCCC9834/ MSKCC00-31 ¹⁷⁾	0.40～1.38 mg/m ² /回	1日1回 週2回	4週間	14～17日	6週	1.04mg/m ²	低ナトリウム血症、倦怠感、低カリウム血症

MTD:Maximum Tolerated Dose (最大耐量)

DLT:Dose Limiting Toxicity (用量制限毒性)

注) 本剤の効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
- 全身性ALアミロイドーシス

忍容性試験<海外データ> (MMY1001試験¹¹⁾)

造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が非適応で未治療又は前治療歴を有する多発性骨髄腫患者のうち、本剤、ダラツムマブ、メルファラン及びprednisone* (DMPB) 療法を受けた12例を対象とし、安全性、忍容性(用量制限毒性の評価を含む)を評価した第Ⅰb相試験(MMY1001試験)が実施された。42日間を1サイクルとし、本剤1.3mg/m²をサイクル1は1、4、8、11、22、25、29及び32日目に、サイクル2以降は1、8、22及び29日目に皮下投与(局所注射部位に許容できない毒性が認められた患者では静脈内投与)、ダラツムマブ16mg/kgをサイクル1は1週間隔(1、8、15、22、29及び36日目)、サイクル2以降は3週間隔(1及び22日目)で点滴静注、メルファラン9mg/m²を1～4日目に経口投与、prednisone*60mg/m²を1～4日目に静脈内投与又は経口投与した。その結果、いずれかの治験薬と関連性があると判断された有害事象は12例(100%)で認められたが、DMPB療法に含まれる個々の薬剤に対する既知の安全性プロファイルを有しており、未知の安全性に関する懸念は認められなかった。

*本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p17 参照)

5. 臨床成績(つづき)	忍容性試験<国内データ> (JPN-101試験¹⁸⁾、¹⁹⁾) 第 I / II 相試験 (JPN-101試験)¹⁸⁾、¹⁹⁾ の第 I 相部分は国内推奨用量を決定することを目的に、海外推奨用量の1.3mg/m²を上限として0.7、1.0、1.3mg/m²の3段階で漸増して実施された。サイクル1の観察期間中におけるDLT (Dose Limiting Toxicity: 用量制限毒性) の発現は1.3mg/m²群の1例(発熱性好中球減少症)のみであった。推奨用量(1日投与量)は1.3mg/m²とされた。 注) 本剤の効能又は効果 ○多発性骨髄腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス 本剤の用法及び用量〔多発性骨髄腫、B法(再発又は難治性の場合に限る)〕 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。 B法(再発又は難治性の場合に限る)： 週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 薬力学的試験 該当資料なし QT/QTc評価試験 該当資料なし
--------------	--

5. 臨床成績(つづき)

(3)用量反応探索試験

1)国内臨床試験成績

<再発又は難治性の多発性骨髄腫:静脈内投与>(JPN-101試験¹⁸⁾、¹⁹⁾)

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JPN-101試験)における評価対象33例の成績概要は以下のとおりであった。抗腫瘍効果判定はBladeらの基準²⁰⁾に従った。前治療回数の中央値(範囲)は2回(1~8回)であった。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における有効性解析の要約

	投与群			計
	0.7mg/m ²	1.0mg/m ²	1.3mg/m ²	
評価例数	3	6	24	33
奏効例 (CR+PR)	0	2	8	10
CR	0	0	0	0
PR	0	2	8	10
MR	0	0	0	0
NC	1	1	12	14
PD	2	1	1	4
NE	0	2	3	5

CR:完全奏効、PR:部分奏効、MR:最少奏効、NC:不変、PD:進行、NE:評価不能

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者33例における奏効率(CR+PR)は30%(10/33例)であった。

5. 臨床成績(つづき)

<未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与> (JPN-102試験¹⁾)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する本剤^{注1)}、メルファラン9mg/m²^{注2)}、プレドニゾン60mg/m²^{注2)}の併用療法 (MBP療法) の国内第 I / II 相試験 (JPN-102試験) 評価対象98例の成績概要は以下のとおりであった。抗腫瘍効果判定はBladeらの基準²⁰⁾に従った。

国内第 I / II 相試験における有効性解析の要約

	投与群			計
	0.7mg/m ²	1.0mg/m ²	1.3mg/m ²	
評価例数	6	6	86	98
奏効例 (CR+PR)	6	5	60	71
CR	0	3	17	20
PR	6	2	43	51
MR	0	1	7	8
NC	0	0	14	14
PD	0	0	3	3
NE	0	0	2	2

CR:完全奏効、PR:部分奏効、MR:最少奏効、NC:不変、PD:進行、NE:評価不能

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者98例における奏効率 (CR+PR) は72.4% (71/98例) であった。1.3mg/m²群の奏効率は69.8% (60/86例) であった。

注1) 本剤の用法及び用量 (多発性骨髄腫)

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。

A法:

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

B法 (再発又は難治性の場合に限る):

週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 投与した後、10日間休薬 (12～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

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

注2) メルファラン及びプレドニゾンの投与方法

1サイクルを6週間とし、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾン60mg/m²を1日1回、各サイクルの1～4日目に経口投与する。

5. 臨床成績(つづき)

2) 海外臨床試験成績

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ＞(024試験²¹⁾及び025試験²²⁾、²³⁾)
過去1回の前治療歴を有する患者に1.0mg/m²又は1.3mg/m²を単独投与した024試験と、2回以上の前治療歴を有し、直近の治療で病勢の進行が認められた患者に1.3mg/m²を単独投与した025試験を実施した。奏効率(CR+PR)は、それぞれ34.0% (18/53例)及び27.5% (53/193例)であった。025試験に登録された患者集団の生存期間は、推定6～9ヵ月に対して約17ヵ月(中央値)であった。
また、024試験及び025試験では本剤単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としていた。デキサメタゾン併用時の奏効率は、024試験の1.0mg/m²投与群では37% (10/27例)、1.3mg/m²投与群では50% (13/26例)、025試験では30% (58/193例)であった。

注)本剤の用法及び用量〔多発性骨髄腫、B法(再発又は難治性の場合に限る)〕
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。
B法(再発又は難治性の場合に限る)：
週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

海外第Ⅱ相試験における有効性解析の要約

	024試験			025試験 (n=193)
	1.0mg/m ² (n=27)	1.3mg/m ² (n=26)	合計 (n=53)	
CR+PR	8 (29.6%)	10 (38.5%)	18 (34.0%)	53 (27.5%)
CR+CR ^{IF+}	3 (11.1%)	1 (3.8%)	4 (7.5%)	19 (9.8%)
CR	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (3.8%)	7 (3.6%)
CR ^{IF+}	2 (7.4%)	—	2 (3.8%)	12 (6.2%)
PR	5 (18.5%)	9 (34.6%)	14 (26.4%)	34 (17.6%)
MR	1 (3.7%)	3 (11.5%)	4 (7.5%)	14 (7.3%)
NC	7 (25.9%)	5 (19.2%)	12 (22.6%)	46 (23.8%)
PD	8 (29.6%)	5 (19.2%)	13 (24.5%)	38 (19.7%)
NE	3 (11.1%)	3 (11.5%)	6 (11.3%)	42 (21.8%)

CR:完全奏効、PR:部分奏効、CR^{IF+}:CRの効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ該当しない患者、MR:最小奏効、NC:不変、PD:進行、NE:評価不能

5. 臨床成績(つづき)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<再発又は難治性の多発性骨髄腫: 静脈内投与、海外データ> (039試験²⁴⁾)

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を静脈内投与した。本剤群での奏効率(CR+PR)は38% (121/315例)であった。また、腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、デキサメタゾン群の3.5ヵ月(中央値)に対して、本剤群で6.2ヵ月(中央値)であった。生存期間のハザード比は0.57(95%信頼区間 0.40～0.81; p=0.0013、無作為化の層別因子により調整したlog-rank検定)であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で16.6ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第Ⅲ相比較試験(039試験)における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数1回のみ		前治療回数>1回	
	本剤 (n=333)	デキサ メタゾン (n=336)	本剤 (n=132)	デキサ メタゾン (n=119)	本剤 (n=200)	デキサ メタゾン (n=217)
TTP						
イベント数(%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値(月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.56		0.55	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
p値 ^{注1)}	<0.0001		0.0021		<0.0001	
生存期間						
死亡患者数(%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比	0.57		0.42		0.63	
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.21, 0.85)		(0.42, 0.94)	
p値 ^{注1)}	0.0013		0.0130		0.0231	
奏効率						
評価例数(n=627)	315	312	128	110	187	202
CR n(%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR n(%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
CR ^{IF+} n(%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR+PR n(%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
p値	<0.0001 ^a		0.0035 ^b		<0.0001 ^b	
奏効持続期間の中央値(月)						
CR	9.9	NE	9.9	NE	6.3	NA
CR ^{IF+}	11.5	9.2	NE	NE	11.5	9.2
CR+PR	8.0	5.6	8.1	6.2	7.8	4.1

TTP: 腫瘍増殖抑制期間、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、CR^{IF+}: CRの効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ該当しない患者、NE: 推定不能、NA: 該当なし

注1) 無作為化の層別因子により調整したlog-rank検定でのp値

a 奏効率(CR+PR)について、前治療の施行回数、試験参加前の直近の前治療に対する治療抵抗性及びβ2ミクログロブリン値を層別化因子とするCochran-Mantel-Haenszelのχ²検定

b 奏効率(CR+PR)について、試験参加前の直近の前治療に対する治療抵抗性及びβ2ミクログロブリン値を層別化因子とするCochran-Mantel-Haenszelのχ²検定

本剤群331例中324例(98%)、デキサメタゾン群332例中297例(89%)に副作用が認められた。主な事象は、本剤群で下痢173例(52%)、悪心172例(52%)、疲労131例(40%)、便秘99例(30%)等であった。デキサメタゾン群では疲労83例(25%)、不眠症78例(23%)、無力症45例(14%)、末梢性浮腫44例(13%)等であった。

重篤な副作用は本剤群331例中80例(24%)、デキサメタゾン群332例中83例(25%)に認められた。主な事象は本剤群で下痢11例(3%)、発熱7例(2%)、脱水、呼吸困難、悪心、嘔吐が各6例(2%)等であった。デキサメタゾン群では肺炎13例(4%)、高血糖11例(3%)、発熱、精神病性障害が各6例(2%)であった。

5. 臨床成績(つづき)	本剤最終投与後30日以内に12例(4%)、デキサメタゾン最終投与後30日以内に23例(7%)が死亡した。そのうち本剤群の死亡は4例(1%)であり、死因は心原性ショック、呼吸不全、うつ血性心不全、心停止が各1例であった。デキサメタゾン群の死亡は5例(2%)であり、死因は敗血症及び両側性肺炎、細菌性髄膜炎、突然死(原因不明)、肺炎球菌性敗血症、心肺停止及び腹腔内出血が各1例であった。 投与中止に至った副作用は本剤群331例中84例(25%)、デキサメタゾン群332例中61例(18%)に認められた。主な事象は、本剤群で末梢性ニューロパチー21例(6%)、悪心、下痢、血小板減少症が各7例(2%)、疲労6例(2%)、末梢性感覚ニューロパチー、嘔吐が各5例(2%)、神経痛4例(1%)であった。デキサメタゾン群では精神病性障害、高血糖が各7例(2%)、うつ病4例(1%)であった。
--------------	--

5. 臨床成績(つづき)

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ＞(MMY3002試験²⁾、³⁾、⁴⁾)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検並行群間比較試験において、メルファラン9mg/m²とprednisone*60mg/m²の併用療法(MP療法)とMP療法に本剤(B、静脈内投与)1.3mg/m²を上乗せしたMPB療法を比較し、MP群に対するMPB群の優越性を検証した。中間解析(観察期間中央値：MPB群16.1ヵ月、MP群16.6ヵ月)におけるMPB群での奏効率(CR+PR)は、71%(238/337例)であった。また、腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、MP群の15.0ヵ月(中央値)に対して、MPB群で20.7ヵ月(中央値)であった。最終解析(観察期間中央値：60.1ヵ月)における生存期間は、MP群の43.1ヵ月(中央値)に対して、MPB群で56.4ヵ月(中央値)であった。

* 本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p16参照)

海外第Ⅲ相比較試験(MMY3002試験)における有効性解析の要約

	MPB n=344	MP n=338
TTP＜中間解析時＞		
イベント数(%)	101 (29)	152 (45)
中央値(月)(95%信頼区間)	20.7 (17.6, 24.7)	15.0 (14.1, 17.9)
ハザード比(95%信頼区間)	0.54 (0.42, 0.70)	
p値 ^{注1)}	0.000002	
生存期間＜最終解析時＞		
死亡患者数(%)	176(51)	211(62)
中央値(月)	56.4	43.1
ハザード比(95%信頼区間)	0.695 (0.567, 0.852)	
p値 ^{注1)}	<0.001	
奏効率＜中間解析時＞		
評価例数(n=668)	337	331
CR n(%)	102 (30)	12 (4)
PR n(%)	136 (40)	103 (31)
CR ^{IF+} n(%)	4 (1)	0 (0)
CR+PR n(%)	238 (71)	115 (35)
p値 ^{注2)}	<10 ⁻¹⁰	
奏効到達期間＜中間解析時＞		
中央値(月)	1.4	4.2
奏効持続期間の中央値(月)＜中間解析時＞		
CR	24.0	12.8
CR+PR	19.9	13.1

TTP:腫瘍増殖抑制期間、CR:完全奏効、PR:部分奏効、CR^{IF+}:CRの効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ該当しない患者

中間解析時の観察期間中央値:MPB群16.1ヵ月、MP群16.6ヵ月

最終解析時の観察期間中央値:60.1ヵ月

注1) 無作為化の層別因子により調整したlog-rank検定でのp値

注2) 奏効率(CR+PR)のp値。層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszelのχ²検定により算出

5. 臨床成績(つづき)	副作用 副作用の発現頻度は、MPB群97% (331/340例)、MP群84% (283/337例)であった。器官別大分類で報告が多かったのは「血液及びリンパ系障害」(MPB群83%、MP群77%)、「胃腸障害」(MPB群78%、MP群55%)、「神経系障害」(MPB群74%、MP群37%)等であった。MPB群の主な副作用は、血小板減少症53%、好中球減少症及び悪心49%、貧血及び末梢性感覚ニューロパチー44%等であった。MP群の主な副作用は、貧血56%、血小板減少症47%、好中球減少症46%等であった。最終投与後30日以内に疾患進行以外の理由により死亡に至った副作用は、MPB群で肺炎3例、うつ血性心不全2例、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、好中球減少症、敗血症性ショック及び不整脈各1例であった。MP群では敗血症3例、肺炎2例、気管支肺炎、循環虚脱、心肺停止、多臓器不全、敗血症性ショック及び呼吸困難各1例であった。 有害事象 重篤な有害事象は、MPB群46% (158/340例)、MP群36% (122/337例)に認められた。主な重篤な有害事象は、MPB群で肺炎11% (38/340例)、下痢5% (18/340例)、血小板減少症及び脱水各4% (13/340例)、MP群で肺炎7% (24/337例)、発熱3% (11/337例)、貧血、血小板減少症及び腎機能障害各2% (8/337例)であった。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、MPB群15% (52/340例)、MP群14% (48/337例)であった。主なものはMPB群で血小板減少症4% (12/340例)、末梢性感覚ニューロパチー3% (11/340例)、神経痛2% (6/340例)、MP群で血小板減少症6% (20/337例)、貧血、好中球減少症各2% (7/337例)、腎機能障害1% (4/337例)であった。
--------------	--

5. 臨床成績(つづき)	＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与又は皮下投与、国際共同試験(日本人及び海外データ)＞(MMY3007試験 ^{(12), (13)})
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例^{*1}〔ダラツムマブ/本剤/メルファラン/prednisone^{*2}又はブレドニゾロンの併用療法(DMPB)群337例、本剤/メルファラン/prednisone^{*2}又はブレドニゾロンの併用療法(MPB)群343例。うち、日本人患者はDMPB群11例、MPB群13例。〕 ^{*1} 無作為化された706例(DMPB群350例、MPB群356例)のうち、使用された本剤のロット番号が特定できなかった日本人症例26例は本試験の有効性・安全性の解析対象集団から除外 ^{*2} 本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、ブレドニゾロンが広く臨床使用されている。
主な登録基準	- 新たに多発性骨髄腫と診断され、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植の適応とならないと考えられる患者 ◇65歳以上 ◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する65歳未満の患者 - ECOG performance status 0～2
主な除外基準	- 原発性アミロイドーシス、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症又はくすり型多発性骨髄腫と診断された者 - ワルデンシュトレーム病と診断された者 - 多発性骨髄腫に対する全身療法又は造血幹細胞移植の施行歴又は現在施行中の者
投与方法	「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説〈多発性骨髄腫〉〈参考:ダラツムマブ、メルファラン及びブレドニゾロンとの併用療法(国際共同第Ⅲ相試験 MMY3007試験)〉」の項参照。
主要評価項目	無増悪生存期間(PFS)[*] [*]ランダム化された日から国際骨髄腫作業部会(IMWG)の治療効果判定規準^{(25), (26)}に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義し、コンピュータ・アルゴリズムを用いたPFSとした。
主な副次評価項目	奏効率(sCR、CR以上、VGPR以上、ORR[PR以上])[*] [*]IMWGの治療効果判定規準^{(25), (26)}を使用
解析計画	約216件のPFSイベント(総イベント数の60%)が累積した時点で実施した中間解析において、PFSに関してMPB療法に対するDMPB療法の優越性を検証するための有意水準は、O'Brien-Fleming型のα消費関数を用い、中間解析時のPFSイベント数に基づき決定した。p値(両側)がこの有意水準を下回った場合、優越性が確立することとした。主要評価項目であるPFSについて、MPB群と比較してDMPB群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した[ORR、VGPR以上の奏効率、CR以上の奏効率、微小残存病変の陰性率、全生存期間(OS)の順で副次評価項目の階層的検定を実施]。
サブグループ解析	PFSの部分集団解析(年齢、性別、人種、地域、ISSの病期、腎機能、細胞遺伝学的データ等)

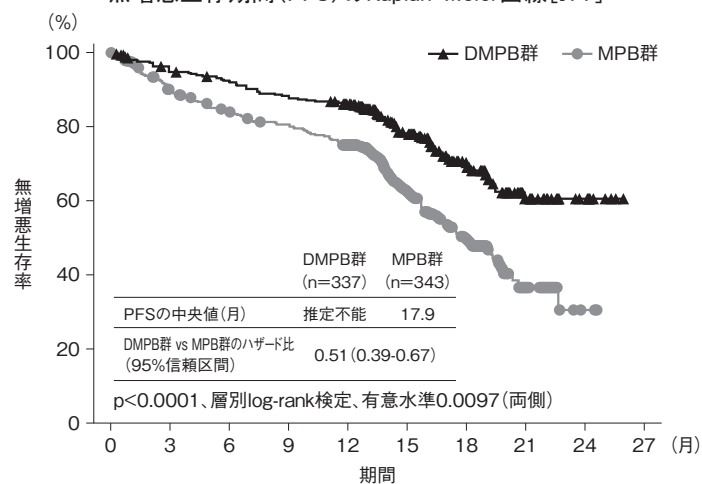
5. 臨床成績(つづき)

有効性評価

主要評価項目:PFS

中間解析時点(観察期間中央値:DMPB群16.62ヵ月、MPB群16.20ヵ月)において、PD又は死亡が認められた割合は、DMPB群25.8%(87/337例)、MPB群41.1%(141/343例)であった。PFS中央値はDMPB群推定不能、MPB群17.9ヵ月であり[ハザード比(DMPB群/MPB群)0.51(95%信頼区間:0.39-0.67)、 $p<0.0001$ 、層別log-rank検定]、DMPB群で統計学的に有意な延長を示し、MPB群に対するDMPB群の優越性が検証された。

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線[ITT]



at risk数

DMPB群	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0
MPB群	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0

主な副次評価項目:奏効率

奏効率ORR(PR以上)はDMPB群94.1%(305/324例)、MPB群76.5%(251/328例)で、DMPB群で統計学的に有意に高かった[オッズ比(DMPB群/MPB群)5.06(95%信頼区間:2.96-8.63)、 $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定]。

VGPR以上の奏効が認められた患者の割合はDMPB群73.8%(239/324例)、MPB群51.2%(168/328例)[オッズ比(DMPB群/MPB群)2.71(95%信頼区間:1.94-3.77)、 $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定]、CR以上の奏効が認められた患者の割合はDMPB群43.8%(142/324例)、MPB群25.9%(85/328例)であった[オッズ比(DMPB群/MPB群)2.27(95%信頼区間:1.63-3.17)、 $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定]。

項目	DMPB群 (n=324)	MPB群 (n=328)	p値 ^a	オッズ比 ^b (95%信頼区間)
奏効率ORR (PR以上)	305(94.1%)	251(76.5%)	<0.0001	5.06 (2.96-8.63)
VGPR以上	239(73.8%)	168(51.2%)	<0.0001	2.71 (1.94-3.77)
CR以上	142(43.8%)	85(25.9%)	<0.0001	2.27 (1.63-3.17)
sCR	56(17.3%)	24(7.3%)	—	—
CR	86(26.5%)	61(18.6%)	—	—
VGPR	97(29.9%)	83(25.3%)	—	—
PR	66(20.4%)	83(25.3%)	—	—

sCR:厳格な完全奏効、CR:完全奏効、VGPR:very good PR、PR:部分奏効

^a Cochran-Mantel-Haenszelの χ^2 検定(ベースラインのISSの病期、地域及び年齢を層別化因子とする)、有意水準0.0244(両側)

^b オッズ比の推定値は層別化因子(ベースラインのISSの病期、地域及び年齢で補正した層別Mantel-Haenszel推定に基づく)

5. 臨床成績(つづき)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="475 232 646 857">安全性評価</td><td data-bbox="646 232 1412 857"> 有害事象： DMPB群75.1% (250/333例)、MPB群79.8% (272/341例)で本剤と関連性がある有害事象が発現した。発現割合が高かった本剤と関連性がある有害事象(いずれかの群で10%以上)は、血小板減少症[DMPB群115例(34.5%)、MPB群141例(41.3%)、以下同順]、好中球減少症[104例(31.2%)、115例(33.7%)]、末梢性感覚ニューロパチー[92例(27.6%)、110例(32.3%)]、貧血[39例(11.7%)、59例(17.3%)]、下痢[33例(9.9%)、43例(12.6%)]、便秘[29例(8.7%)、34例(10.0%)]であった。 有害事象による死亡は、DMPB群19例(5.7%)、MPB群19例(5.6%)であった。そのうち2例以上に認められた事象は、DMPB群で肺炎及び死亡が各2例(0.6%)、MPB群で心停止及び死亡が各2例(0.6%)であった。 重篤な有害事象は、DMPB群41.4% (138/333例)、MPB群33.1% (113/341例)に認められた。主な重篤な有害事象は、DMPB群で肺炎34例(10.2%)、MPB群で肺炎11例(3.2%)であった。 すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、DMPB群5.1% (17/333例)、MPB群8.8% (30/341例)に認められた。主なものはDMPB群で上気道感染2例(0.6%)、MPB群で末梢性感覚ニューロパチー6例(1.8%)、疲労及び神経痛が各2例(0.6%)であった。 </td></tr> </table>	安全性評価	有害事象： DMPB群75.1% (250/333例)、MPB群79.8% (272/341例)で本剤と関連性がある有害事象が発現した。発現割合が高かった本剤と関連性がある有害事象(いずれかの群で10%以上)は、血小板減少症[DMPB群115例(34.5%)、MPB群141例(41.3%)、以下同順]、好中球減少症[104例(31.2%)、115例(33.7%)]、末梢性感覚ニューロパチー[92例(27.6%)、110例(32.3%)]、貧血[39例(11.7%)、59例(17.3%)]、下痢[33例(9.9%)、43例(12.6%)]、便秘[29例(8.7%)、34例(10.0%)]であった。 有害事象による死亡は、DMPB群19例(5.7%)、MPB群19例(5.6%)であった。そのうち2例以上に認められた事象は、DMPB群で肺炎及び死亡が各2例(0.6%)、MPB群で心停止及び死亡が各2例(0.6%)であった。 重篤な有害事象は、DMPB群41.4% (138/333例)、MPB群33.1% (113/341例)に認められた。主な重篤な有害事象は、DMPB群で肺炎34例(10.2%)、MPB群で肺炎11例(3.2%)であった。 すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、DMPB群5.1% (17/333例)、MPB群8.8% (30/341例)に認められた。主なものはDMPB群で上気道感染2例(0.6%)、MPB群で末梢性感覚ニューロパチー6例(1.8%)、疲労及び神経痛が各2例(0.6%)であった。
安全性評価	有害事象： DMPB群75.1% (250/333例)、MPB群79.8% (272/341例)で本剤と関連性がある有害事象が発現した。発現割合が高かった本剤と関連性がある有害事象(いずれかの群で10%以上)は、血小板減少症[DMPB群115例(34.5%)、MPB群141例(41.3%)、以下同順]、好中球減少症[104例(31.2%)、115例(33.7%)]、末梢性感覚ニューロパチー[92例(27.6%)、110例(32.3%)]、貧血[39例(11.7%)、59例(17.3%)]、下痢[33例(9.9%)、43例(12.6%)]、便秘[29例(8.7%)、34例(10.0%)]であった。 有害事象による死亡は、DMPB群19例(5.7%)、MPB群19例(5.6%)であった。そのうち2例以上に認められた事象は、DMPB群で肺炎及び死亡が各2例(0.6%)、MPB群で心停止及び死亡が各2例(0.6%)であった。 重篤な有害事象は、DMPB群41.4% (138/333例)、MPB群33.1% (113/341例)に認められた。主な重篤な有害事象は、DMPB群で肺炎34例(10.2%)、MPB群で肺炎11例(3.2%)であった。 すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、DMPB群5.1% (17/333例)、MPB群8.8% (30/341例)に認められた。主なものはDMPB群で上気道感染2例(0.6%)、MPB群で末梢性感覚ニューロパチー6例(1.8%)、疲労及び神経痛が各2例(0.6%)であった。		

5. 臨床成績(つづき)

＜未治療のマントル細胞リンパ腫：静脈内投与、国際共同試験＞(LYM3002試験^{9), 10)}

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキシソルビシン50mg/m²、ビンクリスチン1.4mg/m²及びprednisone*又はプレドニゾロン100mg/m²の併用療法(R-CHOP療法)と、R-CHOP療法のビンクリスチンを本剤に置き換えたVcR-CAP療法[本剤(静脈内投与)1.3mg/m²、リツキシマブ375mg/m²、シクロホスファミド水和物750mg/m²、ドキシソルビシン50mg/m²及びprednisone*又はプレドニゾロン100mg/m²]を比較し、R-CHOP群に対するVcR-CAP群の優越性を検証した。無増悪生存期間(PFS)は、R-CHOP群の14.4ヵ月(中央値)に対して、VcR-CAP群で24.7ヵ月(中央値)であった。生存期間は、R-CHOP群の56.3ヵ月(中央値)に対して、VcR-CAP群では推定不能であった。

*本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p16参照)

国際共同第Ⅲ相試験(LYM3002試験)における有効性解析の要約

	VcR-CAP n=229	R-CHOP n=228
全奏効率ORR^{注1)} N(%) オッズ比(95%信頼区間) p値 ^{注2)}	211 (92) 1.428 (0.749, 2.722) 0.275	204 (89) 1.428 (0.749, 2.722) 0.275
完全奏効率^{注3)} N(%) オッズ比(95%信頼区間) p値 ^{注2)}	122 (53) 1.688 (1.148, 2.481) 0.007	95 (42) 1.688 (1.148, 2.481) 0.007
	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
PFS イベント数(%) 中央値(月)(95%信頼区間) ハザード比(95%信頼区間) p値 ^{注4)}	133 (55) 24.7 (19.8, 31.8) 0.63 (0.50, 0.79) <0.001	165 (68) 14.4 (12.0, 16.9) 0.63 (0.50, 0.79) <0.001
生存期間 死亡患者数(%) 中央値(月)(95%信頼区間) ハザード比(95%信頼区間) p値 ^{注4)}	71 (29) NE (56.0, NE) 0.80 (0.59, 1.10) 0.173	87 (36) 56.3 (47.2, NE) 0.80 (0.59, 1.10) 0.173

ORR:全奏効率、PFS:無増悪生存期間

NE:推定不能

注1)画像上のCR+CRu+PR(骨髄浸潤の消失又はLDHの正常化を問わない)

注2)無作為化の層別因子により調整したCochran-Mantel-Haenszel 検定でのp値

注3)CR+CRu(骨髄浸潤の消失及びLDHの正常化を確認)

注4)国際予後指標(IPI)及び診察時の病期を層別因子とする層別log-rank検定でのp値

CR:完全奏効、CRu:不確定完全奏効、PR:部分奏効

・副作用

VcR-CAP群96.3%(231/240例)、R-CHOP群93.4%(226/242例)で薬剤との因果関係が否定できない有害事象*が発現した。

5. 臨床成績(つづき)	VcR-CAP群の主な薬剤との因果関係が否定できない有害事象(発現頻度10%以上)は、好中球減少症209例(87.1%)、血小板減少症172例(71.7%)、白血球減少症116例(48.3%)、貧血106例(44.2%)、リンパ球減少症68例(28.3%)、下痢59例(24.6%)、悪心54例(22.5%)、末梢性感覚ニューロパチー53例(22.1%)、発熱48例(20.0%)、疲労43例(17.9%)、便秘42例(17.5%)、発熱性好中球減少症41例(17.1%)、食欲減退36例(15.0%)、脱毛症31例(12.9%)、無力症29例(12.1%)、神経痛25例(10.4%)、嘔吐24例(10.0%)であった。 R-CHOP群の主な薬剤との因果関係が否定できない有害事象(発現頻度10%以上)は、好中球減少症172例(71.1%)、白血球減少症87例(36.0%)、貧血71例(29.3%)、末梢性感覚ニューロパチー45例(18.6%)、血小板減少症42例(17.4%)、疲労38例(15.7%)、発熱性好中球減少症33例(13.6%)、脱毛症33例(13.6%)、リンパ球減少症28例(11.6%)、悪心28例(11.6%)であった。 ・有害事象 VcR-CAP群37.5%(90/240例)、R-CHOP群29.8%(72/242例)で重篤な有害事象が発現した。いずれかの群で5%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症[VcR-CAP群11%(26/240例)、R-CHOP群8%(20/242例)、以下同順]、好中球減少症[5%(12/240例)、5%(13/242例)]、肺炎[8%(19/240例)、3%(7/242例)]であった。薬剤最終投与後30日以内にR-CHOP群7例(2.9%)、VcR-CAP群5例(2.1%)が因果関係が否定できない有害事象により死亡した。このうち2例以上に認められた死因は、肺炎4例及び敗血症2例であった。 VcR-CAP群8.8%(21/240例)、R-CHOP群7.0%(17/242例)で投与中止に至った有害事象が発現した。VcR-CAP群の主な投与中止に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー、肺炎各3例(1.3%)、末梢性感覚運動ニューロパチー、好中球減少症、血小板減少症、無力症、左室不全各2例(0.8%)であった。R-CHOP群の主な投与中止に至った有害事象は発熱性好中球減少症2例(0.8%)であった。 *本剤、リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン、prednisone又はプレドニゾロン、ビンクリスチンのいずれかと因果関係が否定できない有害事象を集計。
--------------	--

5. 臨床成績(つづき)	<未治療の全身性ALアミロイドーシス:皮下投与、国際共同試験(日本人及び海外データ)> (AMY3001試験 ¹⁴⁾)	
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験	
対象	未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例[ダラツムマブ ^{*1} /シクロホスファミド水和物/本剤/デキサメタゾンの併用療法(DCyBorD)群195例、シクロホスファミド水和物/本剤/デキサメタゾンの併用療法(CyBorD ^{*2})群193例。うち、日本人患者はDCyBorD群15例、CyBorD群13例。] ^{*1} ダラツムマブには点滴静注製剤(ダラザレックス [®])と皮下投与製剤(ダラキューロ [®])があり、全身性ALアミロイドーシスには皮下投与製剤のみ承認されている。 ^{*2} 本邦において、CyBorD療法は承認されていない。	
主な登録基準	- 組織病理学的にアミロイドーシスと診断された18歳以上の患者 - 以下の少なくとも1つにより定義されるALアミロイドーシスの測定可能病変を有する患者 ◇血清M蛋白$\geq 5\text{g/L}$(血清蛋白電気泳動及び免疫固定測定法) ◇血清遊離軽鎖(FLC)$\geq 50\text{mg/L}$で、κ/λ比異常若しくはinvolved及びuninvolved遊離軽鎖の差(dFLC)$\geq 50\text{mg/L}$を伴う - アミロイドーシス統一規準に合致する臓器病変を1つ以上有する患者 - ECOG performance statusスコアが0~2の患者	
主な除外基準	- 症候性多発性骨髄腫の診断歴又は治療歴を有する患者 - 重大な心血管疾患のエビデンスを有する患者(NT-proBNP$> 8500\text{pg/mL}$、NYHA分類クラスⅢB又はⅣ度の心不全等) - 本試験の最初の6サイクルの治療中に幹細胞移植を予定している患者 - 非ALアミロイドーシスを有する患者(野生型、変異型等)	
投与方法	「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1)用法及び用量の解説 <全身性ALアミロイドーシス> <参考:ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンとの併用療法(国際共同第Ⅲ相試験 AMY3001試験)>の項参照。	
主要評価項目	血液学的完全奏効(CR)率 [*] [*] 国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準を使用。	
主な副次評価項目	主要な臓器機能低下-無増悪生存期間(MOD-PFS) [*] 、全生存期間(OS)、血液学的奏効までの期間 [*] ランダム化された日から、死亡、主要な臓器機能低下(心不全の臨床症状:心移植、左室補助人工心臓又は動脈内バルーンパンピングが必要になった場合/腎不全の臨床症状:血液透析又は腎移植を必要とする末期腎疾患の発現)、又は国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準に基づく血液学的疾患進行[独立評価委員会(IRC)判定]のいずれかの事象が発現するまでの期間と定義した。	
解析計画	全患者が少なくとも6サイクルの治療を完了した時点で主要解析を実施することとした。 主要評価項目である血液学的CR率は、IRC判定による評価を用いて、Mayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期(stage I、II、Ⅲa)、各国における全身性ALアミロイドーシスに対する造血幹細胞移植の推奨(あり、なし)及び腎機能[クレアチニンクリアランス(CrCL) $\geq 60\text{mL/分}$ 、 $< 60\text{mL/分}$]を層別因子とするCochran-Mantel-Haenszel検定を実施した(有意水準:両側0.04999)。主要評価項目である血液学的CR率について、CyBorD群と比較してDCyBorD群で統計学的に有意な結果が得られた場合、主な副次評価項目はMOD-PFS及びOSの順で階層的検定法を用いて解析を実施することを事前に規定した(有意水準は実際のイベント数に応じてO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いて設定)。	
サブグループ解析	日本人集団、性別、年齢、人種、ベースライン時の体重、全身性ALアミロイドーシスに対する造血幹細胞移植の推奨国、ベースライン時の腎機能、心臓障害、腎臓病期、心臓病期、アルカリホスファターゼ、ECOG performance status、細胞遺伝学的データ等	

5. 臨床成績(つづき)

有効性評価

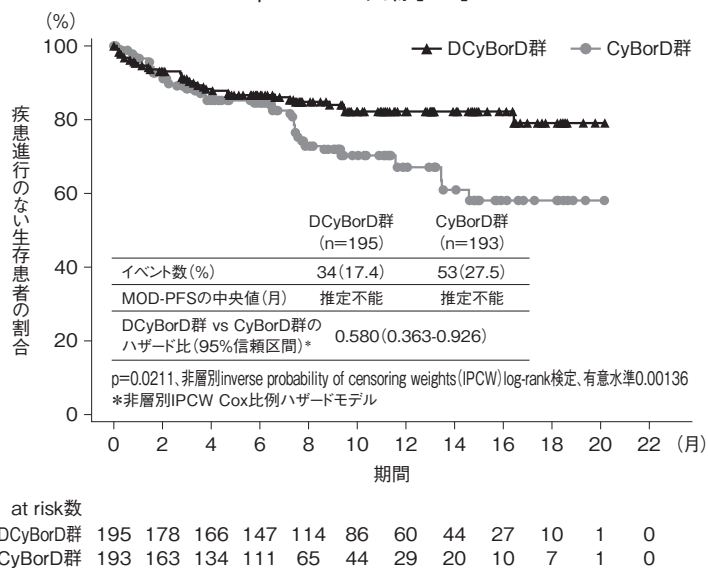
主要評価項目:血液学的CR率

主要解析時点(観察期間中央値:DCyBorD群11.9ヵ月、CyBorD群11.1ヵ月)において、血液学的CR率は、DCyBorD群53.3% (104/195例)、CyBorD群18.1% (35/193例)であり[オッズ比(DCyBorD群/CyBorD群) 5.13 (95%信頼区間:3.22-8.16)、 $p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定]、DCyBorD群で統計学的に有意に高いことが検証された。

主な副次評価項目:MOD-PFS

主要解析時点(観察期間中央値:DCyBorD群11.9ヵ月、CyBorD群11.1ヵ月)において、IRC判定に基づくMOD-PFSイベントが認められた患者の割合は、DCyBorD群17.4% (34/195例)、CyBorD群27.5% (53/193例)であった[ハザード比(DCyBorD群/CyBorD群) 0.580 (95%信頼区間:0.363-0.926)、 $p = 0.0211$ 、非層別IPCW log-rank検定]。

主要な臓器機能低下-無増悪生存期間(MOD-PFS)のKaplan-Meier曲線[ITT]



* 本邦において、CyBorD療法は承認されていない。

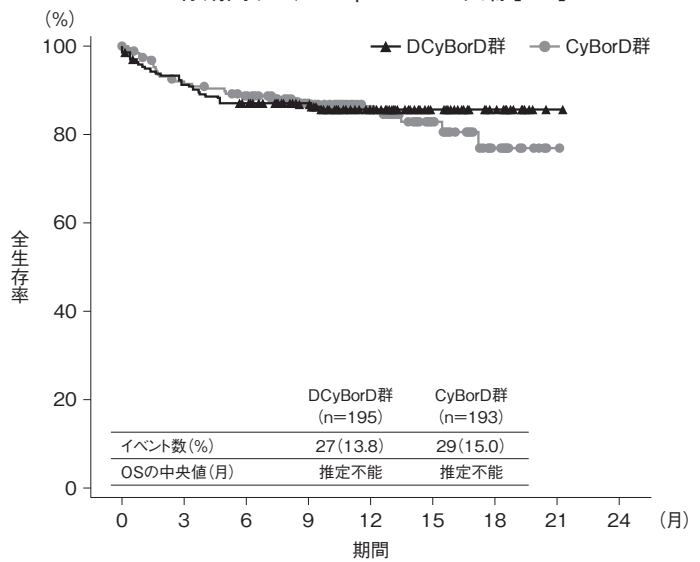
5. 臨床成績(つづき)

有効性評価

主な副次評価項目:OS

主要解析時点(観察期間中央値:DCyBorD群11.9ヵ月、CyBorD群11.1ヵ月)において、DCyBorD群27例(13.8%)、CyBorD群29例(15.0%)の死亡が確認された。いずれの群もOS中央値は推定不能であった。

全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線[ITT]



at risk数									
DCyBorD群	195	176	164	131	81	42	17	1	0
CyBorD群	193	170	161	120	74	38	16	1	0

主な副次評価項目:血液学的奏効までの期間

血液学的奏効評価解析対象集団※において血液学的CRを達成したDCyBorD群104例、CyBorD群35例での血液学的CRまでの期間中央値は、DCyBorD群60.00日(範囲:8.0~299.0日)、CyBorD群85.00日(範囲:14.0~340.0日)であった。

※血液学的奏効評価解析対象集団:ベースライン又はスクリーニング時にアミロイドシスと確定診断され、測定可能病変を有する患者のうち、治験薬投与及びベースライン後の疾患評価をいずれも1回以上受けた患者

* 本邦において、CyBorD療法は承認されていない。

5. 臨床成績(つづき)	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="486 248 646 286">安全性評価</td><td data-bbox="657 248 1428 992"> 有害事象： DCyBorD群80.8% (156/193例)、CyBorD群78.7% (148/188例)で本剤と関連性がある有害事象が発現した。本剤と関連性がある主な有害事象(いずれかの群で10%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー[DCyBorD群52例(26.9%)、CyBorD群34例(18.1%)、以下同順]、便秘[37例(19.2%)、21例(11.2%)]、下痢[34例(17.6%)、35例(18.6%)]、血小板減少症[26例(13.5%)、14例(7.4%)]、リンパ球減少症[22例(11.4%)、19例(10.1%)]、疲労[21例(10.9%)、24例(12.8%)]、貧血[21例(10.9%)、20例(10.6%)]、悪心[16例(8.3%)、26例(13.8%)]、注射部位紅斑[14例(7.3%)、20例(10.6%)]であった。 死亡に至った有害事象は、DCyBorD群11.4% (22/193例)、CyBorD群8.0% (15/188例)であった。そのうち2例以上に認められた事象は、DCyBorD群で心停止及び突然死が各6例(3.1%)、心不全5例(2.6%)、敗血症2例(1.0%)、CyBorD群で心停止及び突然死が各3例(1.6%)であった。 重篤な有害事象は、DCyBorD群43.0% (83/193例)、CyBorD群36.2% (68/188例)に認められた。主な重篤な有害事象(いずれかの群で発現割合が5%以上)は、肺炎[DCyBorD群14例(7.3%)、CyBorD群9例(4.8%)、以下同順]、心不全[12例(6.2%)、8例(4.3%)]であった。 すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、DCyBorD群4.1% (8/193例)、CyBorD群4.3% (8/188例)に認められた。主な事象(いずれかの群で発現割合が1%以上)は、心不全及び疲労[DCyBorD群各0例、CyBorD群各2例(1.1%)]であった。 </td></tr> </table>	安全性評価	有害事象： DCyBorD群80.8% (156/193例)、CyBorD群78.7% (148/188例)で本剤と関連性がある有害事象が発現した。本剤と関連性がある主な有害事象(いずれかの群で10%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー[DCyBorD群52例(26.9%)、CyBorD群34例(18.1%)、以下同順]、便秘[37例(19.2%)、21例(11.2%)]、下痢[34例(17.6%)、35例(18.6%)]、血小板減少症[26例(13.5%)、14例(7.4%)]、リンパ球減少症[22例(11.4%)、19例(10.1%)]、疲労[21例(10.9%)、24例(12.8%)]、貧血[21例(10.9%)、20例(10.6%)]、悪心[16例(8.3%)、26例(13.8%)]、注射部位紅斑[14例(7.3%)、20例(10.6%)]であった。 死亡に至った有害事象は、DCyBorD群11.4% (22/193例)、CyBorD群8.0% (15/188例)であった。そのうち2例以上に認められた事象は、DCyBorD群で心停止及び突然死が各6例(3.1%)、心不全5例(2.6%)、敗血症2例(1.0%)、CyBorD群で心停止及び突然死が各3例(1.6%)であった。 重篤な有害事象は、DCyBorD群43.0% (83/193例)、CyBorD群36.2% (68/188例)に認められた。主な重篤な有害事象(いずれかの群で発現割合が5%以上)は、肺炎[DCyBorD群14例(7.3%)、CyBorD群9例(4.8%)、以下同順]、心不全[12例(6.2%)、8例(4.3%)]であった。 すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、DCyBorD群4.1% (8/193例)、CyBorD群4.3% (8/188例)に認められた。主な事象(いずれかの群で発現割合が1%以上)は、心不全及び疲労[DCyBorD群各0例、CyBorD群各2例(1.1%)]であった。
安全性評価	有害事象： DCyBorD群80.8% (156/193例)、CyBorD群78.7% (148/188例)で本剤と関連性がある有害事象が発現した。本剤と関連性がある主な有害事象(いずれかの群で10%以上)は、末梢性感覚ニューロパチー[DCyBorD群52例(26.9%)、CyBorD群34例(18.1%)、以下同順]、便秘[37例(19.2%)、21例(11.2%)]、下痢[34例(17.6%)、35例(18.6%)]、血小板減少症[26例(13.5%)、14例(7.4%)]、リンパ球減少症[22例(11.4%)、19例(10.1%)]、疲労[21例(10.9%)、24例(12.8%)]、貧血[21例(10.9%)、20例(10.6%)]、悪心[16例(8.3%)、26例(13.8%)]、注射部位紅斑[14例(7.3%)、20例(10.6%)]であった。 死亡に至った有害事象は、DCyBorD群11.4% (22/193例)、CyBorD群8.0% (15/188例)であった。そのうち2例以上に認められた事象は、DCyBorD群で心停止及び突然死が各6例(3.1%)、心不全5例(2.6%)、敗血症2例(1.0%)、CyBorD群で心停止及び突然死が各3例(1.6%)であった。 重篤な有害事象は、DCyBorD群43.0% (83/193例)、CyBorD群36.2% (68/188例)に認められた。主な重篤な有害事象(いずれかの群で発現割合が5%以上)は、肺炎[DCyBorD群14例(7.3%)、CyBorD群9例(4.8%)、以下同順]、心不全[12例(6.2%)、8例(4.3%)]であった。 すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、DCyBorD群4.1% (8/193例)、CyBorD群4.3% (8/188例)に認められた。主な事象(いずれかの群で発現割合が1%以上)は、心不全及び疲労[DCyBorD群各0例、CyBorD群各2例(1.1%)]であった。		

* 本邦において、CyBorD療法は承認されていない。

2) 安全性試験

<再発又は難治性の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ> (024試験²¹⁾、025試験²²⁾、²³⁾、029試験²⁷⁾)

第Ⅱ相試験(024及び025試験)に参加した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とし、試験担当医師の判断で延長投与が有益と思われる患者に本剤の継続又は再投与が提案された延長試験(029試験)を実施した。再発又は難治性の多発性骨髄腫患者63例に追加で7サイクル(中央値)の本剤投与が行われ、合計で14サイクル(中央値、範囲：7～32サイクル)が施行された。第Ⅱ相試験時より本剤単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としており、47例(75%)がデキサメタゾンの併用を開始し、5サイクル(中央値)投与された。49例(78%)が延長試験時の開始用量と同用量又はより高用量で試験を終了し、56例(89%)が週2回の投与スケジュールを維持した。安全性プロファイルは第Ⅱ相試験と同様で、新たな累積毒性は認められなかった。治療下で最も多く発現したGrade 3/4の有害事象は血小板減少症18例(29%)であったが、各サイクルの休薬期間(12～21日目)に第Ⅱ相試験と同様のパターンで回復した。その他の主な治療下で発現したGrade 3/4の有害事象は、下痢7例(11%)、貧血7例(11%)、好中球減少症6例(10%)等であった。

5. 臨床成績(つづき)

＜前治療歴のある多発性骨髄腫：静脈内投与、皮下投与、海外データ＞ (MMY3021試験^{5), 6), 7), 8)}

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の静脈内投与(IV)群及び皮下投与(SC)群では本剤1.3mg/m²を投与した。全奏効率はIV群、SC群ともにサイクル4までは42%、サイクル8までは52%であった。サイクル4までのORR(SC群)－ORR(IV群)×0.60の95%信頼区間は6.1～27.1%であり、0は含まれないため、IVに対するSCの非劣性が確認された(p=0.00201、Farrington and Manning検定)。17.5ヵ月のフォローアップ期間(中央値)において、腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、IV群の9.6ヵ月(中央値)に対して、SC群で9.7ヵ月(中央値)であった。1年生存率は、IV群78.0%に対して、SC群76.4%であった。

海外第Ⅲ相比較試験(MMY3021試験)における有効性解析の要約

	静脈内投与	皮下投与
サイクル4までの全奏効率(ORR)		
評価例数	73	145
ORR(CR+PR)	31 (42%)	61 (42%)
CR	6 (8%)	9 (6%)
PR	25 (34%)	52 (36%)
nCR	4 (5%)	9 (6%)
VGPR	2 (3%)	6 (4%)
p値 ^{注1)}	0.00201	
ORR比(95%信頼区間)	0.99 (0.71, 1.37)	
サイクル8までの全奏効率(ORR)		
評価例数	73	145
ORR(CR+PR)	38 (52%)	76 (52%)
TTP		
評価例数	74	148
中央値(日)(95%信頼区間)	293.0 (244.0, 335.0)	295.0 (257.0, 357.0)
ハザード比(95%信頼区間)	0.872 (0.605, 1.257)	
p値 ^{注2)}	0.46233	
PFS		
評価例数	74	148
中央値(日)(95%信頼区間)	257.0 (204.0, 303.0)	283.0 (246.0, 325.0)
ハザード比(95%信頼区間)	0.846 (0.608, 1.176)	
p値 ^{注2)}	0.31871	
生存期間		
1年生存率(%) (95%信頼区間)	78.0 (66.7, 85.9)	76.4 (68.5, 82.5)
p値 ^{注3)}	0.78791	

ORR:全奏効率、CR:完全奏効、PR:部分奏効、nCR:near CR、VGPR:very good PR

TTP:腫瘍増殖抑制期間、PFS:無増悪生存期間

注1)非劣性検定でのp値[ORR(SC群)－ORR(IV群)×0.60の95%信頼区間を算出し、非劣性の条件を信頼区間下限が0以上とした。]。Farrington and Manning検定により算出

注2)無作為化の層別因子により調整したlog-rank検定でのp値

注3)両群の1年生存率に違いがないとする仮説に基づく

副作用はSC群では84%(124/147例)、IV群では91%(67/74例)であり、その主なものは、SC群では、末梢性感覚ニューロパチー35%(51/147例)、血小板減少症30%(44/147例)、好中球減少症ならびに神経痛各23%(34/147例)であった。IV群では、末梢性感覚ニューロパチー46%(34/74例)、血小板減少症34%(25/74例)、好中球減少症27%(20/74例)、貧血ならびに神経痛各23%(17/74例)であった。

なお、皮下投与による局所注射部位反応は85例58%に認められた。

5. 臨床成績(つづき)	重篤な有害事象はSC群では36% (53/147例)、IV群では35% (26/74例)であり、その主なものは、SC群では肺炎6% (9/147例)、発熱3% (4/147例)、下痢及び腎不全各2% (3/147例)、IV群では肺炎7% (5/74例)、下痢4% (3/74例)、末梢性感覚ニューロパチー及び腎不全各3% (2/74例)であった。このうち本剤との因果関係が否定できないものは、SC群の肺炎及び発熱各2% (3/147例)、IV群の下痢、肺炎及び末梢性感覚ニューロパチー各3% (2/74例)であった。SC群及びIV群各2例は、因果関係が否定できない有害事象により死亡した(SC群:肺炎、突然死各1例、IV群:冠動脈不全1例、肺炎及び敗血症1例)。 投与中止に至った副作用はSC群では主に末梢性感覚ニューロパチー5% (8/147例)及び神経痛5% (7/147例)、IV群では末梢性感覚ニューロパチー及び神経痛各9% (7/74例)であった。 <未治療の多発性骨髄腫:静脈内投与、海外データ> (MMY3002試験^{2), 3), 4)}) 未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、メルファランとprednisone*の併用療法 (MP療法)を対照としたMP療法に本剤を加えた3剤併用療法 (MPB療法)の無作為化非盲検並行群間比較試験である海外第Ⅲ相比較試験 (MMY3002試験^{2), 3), 4)})では、54週間のMPB療法の安全性プロファイルは、MP療法及び本剤単剤療法の安全性プロファイルとほぼ同様であった。 * 本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p16 参照)
--------------	---

5. 臨床成績(つづき)

(5) 患者・病態別試験

<造血幹細胞移植の適応のある未治療の多発性骨髄腫: 静脈内投与、海外データ>

治療レジメン	VD	PAD	VTD
試験番号	IFM2005-01 ²⁸⁾	HOVON-65/ GMMG-HD4 ²⁹⁾	— ³⁰⁾
ランダム化例数	482例	833例	480例
主要評価項目	寛解導入療法後のCR/nCR率	Progression-free survival (PFS)	寛解導入療法後のCR/nCR率
試験デザイン	ランダム化、多施設共同、 第Ⅲ相試験	ランダム化、多施設共同、 第Ⅲ相試験	ランダム化、多施設共同、 第Ⅲ相試験
対象	65歳以下の未治療患者	65歳以下の未治療患者	65歳以下の未治療患者
寛解導入療法	【VD群】 1サイクル3週を4サイクル ・本剤1.3mg/m ² day1、4、8、11 ・Dex 40mg day1-4、9-12 (サイクル1、2のみ) 【VAD群】 1サイクル4週を4サイクル ・Vcr 0.4mg day1-4 ・Dxr 9mg/m ² day1-4 ・Dex 40mg day1-4、9-12、 17-20 (サイクル1、2のみ)	【PAD群】 3サイクル ・本剤1.3mg/m ² day1、4、8、11 ・Dxr 9mg/m ² day1-4 ・Dex 40mg day1-4、9-12、 17-20 【VAD群】 3サイクル ・Vcr 0.4mg day1-4 ・Dxr 9mg/m ² day1-4 ・Dex 40mg day1-4、9-12、 17-20	【VTD群】 1サイクル3週を3サイクル ・本剤1.3mg/m ² day1、4、8、11 ・Tha 100mg day1-14、 200mg day15-21 ・Dex 40mg day1、2、4、5、8、 9、11、12 【TD群】 1サイクル3週を3サイクル ・Tha 100mg day1-14、 200mg day15-21 ・Dex 40mg day1-4、9-12
結果	寛解導入療法後、CR/nCR率はVD群14.8%、VAD群6.4%とVD群で有意に高く(p=0.004、 χ^2 検定)、PFSはVD群36.0ヵ月、VAD群29.7ヵ月であった(p=0.064、log-rank検定)。	寛解導入療法/高用量メルファラン/維持療法後、CR/nCR率はPAD群49%、VAD群34%と有意に高く(p<0.001、Cox回帰分析)、PFSはVAD群に比べPAD群で有意な延長が認められた(p=0.002、Cox回帰分析)。	寛解導入療法後、CR/nCR率はVTD群31%、TD群11%とVTD群で有意に高く(p<0.0001、 χ^2 検定)、PFSはTD群に比べVTD群で有意な延長が認められた(p=0.0061、log-rank検定)。

Dex: デキサメタゾン、Tha: サリドマイド、Vcr: ビンクリスチン、Dxr: ドキソルビン

<再発又は難治性の多発性骨髄腫: 静脈内投与>

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(8) 高齢者」の項参照。

<前治療歴のある多発性骨髄腫: 静脈内投与、皮下投与、海外データ>

① 高齢者

前治療歴のある多発性骨髄腫に対する第Ⅰ相試験(CAN-1004試験)³¹⁾及び第Ⅲ相試験(MMY3021試験)^{5)、6)}において、65歳以上の患者における有害事象の発現率は、皮下投与(SC)群96%及び静脈内投与(IV)群100%であった。重篤な有害事象の発現率はSC群37%、IV群43%であり、投与中止に至った有害事象の発現率はSC群25%、IV群33%であった。またGrade 3以上の有害事象の発現率はSC群59%、IV群80%であった³²⁾。

② 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う成人癌患者を対象としたボルテゾミブの用量漸増薬理学的試験において、悪性腫瘍62例(多発性骨髄腫14例を含む)を24時間クレアチニンクリアランス(CrCL)に応じて正常腎機能(≥ 60 mL/min/1.73m²)15例、軽度腎障害(40~59 mL/min/1.73m²)17例、中等度腎障害(20~39 mL/min/1.73m²)18例、重度腎障害(<20 mL/min/1.73m²)3例、透析9例の5つのコホートに階層化した。ボルテゾミブ(0.7~1.5 mg/m²)を3週毎に第1、4、8、11日に静脈内投与した結果、CrCLが20 mL/min/1.73m²以上の症例では、ボルテゾミブ標準用量1.3 mg/m²まで良好な忍容性を示した。CrCLが20 mL/min/1.73m²未満の重度腎障害3例はボルテゾミブ0.7 mg/m²に対して忍容性を示した。また、透析9例中3例がボルテゾミブ0.7 mg/m²に対して、2例が1 mg/m²に対して、4例が1.3 mg/m²に対して忍容性を示した。各階層間に薬物動態パラメータ及び赤血球中20Sプロテアソーム活性阻害の有意差はみられなかった。副作用の発生頻度及び重症度も腎機能正常例と障害例の間に差はみられず、いずれの階層においてもGrade 4以上の副作用は生じなかった³³⁾。

5. 臨床成績(つづき)	前治療歴のある多発性骨髄腫に対する第Ⅰ相試験(CAN-1004試験)³¹⁾及び第Ⅲ相試験(MMY3021試験)^{5)、6)}におけるベースライン時に中等度の腎機能障害(CrCL>30～60mL/min)を有する部分集団において、有害事象の発現率は皮下投与(SC)群95%、静脈内投与(IV)群100%、重篤な有害事象の発現率はSC群33%、IV群30%であった。Grade 3以上の有害事象発現率はSC群67%、IV群65%、投与中止に至った有害事象の発現率はSC群22%、IV群17%であった。 ベースライン時に腎機能障害が認められなかった部分集団(CrCL>60mL/min)において、有害事象の発現率はSC群95%、IV群98%、重篤な有害事象の発現率はSC群34%、IV群35%であった。Grade 3以上の有害事象発現率はSC群51%、IV群72%、投与中止に至った有害事象の発現率はSC群21%、IV群37%であった³⁴⁾。 注) 本剤の効能又は効果 ○多発性骨髄腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス 本剤の用法及び用量(多発性骨髄腫) 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 A法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間(1、8日目)投与し、13日間休薬(9～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。 B法(再発又は難治性の場合に限る): 週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
--------------	--

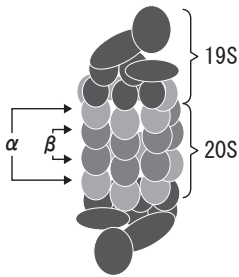
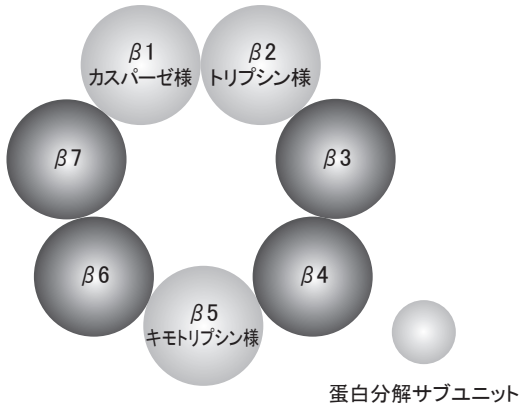
5. 臨床成績(つづき)	(6) 治療的使用 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 < 使用成績調査(未治療の多発性骨髄腫、静脈内投与) > <table border="1" data-bbox="472 392 1425 1037"> <tr> <td data-bbox="472 392 679 465">調査の目的</td><td data-bbox="679 392 1425 465">未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤の使用状況及び使用実態下における安全性を把握する。</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 465 679 517">調査方式</td><td data-bbox="679 465 1425 517">連続登録方式</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 517 679 568">調査対象</td><td data-bbox="679 517 1425 568">本剤の静脈内投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 568 679 620">実施期間</td><td data-bbox="679 568 1425 620">2011年11月～2014年5月</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 620 679 672">収集症例数</td><td data-bbox="679 620 1425 672">186例</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 672 679 723">施設数</td><td data-bbox="679 672 1425 723">63施設</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 723 679 1037">結果</td><td data-bbox="679 723 1425 1037"> < 安全性 > 安全性解析対象186例において、副作用発現率は56.5% (105/186例)であった。器官別大分類別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% (28/186例)、胃腸障害13.4% (25/186例)、臨床検査12.9% (24/186例)であり、主な副作用は、発熱(14件)、血小板数減少(11件)、带状疱疹及び白血球数減少(各10件)であった。 < 移植に関する調査 > 安全性解析対象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例全例で生着が確認された。 </td></tr> </table> < 使用成績調査(未治療の多発性骨髄腫、皮下投与) > <table border="1" data-bbox="472 1128 1425 1803"> <tr> <td data-bbox="472 1128 679 1202">調査の目的</td><td data-bbox="679 1128 1425 1202">国内の多発性骨髄腫患者に対する本剤の皮下投与時の使用実態下における安全性を把握する。</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 1202 679 1254">調査方式</td><td data-bbox="679 1202 1425 1254">中央登録方式</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 1254 679 1305">調査対象</td><td data-bbox="679 1254 1425 1305">本剤の皮下投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 1305 679 1357">実施期間</td><td data-bbox="679 1305 1425 1357">2013年3月～2015年6月</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 1357 679 1408">収集症例数</td><td data-bbox="679 1357 1425 1408">124例</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 1408 679 1460">施設数</td><td data-bbox="679 1408 1425 1460">37施設</td></tr> <tr> <td data-bbox="472 1460 679 1803">結果</td><td data-bbox="679 1460 1425 1803"> < 安全性 > 安全性解析対象124例において、副作用発現率は71.0% (88/124例)であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」45.2% (56/124例)、「臨床検査」及び「胃腸障害」各12.1% (15/124例)、「感染症および寄生虫症」8.1% (10/124例)であり、主な副作用は、注射部位紅斑37.9% (47例)、白血球数減少及び血小板数減少各5.6% (7例)であった。 重点調査項目である注射部位反応※の副作用発現率は41.1% (51/124例、62件)であった。 ※注射部位反応の定義(基本語): 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 </td></tr> </table>	調査の目的	未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤の使用状況及び使用実態下における安全性を把握する。	調査方式	連続登録方式	調査対象	本剤の静脈内投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者	実施期間	2011年11月～2014年5月	収集症例数	186例	施設数	63施設	結果	< 安全性 > 安全性解析対象186例において、副作用発現率は56.5% (105/186例)であった。器官別大分類別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% (28/186例)、胃腸障害13.4% (25/186例)、臨床検査12.9% (24/186例)であり、主な副作用は、発熱(14件)、血小板数減少(11件)、带状疱疹及び白血球数減少(各10件)であった。 < 移植に関する調査 > 安全性解析対象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例全例で生着が確認された。	調査の目的	国内の多発性骨髄腫患者に対する本剤の皮下投与時の使用実態下における安全性を把握する。	調査方式	中央登録方式	調査対象	本剤の皮下投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者	実施期間	2013年3月～2015年6月	収集症例数	124例	施設数	37施設	結果	< 安全性 > 安全性解析対象124例において、副作用発現率は71.0% (88/124例)であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」45.2% (56/124例)、「臨床検査」及び「胃腸障害」各12.1% (15/124例)、「感染症および寄生虫症」8.1% (10/124例)であり、主な副作用は、注射部位紅斑37.9% (47例)、白血球数減少及び血小板数減少各5.6% (7例)であった。 重点調査項目である注射部位反応※の副作用発現率は41.1% (51/124例、62件)であった。 ※注射部位反応の定義(基本語): 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
調査の目的	未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤の使用状況及び使用実態下における安全性を把握する。																												
調査方式	連続登録方式																												
調査対象	本剤の静脈内投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者																												
実施期間	2011年11月～2014年5月																												
収集症例数	186例																												
施設数	63施設																												
結果	< 安全性 > 安全性解析対象186例において、副作用発現率は56.5% (105/186例)であった。器官別大分類別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% (28/186例)、胃腸障害13.4% (25/186例)、臨床検査12.9% (24/186例)であり、主な副作用は、発熱(14件)、血小板数減少(11件)、带状疱疹及び白血球数減少(各10件)であった。 < 移植に関する調査 > 安全性解析対象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例全例で生着が確認された。																												
調査の目的	国内の多発性骨髄腫患者に対する本剤の皮下投与時の使用実態下における安全性を把握する。																												
調査方式	中央登録方式																												
調査対象	本剤の皮下投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者																												
実施期間	2013年3月～2015年6月																												
収集症例数	124例																												
施設数	37施設																												
結果	< 安全性 > 安全性解析対象124例において、副作用発現率は71.0% (88/124例)であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」45.2% (56/124例)、「臨床検査」及び「胃腸障害」各12.1% (15/124例)、「感染症および寄生虫症」8.1% (10/124例)であり、主な副作用は、注射部位紅斑37.9% (47例)、白血球数減少及び血小板数減少各5.6% (7例)であった。 重点調査項目である注射部位反応※の副作用発現率は41.1% (51/124例、62件)であった。 ※注射部位反応の定義(基本語): 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																												

5. 臨床成績(つづき)	<使用成績調査(マントル細胞リンパ腫)> <table border="1" data-bbox="475 280 1423 844"> <tr> <td data-bbox="475 280 678 387">調査の目的</td><td data-bbox="678 280 1423 387">マントル細胞リンパ腫患者に対する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。 [重点調査項目]血小板減少症、好中球減少症</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 387 678 432">調査方式</td><td data-bbox="678 387 1423 432">中央登録方式</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 432 678 477">調査対象</td><td data-bbox="678 432 1423 477">本剤の投与を受けたマントル細胞リンパ腫患者</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 477 678 521">調査期間</td><td data-bbox="678 477 1423 521">2015年7月1日～2024年6月30日</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 521 678 566">登録期間</td><td data-bbox="678 521 1423 566">2015年7月1日～2023年6月30日</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 566 678 611">観察期間</td><td data-bbox="678 566 1423 611">最長24週間</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 611 678 656">目標症例数</td><td data-bbox="678 611 1423 656">50例</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 656 678 844">安全性検討事項</td><td data-bbox="678 656 1423 844">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)・中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、肺高血圧症、ギラン・バレー症候群</td></tr> </table> <特定使用成績調査(全身性ALアミロイドーシス)> <table border="1" data-bbox="475 929 1423 1525"> <tr> <td data-bbox="475 929 678 1037">調査の目的</td><td data-bbox="678 929 1423 1037">全身性ALアミロイドーシス患者に対する、ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、本剤、デキサメタゾン併用時の使用実態下における安全性について検討する。</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1037 678 1081">調査方式</td><td data-bbox="678 1037 1423 1081">中央登録方式</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1081 678 1158">調査対象</td><td data-bbox="678 1081 1423 1158">ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、本剤、デキサメタゾン併用療法を受けた全身性ALアミロイドーシス患者</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1158 678 1202">調査期間</td><td data-bbox="678 1158 1423 1202">2021年10月～2025年4月(3年6ヵ月)</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1202 678 1247">登録期間</td><td data-bbox="678 1202 1423 1247">2021年10月～2023年4月(1年6ヵ月)</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1247 678 1400">観察期間</td><td data-bbox="678 1247 1423 1400">52週間(観察期間終了までに中止をした場合は最終投与から4週後まで、又は52週を超える場合は52週までを観察期間とし、観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする)</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1400 678 1444">目標症例数</td><td data-bbox="678 1400 1423 1444">120 例</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 1444 678 1525">安全性検討事項</td><td data-bbox="678 1444 1423 1525">Infusion reaction、骨髄抑制(好中球減少・血小板減少・リンパ球減少)、感染症、末梢神経障害、心不全、肝機能障害、低血圧</td></tr> </table>	調査の目的	マントル細胞リンパ腫患者に対する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。 [重点調査項目]血小板減少症、好中球減少症	調査方式	中央登録方式	調査対象	本剤の投与を受けたマントル細胞リンパ腫患者	調査期間	2015年7月1日～2024年6月30日	登録期間	2015年7月1日～2023年6月30日	観察期間	最長24週間	目標症例数	50例	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、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)・中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、肺高血圧症、ギラン・バレー症候群	調査の目的	全身性ALアミロイドーシス患者に対する、ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、本剤、デキサメタゾン併用時の使用実態下における安全性について検討する。	調査方式	中央登録方式	調査対象	ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、本剤、デキサメタゾン併用療法を受けた全身性ALアミロイドーシス患者	調査期間	2021年10月～2025年4月(3年6ヵ月)	登録期間	2021年10月～2023年4月(1年6ヵ月)	観察期間	52週間(観察期間終了までに中止をした場合は最終投与から4週後まで、又は52週を超える場合は52週までを観察期間とし、観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする)	目標症例数	120 例	安全性検討事項	Infusion reaction、骨髄抑制(好中球減少・血小板減少・リンパ球減少)、感染症、末梢神経障害、心不全、肝機能障害、低血圧
調査の目的	マントル細胞リンパ腫患者に対する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。 [重点調査項目]血小板減少症、好中球減少症																																
調査方式	中央登録方式																																
調査対象	本剤の投与を受けたマントル細胞リンパ腫患者																																
調査期間	2015年7月1日～2024年6月30日																																
登録期間	2015年7月1日～2023年6月30日																																
観察期間	最長24週間																																
目標症例数	50例																																
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、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)・中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、肺高血圧症、ギラン・バレー症候群																																
調査の目的	全身性ALアミロイドーシス患者に対する、ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、本剤、デキサメタゾン併用時の使用実態下における安全性について検討する。																																
調査方式	中央登録方式																																
調査対象	ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、本剤、デキサメタゾン併用療法を受けた全身性ALアミロイドーシス患者																																
調査期間	2021年10月～2025年4月(3年6ヵ月)																																
登録期間	2021年10月～2023年4月(1年6ヵ月)																																
観察期間	52週間(観察期間終了までに中止をした場合は最終投与から4週後まで、又は52週を超える場合は52週までを観察期間とし、観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする)																																
目標症例数	120 例																																
安全性検討事項	Infusion reaction、骨髄抑制(好中球減少・血小板減少・リンパ球減少)、感染症、末梢神経障害、心不全、肝機能障害、低血圧																																

5. 臨床成績(つづき)	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要																		
	< 特定使用成績調査^{注)}(再発又は難治性の多発性骨髄腫)> <table border="1" data-bbox="475 315 1422 1361"> <tr> <td data-bbox="475 315 679 450">調査の目的</td><td data-bbox="679 315 1422 450">再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の調査・解析を実施した。 [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</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 450 679 495">調査方式</td><td data-bbox="679 450 1422 495">全例調査方式</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 495 679 539">調査対象</td><td data-bbox="679 495 1422 539">本剤の投与を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫の全症例</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 539 679 584">調査期間</td><td data-bbox="679 539 1422 584">2006年12月1日～2011年3月31日</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 584 679 629">登録期間</td><td data-bbox="679 584 1422 629">2006年12月1日～2007年11月30日</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 629 679 674">観察期間</td><td data-bbox="679 629 1422 674">本剤投与開始から最長3年間</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 674 679 719">収集症例数</td><td data-bbox="679 674 1422 719">1,010例</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 719 679 763">施設数</td><td data-bbox="679 719 1422 763">276施設</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 763 679 1361">結果</td><td data-bbox="679 763 1422 1361"> < 安全性> 安全性解析対象1,000例において、副作用発現率は95.5% (955/1,000例)であった。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% (771/1,000例)、胃腸障害41.6% (416/1,000例)、神経系障害40.1% (401/1,000例)であり、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)であった。重点調査項目の副作用発現率は、急性肺障害関連14.8% (148/1,000例、165件)、心機能障害関連3.7% (37/1,000例、42件)、末梢性ニューロパチー関連36.4% (364/1,000例、391件)、血液毒性関連77.9% (779/1,000例、1,590件)、発熱関連29.6% (296/1,000例、300件)、皮膚障害関連15.0% (150/1,000例、169件)、低血圧関連5.0% (50/1,000例、50件)、消化管障害関連41.6% (416/1,000例、670件)、腫瘍崩壊症候群関連5.8% (58/1,000例、58件)であった。 < 有効性> 有効性解析対象550例において、最終評価時点の奏効率[※]は31.8% (175/550例)であった。 [※]2、4、8サイクル及び最終サイクル終了時、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」)で抗腫瘍効果が判定され、「部分奏効」以上の割合を奏効率とした。 </td></tr> </table> 注) 再発又は難治性の多発性骨髄腫承認時(2006年10月)における承認条件	調査の目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の調査・解析を実施した。 [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	調査方式	全例調査方式	調査対象	本剤の投与を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫の全症例	調査期間	2006年12月1日～2011年3月31日	登録期間	2006年12月1日～2007年11月30日	観察期間	本剤投与開始から最長3年間	収集症例数	1,010例	施設数	276施設	結果	< 安全性> 安全性解析対象1,000例において、副作用発現率は95.5% (955/1,000例)であった。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% (771/1,000例)、胃腸障害41.6% (416/1,000例)、神経系障害40.1% (401/1,000例)であり、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)であった。重点調査項目の副作用発現率は、急性肺障害関連14.8% (148/1,000例、165件)、心機能障害関連3.7% (37/1,000例、42件)、末梢性ニューロパチー関連36.4% (364/1,000例、391件)、血液毒性関連77.9% (779/1,000例、1,590件)、発熱関連29.6% (296/1,000例、300件)、皮膚障害関連15.0% (150/1,000例、169件)、低血圧関連5.0% (50/1,000例、50件)、消化管障害関連41.6% (416/1,000例、670件)、腫瘍崩壊症候群関連5.8% (58/1,000例、58件)であった。 < 有効性> 有効性解析対象550例において、最終評価時点の奏効率[※]は31.8% (175/550例)であった。 [※]2、4、8サイクル及び最終サイクル終了時、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」)で抗腫瘍効果が判定され、「部分奏効」以上の割合を奏効率とした。
調査の目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の調査・解析を実施した。 [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																		
調査方式	全例調査方式																		
調査対象	本剤の投与を受けた再発又は難治性の多発性骨髄腫の全症例																		
調査期間	2006年12月1日～2011年3月31日																		
登録期間	2006年12月1日～2007年11月30日																		
観察期間	本剤投与開始から最長3年間																		
収集症例数	1,010例																		
施設数	276施設																		
結果	< 安全性> 安全性解析対象1,000例において、副作用発現率は95.5% (955/1,000例)であった。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% (771/1,000例)、胃腸障害41.6% (416/1,000例)、神経系障害40.1% (401/1,000例)であり、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)であった。重点調査項目の副作用発現率は、急性肺障害関連14.8% (148/1,000例、165件)、心機能障害関連3.7% (37/1,000例、42件)、末梢性ニューロパチー関連36.4% (364/1,000例、391件)、血液毒性関連77.9% (779/1,000例、1,590件)、発熱関連29.6% (296/1,000例、300件)、皮膚障害関連15.0% (150/1,000例、169件)、低血圧関連5.0% (50/1,000例、50件)、消化管障害関連41.6% (416/1,000例、670件)、腫瘍崩壊症候群関連5.8% (58/1,000例、58件)であった。 < 有効性> 有効性解析対象550例において、最終評価時点の奏効率[※]は31.8% (175/550例)であった。 [※]2、4、8サイクル及び最終サイクル終了時、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」)で抗腫瘍効果が判定され、「部分奏効」以上の割合を奏効率とした。																		

5. 臨床成績(つづき)	(7) その他 ＜未治療又は前治療歴のある原発性マクログロブリン血症：静脈内投与、海外データ＞³⁵⁾ 未治療又は前治療歴のある症候性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とする非盲検非対照試験において、本剤1.3mg/m²の単独投与を行ったところ、IgMが50%以上減少した患者は44% (12/27例)、全奏効率(CR+PR)は26% (7/27例)であった。また、無増悪生存期間は16.3ヵ月(中央値)、奏効持続期間(PR以上)は10.0ヵ月(中央値)、SDの持続期間は14.3ヵ月(中央値)であった。 <table border="1" data-bbox="475 517 1426 790"> <caption data-bbox="842 517 1058 548">有効性解析の要約</caption> <tr> <th data-bbox="475 555 949 593"></th><th data-bbox="949 555 1426 593">n=27</th></tr> <tr> <td data-bbox="475 593 949 631">全奏効率(CR+PR)^{注)}</td><td data-bbox="949 593 1426 631">7 (26%)</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 631 949 669">CR</td><td data-bbox="949 631 1426 669">0</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 669 949 707">PR</td><td data-bbox="949 669 1426 707">7 (26%)</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 707 949 745">SD</td><td data-bbox="949 707 1426 745">19 (70%)</td></tr> <tr> <td data-bbox="475 745 949 784">PD</td><td data-bbox="949 745 1426 784">1 (4%)</td></tr> </table> CR:完全奏効、PR:部分奏効、SD:安定、PD:進行 注) モノクローナル蛋白(IgM型)の評価及びCTスキャンによる2次元画像の評価³⁶⁾を組み合わせた有効性判定基準を用いて評価 ＜再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症：海外データ＞³⁷⁾ 再発又は難治性の原発性マクログロブリン血症患者を対象とする非盲検非対照試験において、本剤1.3mg/m²の単独投与を行ったところ、IgMが50%以上減少した患者は48% (13/27例)、the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia³⁸⁾推奨の有効性判断基準を用いた全奏効率(Minor response以上)は85% (23/27例)であった。また、増悪までの期間は全症例において6.6ヵ月(中央値)、奏効例において7.9ヵ月(中央値)であった。		n=27	全奏効率(CR+PR) ^{注)}	7 (26%)	CR	0	PR	7 (26%)	SD	19 (70%)	PD	1 (4%)
	n=27												
全奏効率(CR+PR) ^{注)}	7 (26%)												
CR	0												
PR	7 (26%)												
SD	19 (70%)												
PD	1 (4%)												

VI. 薬効薬理に関する項目

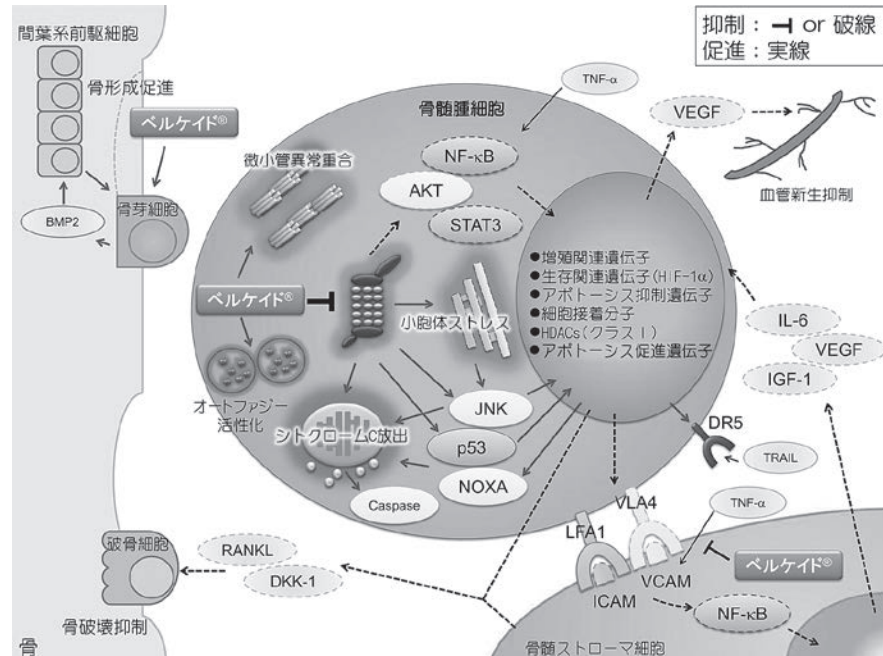
1. 薬理的に関連 ある化合物又は 化合物群	プロテアソーム阻害剤 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。
2. 薬理作用	(1)作用部位・作用機序^{39)、40)、41)、42)、43)、44)} 〔ユビキチン-プロテアソーム系〕 ユビキチン-プロテアソーム系(UPP)は基質蛋白質の翻訳後修飾をつかさどるユビキチン系と、ポリユビキチン化された基質蛋白質分解をつかさどるプロテアソーム系からなる。プロテアソームはすべての真核細胞に存在し、細胞内で不要になった蛋白質を分解する役割を担っているが、この際に分解すべき蛋白質に目印として付加されるのがユビキチンである。 ＜ユビキチン系＞ ユビキチンはユビキチンリガーゼにより基質蛋白質と結合するが、そこに新たなユビキチンがさらに結合することでポリユビキチン化する。ポリユビキチン化された基質蛋白質は、26Sプロテアソームにより認識されて分解される。 ＜プロテアソーム系＞ 20Sプロテアソームはαリングとβリングが会合した円筒形粒子で、カスパーゼ様、トリプシン様及びキモトリプシン様活性を示すβ1、β2及びβ5の3種の触媒サブユニットは、それぞれアミノ酸のC末端側のペプチド結合を切断する。これらのサブユニットの活性中心は20Sプロテアソームβサブユニットの空洞内表面に存在する。20Sプロテアソームはユビキチン化蛋白質を識別し、活性化を調節する19S複合体と会合して26Sプロテアソームを形成する。ポリユビキチン化された基質蛋白質は、26Sプロテアソームにより特異的に分解される。 プロテアソームの構造 26Sプロテアソーム  20Sプロテアソームのβサブユニット  蛋白分解サブユニット

2. 薬理作用(つづき)

[ボルテゾミブの作用機序]

ベルケイド®はプロテアソームのキモトリプシン様活性を有する $\beta 5$ サブユニットの活性中心に結合して、プロテアソームを特異的かつ可逆的に阻害する。種々のがん細胞やストローマ細胞、骨芽細胞、破骨細胞におけるベルケイド®の作用機序に関する知見は以下のとおりである。

ベルケイド®作用機構推定モデル



ベルケイド®により、

- ①NF- κ Bを抑制するI κ Bの分解が阻害され、活性型NF- κ Bによる増殖関連遺伝子やアポトーシス抑制遺伝子の転写が抑制されることにより、アポトーシスが誘導される⁴⁵⁾。
- ②がん抑制遺伝子産物p53の分解が阻害され、アポトーシス促進遺伝子(NOXAなど)の発現が誘導される。NOXAはミトコンドリアにおけるシトクロームCの放出を引き起こし、Caspaseを活性化することでアポトーシスを誘導する⁴⁵⁾。
- ③JNKが活性化され、p53などのアポトーシス促進遺伝子の発現が誘導される。JNKは小胞体ストレスによっても活性化される⁴⁶⁾。
- ④ユビキチン化タンパクが細胞内で蓄積することにより、小胞体ストレスが引き起こされ、ミトコンドリアのアポトーシス誘導経路を介してアポトーシスが誘導される⁴⁵⁾。
- ⑤JAK/STATやPI3K/AKTシグナル伝達経路が抑制され、増殖関連遺伝子や生存関連遺伝子の転写が抑制され、アポトーシスが誘導される⁴⁵⁾。
- ⑥オートファジーが活性化され、細胞死が誘導される(細胞死の誘導に関しては相反する説もあり)⁴⁷⁾。
- ⑦微小管蛋白質の異常重合が引き起こされ、細胞周期及び細胞骨格に異常をきたし、アポトーシスが誘導される⁴⁸⁾。
- ⑧がん細胞及びストローマ細胞からのVEGFの分泌が低下し、血管新生が抑制され、がん細胞の増殖が抑制される⁴⁶⁾。
- ⑨MM細胞におけるVLA4の発現が抑制され、ストローマ細胞との接着が減弱する。またストローマ細胞においても、TNF- α 誘導性のICAM-1やVCAMの発現が抑制され、MM細胞との接着が減弱する。これらにより接着シグナル伝達経路は不活性な状態となり、IL-6、VEGF、IGF-1といったMM細胞の増殖を促進するサイトカインの分泌が抑制される⁴⁶⁾。
- ⑩MM細胞及びストローマ細胞において、RANKLやDKK-1といった破骨細胞を活性化させるサイトカインの分泌が抑制され、骨破壊が抑制される⁴⁹⁾。
- ⑪骨芽細胞によるBMP-2の分泌が促進され、間葉系前駆細胞の骨芽細胞への分化を誘導し、骨形成が促進される⁴⁹⁾。
- ⑫HDACs(クラスI)の発現が抑制され、ヒストンのアセチル化を亢進する(これによりクロマチン構造の弛緩が引き起こされと考えられる)⁵⁰⁾。
- ⑬Death Receptor(DR5)の発現が誘導され、TRAILリガンドの結合によりアポトーシスを誘導する⁵¹⁾。

2. 薬理作用(つづき)

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 20Sプロテアソーム活性阻害作用

①各種酵素に対する活性阻害作用 (*in vitro*)⁵²⁾

ボルテゾミブは20Sプロテアソームに対して選択的な阻害作用を示し、 $K_{i,app}$ は0.62nMであった。

酵素(由来)	合成基質	ボルテゾミブ $K_{i,app}$ (nM)
20S プロテアソーム(ウサギ網状赤血球)	Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC	0.62
キモトリプシン(ウシ膵臓)	Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC	970
トリプシン(ヒト膵臓)	Bz-Val-Gly-Arg-AMC	> 10,000
カテプシンB(ヒト肝臓)	Z-Arg-Arg-AMC	> 10,000
エラスターゼ(ヒト好中球)	MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC	5,700
カルパイン I (ブタ赤血球)	Suc-Leu-Tyr-AMC	> 10,000
カルパイン II (ウサギ骨格筋)	Suc-Leu-Tyr-AMC	> 10,000
アンジオテンシン変換酵素(ウサギ肺)	N-(3-[2-Furyl]acryloyl)- Phe-Gly-Gly-OH	4,900
トロンビン(ヒト血漿)	Bz-Phe-Val-Arg-AMC	> 10,000
血液凝固第XII因子(ヒト血漿)	Z-Lys-Phe-Arg-pNA	> 10,000
組織型プラスミノゲンアクチベータ(ヒト)	D-Ile-Pro-Arg-pNA	> 10,000
パペイン(ハシパイヤ)	Ac-Phe-Gly-pNA	> 10,000

$K_{i,app}$: 見かけの阻害定数

試験方法:ボルテゾミブ添加による酵素活性阻害を、蛍光光度又は吸光光度を測定することにより検討した。

②20Sプロテアソーム活性阻害作用(カニクイザル)⁵³⁾

< 単回投与 >

カニクイザルにボルテゾミブ0.1mg/kg (1.2mg/m²)を単回皮下又は静脈内投与したときの、全血中プロテアソーム活性の阻害を比較した結果、皮下投与時の最大阻害到達時間は静脈内投与に比べて遅延したが、最大阻害率は同程度で、皮下投与では投与1時間後で78.7%、静脈内投与では投与0.5時間後で80.4%であった。

< 反復投与 >

カニクイザルにボルテゾミブ0.1mg/kg (1.2mg/m²)を1サイクル(1、4、8及び11日目に投与)反復皮下又は静脈内投与し、全血及び赤血球中プロテアソーム活性の阻害の変動を調べたところ、サイクル中の各投与後における全血中プロテアソーム活性の最大阻害は、皮下投与では1時間後、静脈内投与では0.25～0.5時間後に認められた。最大阻害率は両投与経路で大きな差は認められず、投与4時間後までにはプロテアソーム活性は回復に転じた。両投与経路とも、投与2回目以降の最大阻害率は、1回目よりも高い傾向がみられた。

1サイクル中の各投与後の全血及び赤血球中プロテアソームSpAの
最大阻害率及び最大阻害到達時間

投与回 (投与日)	最大阻害率: % (最大阻害到達時間:hr)			
	皮下投与		静脈内投与	
	全血	赤血球	全血	赤血球
1回目 (1日)	73.9±5.11 (1)	76.9±4.96 (0.5)	73.3±5.03 (0.5)	76.9±1.93 (0.5)
2回目 (4日)	78.1±8.80 (1)	82.8±2.86 (1)	83.6±2.75 (0.25)	85.9±1.06 (0.25)
3回目 (8日)	81.8±5.65 (1)	79.6±1.23 (1)	86.7±2.81 (0.5)	81.6±4.61 (0.25)
4回目 (11日)	83.5±6.03 (1)	65.3±34.3 (1)	88.5±1.20 (0.25)	83.9±3.55 (0.25)

初回投与前の20SプロテアソームSpAに対する最大阻害率: 平均値±SD (n=4)

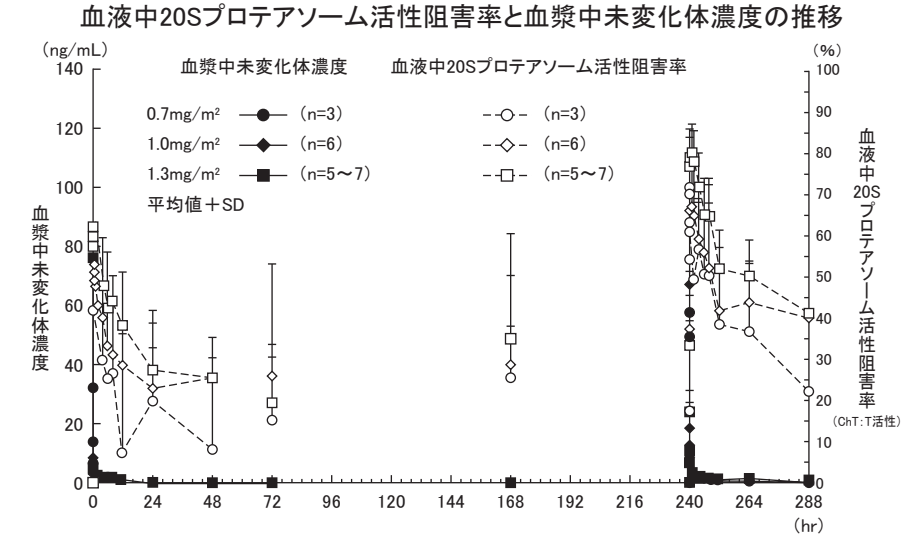
SpA: 比活性

2. 薬理作用(つづき)

カニクイザルにボルテゾミブを4サイクル投与[1サイクル=2週間(1、4、8及び11日目の計4回)投与後、1週間休薬]した試験において、0.1mg/kgの反復皮下投与群及び静脈内投与群の8及び16回目(サイクル2及び4の4回目)の投与後の全血中プロテアソームの最大阻害率は、69～72%を示し、両投与経路で明らかな違いは認められなかった。

③20Sプロテアソーム活性阻害作用(国内第Ⅰ相試験)^{18)、19)}

再発又は難治性多発性骨髄腫患者16例に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(用量レベル1、2又は3)を静脈内投与したときの試験全体における血液中20Sプロテアソーム活性(ChT:T活性)阻害率(PD)と血漿中未変化体濃度(PK)の推移は以下のとおりであった。



血漿中未変化体濃度と血液中20Sプロテアソーム活性阻害率に基づくパラメータ (解析法: Simple E_{max}モデル)

投与量		データ数	E _{max} (%)	EC ₅₀ (ng/mL)
0.7mg/m ²	1日	36	50.2±7.9	0.22±0.24
	11日	36	69.6±6.2	0.51±0.18
1.0mg/m ²	1日	72	54.3±5.3	0.34±0.18
	11日	72	76.0±3.2	0.64±0.12
1.3mg/m ²	1日	84	68.3±4.6	0.39±0.13
	11日	60	83.9±3.1	0.73±0.13

平均値±SE E_{max}:最大効果 EC₅₀:50%有効濃度

測定方法
血漿中未変化体濃度:LC/MS/MS法
20Sプロテアソーム活性:合成蛍光基質法

2. 薬理作用(つづき)

④20Sプロテアソーム活性阻害作用(海外第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験)

前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(CAN-1004試験)³¹⁾及び第Ⅲ相試験(MMY3021試験)⁵⁾で、ボルテゾミブ1.3mg/m²を皮下投与又は静脈内投与したときの薬力学(血液中20Sプロテアソーム活性阻害率)を比較検討した結果、皮下投与時の最大効果(E_{max})及び0時間から最終採血時間までの効果-時間曲線下面積(AUE_{last})は静脈内投与時と同程度であった。

ボルテゾミブ1.3mg/m²を皮下投与(SC)又は静脈内投与(IV)したときのサイクル1の1日目又は11日目の薬力学パラメータ

■CAN-1004試験

試験日	投与経路(例数)		E _{max} (%)	t _{max} (hr)	AUE _{last} (%・hr)
1日目	SC (n=10)	平均値	57.7	2.02	822
		SD	11.8	(0.57~4.00)	542
11日目	SC (n=10)	平均値	57.0	2.00	1619
		SD	12.8	(1.00~4.00)	804
11日目	IV (n=10)	平均値	68.8	0.05	1283
		SD	6.49	(0.03~0.50)	595

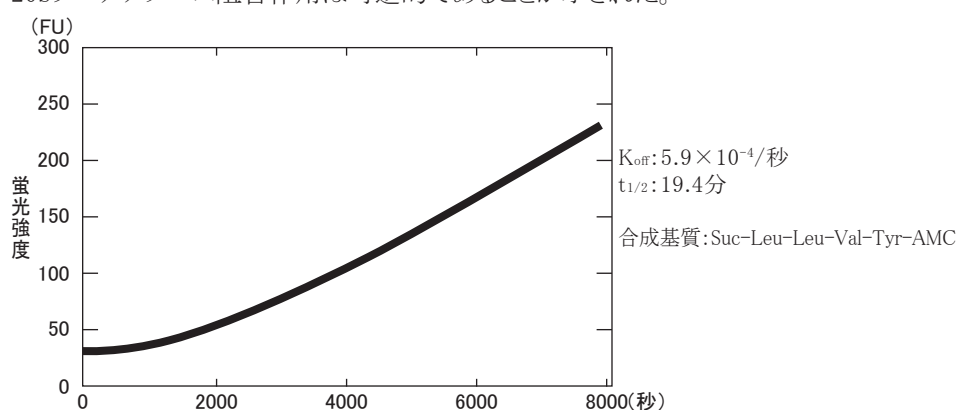
■MMY3021試験

試験日	投与経路(例数)		E _{max} (%)	t _{max} (hr)	AUE _{last} (%・hr)
11日目	SC (n=17)	平均値	63.7	2.00	1714
		SD	10.6	(0.50~24.0)	617
11日目	IV (n=14)	平均値	69.3	0.08	1383
		SD	13.2	(0.03~0.50)	767

t_{max}: 最大効果到達時間 中央値(最小値~最大値)

2) 20Sプロテアソーム活性阻害作用の可逆性(*in vitro*)⁵⁴⁾

ボルテゾミブで活性を阻害した20Sプロテアソームを希釈し、活性の回復を合成基質を用いて測定した結果、キモトリプシン様活性の経時的な上昇がみられ、ボルテゾミブの20Sプロテアソーム阻害作用は可逆的であることが示された。



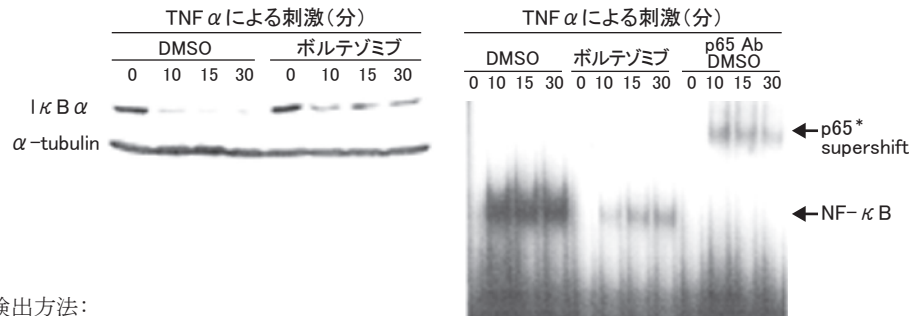
試験方法: ボルテゾミブ152nMを20Sプロテアソームに添加し、37℃で1時間インキュベーションして20Sプロテアソーム活性を阻害した(キモトリプシン様活性阻害率: >95%)。ボルテゾミブで活性を阻害した20Sプロテアソーム溶液を500倍希釈して37℃でインキュベーションし、経時的に20Sプロテアソームのキモトリプシン様活性を合成基質を用いて測定して蛍光強度で示した。また、蛍光強度の変化からボルテゾミブと20Sプロテアソームの解離反応定数(K_{off})を算出した。

2. 薬理作用(つづき)

3) NF- κ B活性化抑制作用 (*in vitro*)⁵⁵⁾

多発性骨髄腫細胞株(MM.1S)をTNF α で刺激すると、対照群(DMSO)ではI κ B α の分解及びNF- κ Bの活性化が認められた。一方、MM.1Sをボルテゾミブ5 μ Mで前処理した後にTNF α で刺激したところ、I κ B α の分解が抑制され、NF- κ Bの活性化が阻害された。

骨髄腫細胞株(MM.1S)におけるI κ B α 分解及びNF- κ B活性化に対する作用



検出方法:

I κ B α : Western blot法

NF- κ B: EMSA (electrophoretic mobility shift analysis) 法

* p65: 抗NF- κ B抗体

4) 細胞増殖抑制作用

① 骨髄腫細胞株及び多発性骨髄腫患者由来細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)⁵⁵⁾

骨髄腫細胞株4種類及び多発性骨髄腫患者4例から分離した単離細胞に対するボルテゾミブのIC₅₀を検討したところ、それぞれ3~30nM、2.5~30nMであった。

		IC ₅₀ (nM)
骨髄腫細胞株	U266	3
	IM-9	6
	Hs Sultan	20
	RPMI8226	30
多発性骨髄腫患者由来細胞	MM1	3.5
	MM2	5
	MM3	30
	MM4	2.5

試験方法: MTT法

② 化学療法剤耐性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)⁵⁵⁾

化学療法剤に抵抗を有する骨髄腫細胞株(ドキシソルビン耐性RPMI8226: Dox40、ミトキサントロン耐性RPMI8226: MR20、メルファラン耐性RPMI8226: LR5)に対するIC₅₀を検討したところ、IC₅₀は20~40nMであった。

また、デキサメタゾン感受性MM.1 (MM.1S) 及びデキサメタゾン耐性MM.1 (MM.1R) に対するIC₅₀はそれぞれ1.5、3nMであった。

細胞株	IC ₅₀ (nM)
対照 (RPMI8226)	30
Dox40 (ドキシソルビン耐性)	40
MR20 (ミトキサントロン耐性)	20
LR5 (メルファラン耐性)	20
MM.1S (デキサメタゾン感受性MM.1)	1.5
MM.1R (デキサメタゾン耐性MM.1)	3

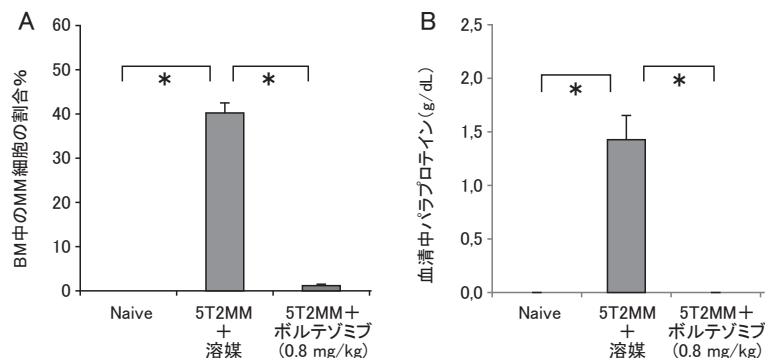
試験方法: MTT法

2. 薬理作用(つづき)

③マウス多発性骨髄腫モデルに対するボルテゾミブ皮下投与の抗腫瘍効果(マウス)⁵⁶⁾
骨髄腫細胞株5T2MMを移植したマウスに、ボルテゾミブ0.8mg/kg (2.4mg/m²)を週2回、4週間皮下投与したところ、骨髄(BM)中の腫瘍細胞の割合及び血清中パラプロテイン(M蛋白)^{注)}濃度が有意に低下し、腫瘍量の減少が認められた。

注)多発性骨髄腫などの形質細胞性腫瘍から分泌される単クローン性の免疫グロブリンなどの蛋白であり、臨床、血清中の濃度を重症度の指標としている。

5T2MM 細胞移植マウスの腫瘍量に対するボルテゾミブの皮下投与の効果



A: BM中の形質細胞の割合、B: 血清中パラプロテイン濃度、各カラム及びError barは、それぞれ平均値±SE(n=10)を示す。

*; p<0.05, Student's t-test

④マントル細胞リンパ腫細胞株に対する増殖抑制作用(*in vitro*)⁵⁷⁾

マントル細胞リンパ腫細胞4株(SP53、MINO、Grant519及びJeko-1)に対するボルテゾミブの増殖抑制作用を検討したところ、用量依存的な増殖抑制作用を示し、IC₅₀は10~20nMの範囲にあった。

5) アポトーシス誘導作用

①骨髄腫細胞株におけるアポトーシス誘導作用(*in vitro*)⁵⁵⁾

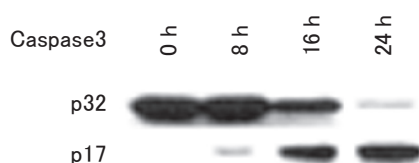
骨髄腫細胞株(U266)及び患者由来骨髄腫細胞(Pat.MM)を用いて細胞周期及びカスパーゼ3を指標として、ボルテゾミブのアポトーシス誘導作用について検討した。ボルテゾミブにより、U266、Pat.MMのsub-G₀/G₁期細胞の増加が認められた。また、U266にボルテゾミブを添加して培養すると、カスパーゼ3(p32、p17)の活性化が培養時間に依存して認められた。これらの結果から、ボルテゾミブは腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することが示された。

骨髄腫細胞株(U266)及び骨髄腫患者由来細胞(Pat.MM)の細胞周期に及ぼすボルテゾミブの影響

細胞種	sub-G ₀ /G ₁ 期細胞の割合 (%)					
	0h	4h	6h	8h	12h	16h
U266	2.9	4.1	10.6	25.2	70.4	86.5
Pat.MM	14.7	19.3	19.7	20.5	48.8	49.1

試験方法: 骨髄腫細胞株(U266)及び患者由来骨髄腫細胞(Pat.MM)にボルテゾミブ10nMを添加して培養し、培養後のsub-G₀/G₁期細胞の割合を算出した。

骨髄腫細胞株(U266)におけるボルテゾミブのカスパーゼ3活性化作用 ボルテゾミブ (10nM)



試験方法: 骨髄腫細胞株(U266)及び患者由来骨髄腫細胞(Pat.MM)にボルテゾミブ10nMを添加して培養した後、前駆体カスパーゼ3分子(p32)及び活性化カスパーゼ3分子(p17)をWestern blot法により検出した。

2. 薬理作用(つづき)

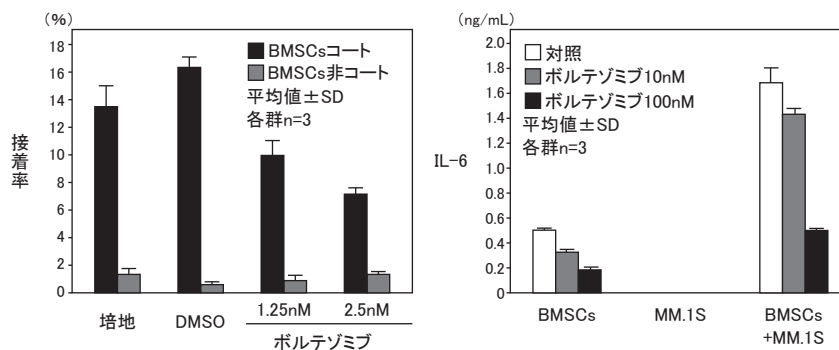
②マントル細胞リンパ腫細胞株におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)⁵⁷⁾

マントル細胞リンパ腫細胞4株 (SP53、MINO、Grant519及びJeko-1) 及びマントル細胞リンパ腫患者3例から分離した細胞に対するボルテゾミブのアポトーシス誘導作用を検討した。これらのマントル細胞リンパ腫細胞株及び患者から分離した細胞をボルテゾミブ5～80nMと24時間培養後、アポトーシスが誘導された細胞をアネキシンVで染色して測定したところ、ボルテゾミブは用量依存的にアポトーシスを誘導した。マントル細胞リンパ腫患者から分離した細胞は、10及び20nMで対照群と比較して有意なアポトーシス誘導が認められ ($p < 0.05$, Student's t-test)、10nMにおけるアポトーシス誘導率は53～74%であった。

6) 腫瘍周囲微小環境に及ぼす影響 (*in vitro*)⁵⁵⁾

骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着は、ボルテゾミブ添加により抑制された。また、骨髄ストローマ細胞からのIL-6分泌はボルテゾミブの添加により抑制された。100nM添加時には骨髄ストローマ細胞単独時のIL-6分泌量と同程度に抑制された。ボルテゾミブは、骨髄腫細胞の骨髄ストローマ細胞への接着及び骨髄ストローマ細胞からのIL-6分泌を阻害し、骨髄腫細胞の増殖を抑制することが示唆された。

骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の相互作用に対するボルテゾミブの影響



接着率の試験方法: 骨髄腫細胞株 (MM.1S) をボルテゾミブ1.25、2.5nM又は溶媒 (DMSO) の存在下で培養した後、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ でラベルした。このMM.1Sを骨髄ストローマ細胞 (BMSCs) でコートしたプレートで培養し、放射活性を指標として細胞の接着率を測定した。

IL-6分泌の試験方法: 骨髄腫細胞及び骨髄ストローマ細胞にボルテゾミブ10又は100nMを添加して培養し、培養液中のIL-6をELISA法で測定した。

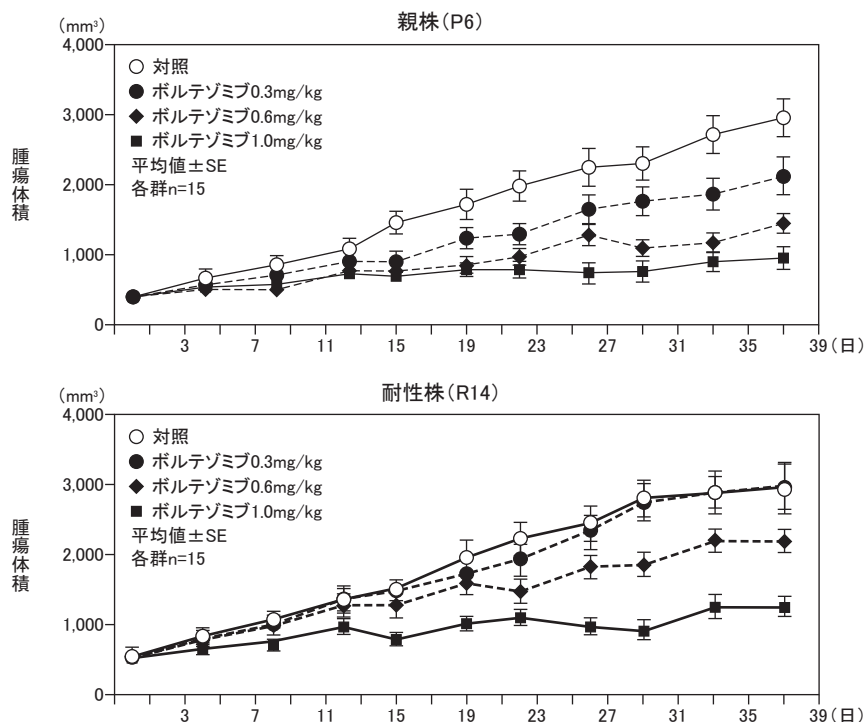
2. 薬理作用(つづき)

7) 抗腫瘍作用

① ヒト骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用(マウス)⁵⁸⁾

ヒト骨髓腫細胞株RPMI8226細胞(親株:P6、ボルテゾミブ耐性株:R14)を移植したマウス異種移植モデルを用いて、ボルテゾミブの抗腫瘍作用を検討したところ、親株移植マウス及び耐性株移植マウスともに、腫瘍体積の増加抑制が認められた。

骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用



試験方法:ヒト骨髓腫細胞株RPMI8226細胞(親株:P6、ボルテゾミブ耐性株:R14)をBALB/cヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が500mm³に達したときにボルテゾミブ0.3、0.6及び1.0mg/kgを週2回静脈内投与し、腫瘍体積を週2回、37日間測定した。

耐性株:ヒト骨髓腫細胞株RPMI8226細胞を、培養液中にボルテゾミブの濃度を5.4ヵ月間で順次上昇(0.5~100nM)させた中で生育した株

② ヒトマントル細胞リンパ腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用(マウス)⁵⁷⁾

ヒトマントル細胞リンパ腫細胞株Jeko-1を移植したマウス異種移植モデルを用いて、ボルテゾミブ、リツキシマブ及びシクロホスファミド水和物併用療法の抗腫瘍作用を検討した。

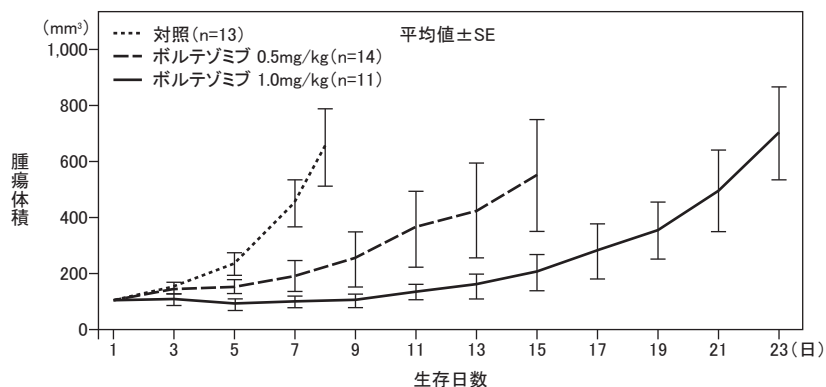
ボルテゾミブ、リツキシマブ及びシクロホスファミド水和物の3剤併用群(n=10)の腫瘍体積は、ボルテゾミブ、リツキシマブ又はシクロホスファミド水和物の単剤群(各n=10)、リツキシマブ及びシクロホスファミド水和物の2剤併用群(n=10)ならびに対照群(n=10)よりも有意に小さかった(p<0.01, Student's t-test)。

また、対照群、単剤群又は2剤併用群では5週以内にすべてのマウスが、腫瘍の増大のため死亡した(施設の規定による安楽死を含む)のに対し、3剤併用群では顕著な腫瘍の増殖は認められず、70%のマウスが10週間目まで生存した。3剤併用群では生存期間についても、対照群、各単剤群又はリツキシマブ及びシクロホスファミド水和物の2剤併用群と比較して延長が認められた。

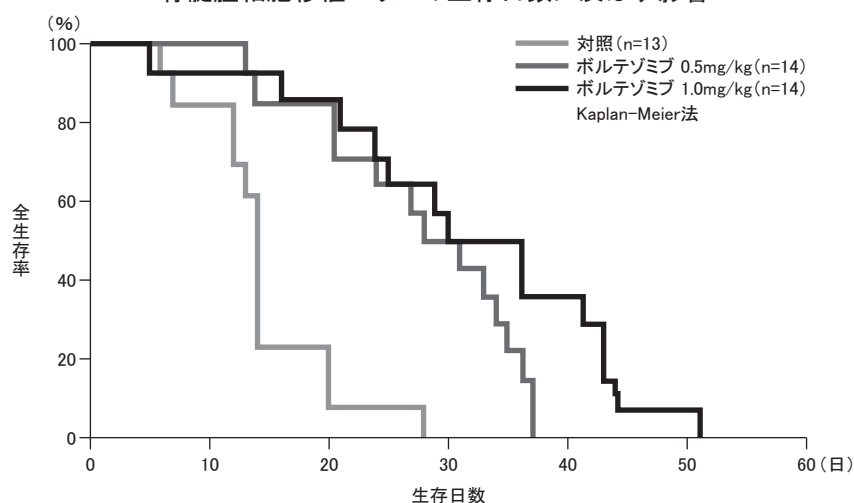
2. 薬理作用(つづき)

8) ヒト骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用と腫瘍中の血管新生抑制作用(マウス)⁵⁹⁾
ヒト骨髓腫細胞株RPMI8226細胞を移植したマウス異種移植モデルを用いて、腫瘍体積及び生存日数に対するボルテゾミブの影響を検討した。ボルテゾミブ投与群で腫瘍体積の増加抑制及び生存日数の延長が認められた。また、摘出した腫瘍細胞において、腫瘍中の血管新生の抑制が認められた。

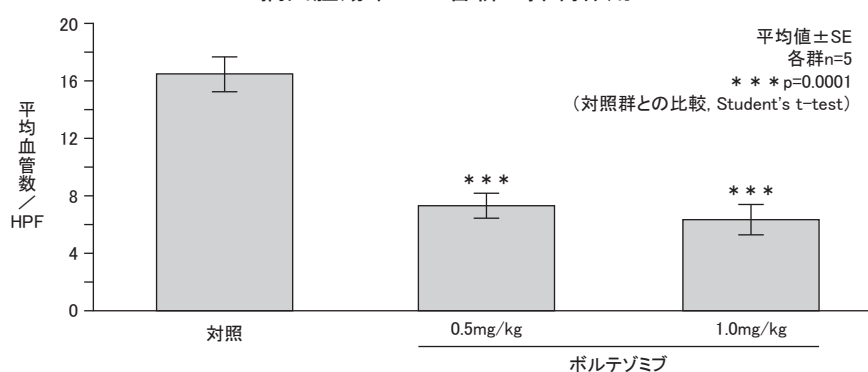
骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用



骨髓腫細胞移植マウスの生存日数に及ぼす影響



摘出腫瘍中の血管新生抑制作用



試験方法: ヒト骨髓腫細胞株RPMI8226細胞を免疫抑制BNXマウスの皮下に移植し、腫瘍径が測定可能になった後、ボルテゾミブ0.5及び1.0mg/kgを週2回で4週間、その後は週1回静脈内投与し、腫瘍体積、生存日数を測定した。1時間後に腫瘍を摘出し、免疫組織化学分析により測定したマウスCD34の発現量を腫瘍中の微小血管密度として評価した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<再発又は難治性の多発性骨髄腫：静脈内投与、反復投与>

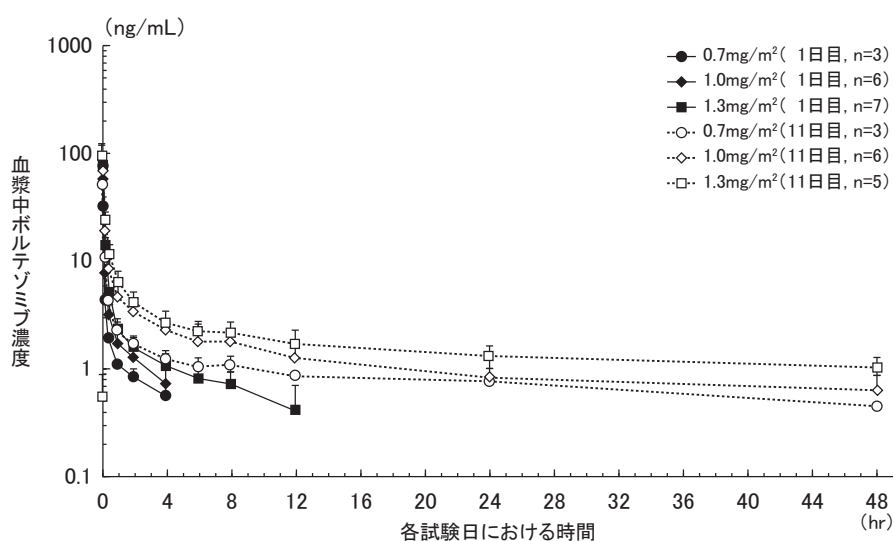
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m² (各n=3、6又は5～7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_z)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t_{1/2})の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群でみられた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C₀)ならびに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた¹⁸⁾。

薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m ² (n=3)	1.0mg/m ² (n=6)	1.3mg/m ² (n=5～7) 注)
C ₀ (ng/mL)	1日	73.75 ± 7.89	144.92 ± 179.31	185.84 ± 57.65
	11日	130.68 ± 71.97	147.19 ± 72.33	187.03 ± 54.31
AUC (ng·hr/mL)	1日	14.04 ± 0.70	28.58 ± 24.86	46.50 ± 19.89
	11日	112.01 ± 47.74	108.39 ± 52.32	186.60 ± 49.79
t _{1/2} (hr)	1日	3.31 ± 0.88	6.81 ± 8.81	16.11 ± 20.75
	11日	64.59 ± 30.29	32.46 ± 12.91	57.39 ± 24.92
CL (L/hr)	1日	83.35 ± 10.52	105.41 ± 75.66	51.97 ± 18.99
	11日	11.77 ± 4.67	19.63 ± 14.50	12.10 ± 3.73
V _z (L)	1日	406.92 ± 154.03	520.08 ± 349.87	894.41 ± 682.35
	11日	978.51 ± 263.13	731.69 ± 242.35	957.81 ± 350.40

注) 1日目：n=7、11日目：n=5 平均値±SD 血漿中ボルテゾミブ濃度測定法：LC/MS/MS法



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m²で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値+SD)

1. 血中濃度の推移 (つづき)

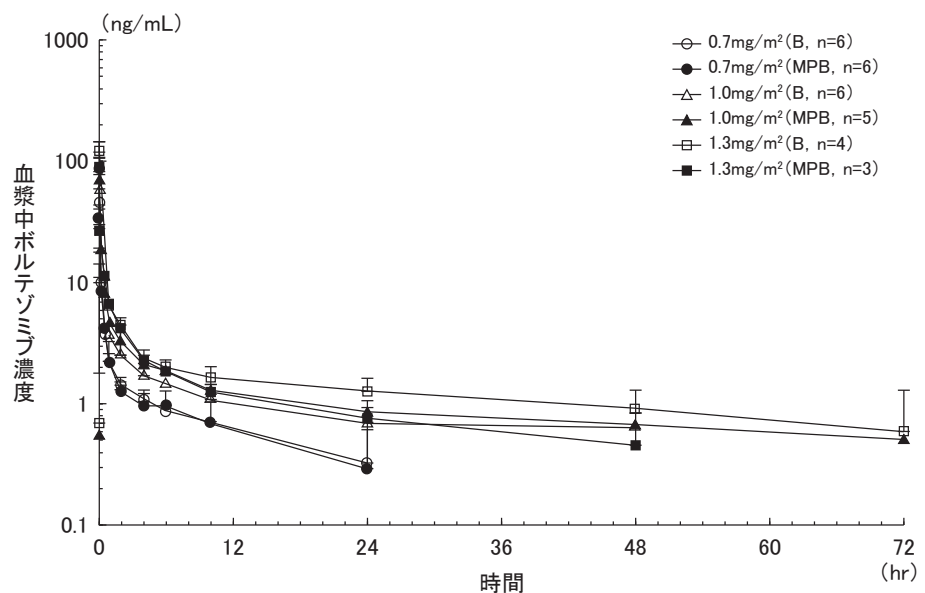
<未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、単回投与>

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=6、5～6又は3～4)を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びプレドニゾロン併用で大きく異ならなかった¹⁾。

薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ		0.7mg/m ²	1.0mg/m ²	1.3mg/m ²
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	MP併用時	34.40±5.7986 (n=6)	69.50±19.455 (n=5)	88.87±19.568 (n=3)
	MP非併用時	45.43±10.087 (n=6)	59.42±18.890 (n=6)	120.3±24.527 (n=4)
t _{max} (hr) ^{b)}	MP併用時	0.080 0.05～0.10 (n=6)	0.080 0.08～0.17 (n=5)	0.080 0.07～0.10 (n=3)
	MP非併用時	0.080 0.08～0.10 (n=6)	0.080 0.08～0.12 (n=6)	0.080 0.07～0.08 (n=4)
AUC _{last} (ng・hr/mL) ^{a)}	MP併用時	26.69±12.866 (n=6)	82.77±13.825 (n=5)	75.59±20.425 (n=3)
	MP非併用時	28.82±14.643 (n=6)	62.56±24.800 (n=6)	115.04±28.672 (n=4)

a) 平均値±SD、b) 上段：中央値、下段：最小値～最大値、血漿中ボルテゾミブ濃度測定法：LC/MS/MS法



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²を単独(B)又はメルファラン及びプレドニゾロン併用(MPB)で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値+SD)

1. 血中濃度の推移
(つづき)

＜未治療の多発性骨髄腫患者：皮下投与、反復投与、外国人データ＞

未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤1.3mg/m²をダラツムマブ、メルファラン及びprednisone*との併用療法(DMPB療法)にて反復投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤の曝露量は、本剤を単剤として、若しくはメルファラン及びprednisone*との併用療法(MPB療法)として投与したときの曝露量との明らかな差は認められなかった¹¹⁾。

*本邦においてprednisoneは製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。(p17 参照)

薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	皮下投与	(n=9)
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	19.15±9.897	(n=9)
t _{max} (hr) ^{b)}	1.00 (0.3～1.0)	(n=9)
AUC _{0-24h} (ng・hr/mL) ^{a)}	91.75±44.678	(n=7)

a) 平均値±SD、b) 中央値(最小値～最大値)

1. 血中濃度の推移 (つづき)

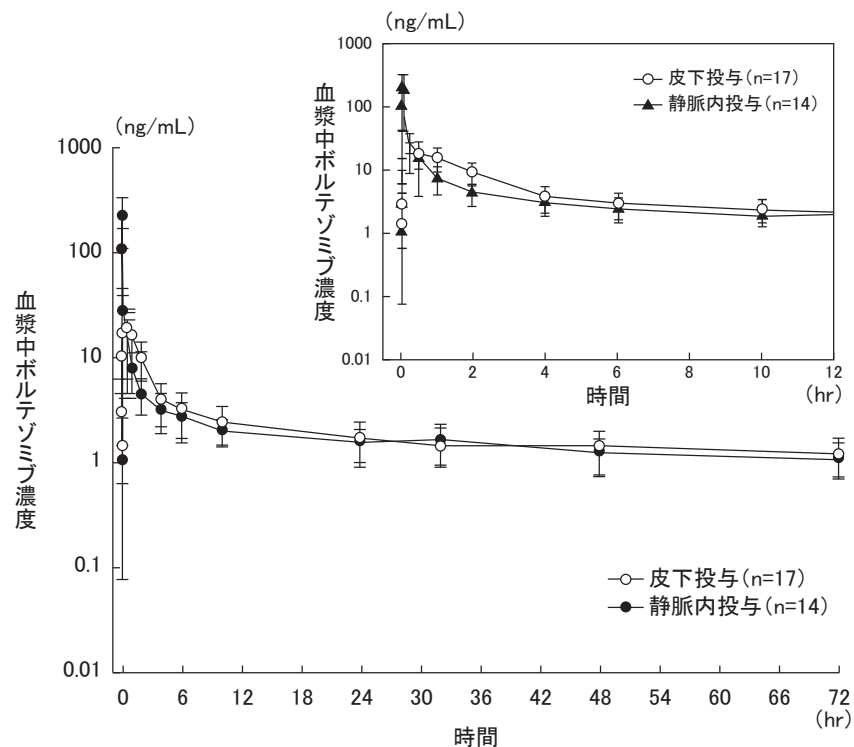
＜前治療歴のある多発性骨髄腫：静脈内投与、皮下投与、反復投与、外国人データ＞
(MMY3021試験^{5), 6)})

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に、本剤1.3mg/m²を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)皮下投与(n=17)又は静脈内投与(n=14)したときの11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時のC_{max}は静脈内投与時の約1/10であり、t_{max}は皮下投与時に遅延したが、AUC_{last}は両投与間で大きく異ならなかった。

薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m ² (n=3)	1.0mg/m ² (n=6)	1.3mg/m ² (n=5~7) ^{注)}
C ₀ (ng/mL)	1日	73.75 ± 7.89	144.92 ± 179.31	185.84 ± 57.65
	11日	130.68 ± 71.97	147.19 ± 72.33	187.03 ± 54.31
AUC(ng・hr/mL)	1日	14.04 ± 0.70	28.58 ± 24.86	46.50 ± 19.89
	11日	112.01 ± 47.74	108.39 ± 52.32	186.60 ± 49.79
t _{1/2} (hr)	1日	3.31 ± 0.88	6.81 ± 8.81	16.11 ± 20.75
	11日	64.59 ± 30.29	32.46 ± 12.91	57.39 ± 24.92
CL(L/hr)	1日	83.35 ± 10.52	105.41 ± 75.66	51.97 ± 18.99
	11日	11.77 ± 4.67	19.63 ± 14.50	12.10 ± 3.73
V _z (L)	1日	406.92 ± 154.03	520.08 ± 349.87	894.41 ± 682.35
	11日	978.51 ± 263.13	731.69 ± 242.35	957.81 ± 350.40

注)1日目:n=7、11日目:n=5 平均値±SD 血漿中ボルテゾミブ濃度測定法:LC/MS/MS法



前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤1.3mg/m²を皮下投与又は静脈内投与したときのサイクル1の11日目の血漿中ボルテゾミブ濃度－時間推移
(平均値±SD、12hr及び72hr)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照。

2. 薬物速度論的 パラメータ	(1)解析方法 ノンコンパートメントモデル (2)吸収速度定数 静脈内投与:該当しない 皮下投与:該当資料なし (3)消失速度定数 1日目: $\lambda_z=0.088 \pm 0.058$ (L/hr) 11日目: $\lambda_z=0.014 \pm 0.006$ (L/hr)^{a)} (解析法: ノンコンパートメントモデル) (4)クリアランス 1日目: 51.97 ± 18.99 (L/hr) 11日目: 12.10 ± 3.73 (L/hr)^{a)} (解析法: ノンコンパートメントモデル) <table><tr><th rowspan="2">試験日</th><th>CL (L/hr)</th><th>CL/F (L/hr)</th></tr><tr><th>静脈内投与^{b)}</th><th>皮下投与^{b)}</th></tr><tr><td>1日目</td><td>17.9±8.22(n=10)</td><td>16.6±5.82(n=10)</td></tr><tr><td>11日目</td><td>6.60±3.15(n=10)</td><td>6.22±2.41(n=10)</td></tr></table> 平均値±SD(解析法: ノンコンパートメントモデル) (5)分布容積 最終消失相における分布容積 1日目: 894.41 ± 682.35 (L) 11日目: 957.81 ± 350.40 (L)^{a)} (解析法: ノンコンパートメントモデル) <table><tr><th rowspan="2">試験日</th><th>Vd (L)</th><th>Vd/F (L)</th></tr><tr><th>静脈内投与^{b)}</th><th>皮下投与^{b)}</th></tr><tr><td>1日目</td><td>1636±850(n=10)</td><td>1330±578(n=10)</td></tr><tr><td>11日目</td><td>538±194(n=10)</td><td>765±322(n=10)</td></tr></table> 平均値±SD(解析法: ノンコンパートメントモデル) 定常状態における分布容積 1日目: 507.75 ± 558.30 (L) 11日目: 763.81 ± 271.64 (L)^{a)} (解析法: ノンコンパートメントモデル) <table><tr><th rowspan="2">試験日</th><th>Vdss (L)</th></tr><tr><th>静脈内投与^{b)}</th></tr><tr><td>1日目</td><td>1370±757(n=10)</td></tr><tr><td>11日目</td><td>463±180(n=10)</td></tr></table> 平均値±SD(解析法: ノンコンパートメントモデル) a): 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (本剤1.3mg/m²を1日1回、週2回、2週間静脈内投与) (1日目: n=7、11日目: n=5、平均値±SD) b): 前治療歴のある多発性骨髄腫に対する海外第Ⅰ相試験(CAN-1004試験)³¹⁾ (本剤1.3mg/m²を1日1回、週2回、2週間静脈内投与又は皮下投与) (6)その他 該当資料なし	試験日	CL (L/hr)	CL/F (L/hr)	静脈内投与 ^{b)}	皮下投与 ^{b)}	1日目	17.9±8.22(n=10)	16.6±5.82(n=10)	11日目	6.60±3.15(n=10)	6.22±2.41(n=10)	試験日	Vd (L)	Vd/F (L)	静脈内投与 ^{b)}	皮下投与 ^{b)}	1日目	1636±850(n=10)	1330±578(n=10)	11日目	538±194(n=10)	765±322(n=10)	試験日	Vdss (L)	静脈内投与 ^{b)}	1日目	1370±757(n=10)	11日目	463±180(n=10)
試験日	CL (L/hr)		CL/F (L/hr)																											
	静脈内投与 ^{b)}	皮下投与 ^{b)}																												
1日目	17.9±8.22(n=10)	16.6±5.82(n=10)																												
11日目	6.60±3.15(n=10)	6.22±2.41(n=10)																												
試験日	Vd (L)	Vd/F (L)																												
	静脈内投与 ^{b)}	皮下投与 ^{b)}																												
1日目	1636±850(n=10)	1330±578(n=10)																												
11日目	538±194(n=10)	765±322(n=10)																												
試験日	Vdss (L)																													
	静脈内投与 ^{b)}																													
1日目	1370±757(n=10)																													
11日目	463±180(n=10)																													
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	(1)解析方法 該当資料なし (2)パラメータ変動要因 該当資料なし																													

4. 吸収	バイオアベイラビリティ(外国人データ) 第Ⅰ相試験(CAN-1004試験)³¹⁾及び第Ⅲ相試験(MMY3021試験)^{5), 6)}において、前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象に、本剤1.3mg/m²を皮下投与又は静脈内投与したときのサイクル1の1日目又は11日目の血漿中ボルテゾミブのAUCを比較し、本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。 定常状態と考えられるサイクル1の11日目での血漿中ボルテゾミブのAUCは両試験ともに皮下投与時及び静脈内投与時で同程度であり、本剤皮下投与時のボルテゾミブの絶対的バイオアベイラビリティはほぼ100%と考えられた。																																																																								
5. 分布	(1)血液－脳関門通過性 該当資料なし <参考:ラット>⁶⁰⁾ 雄ラットに¹⁴C-ボルテゾミブ0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、大脳、小脳の組織内濃度/血漿中濃度比は0.04、0.05であった。 雄ラットにおける¹⁴C-ボルテゾミブ単回静脈内投与の組織内放射能濃度及び薬物動態パラメータ <table><tr><th rowspan="3">組織/器官</th><th colspan="4">組織内放射能濃度(μg eq./g)</th><th rowspan="3">AUC_(0→72) (μg eq.・hr/g)</th><th rowspan="3">組織内濃度/ 血漿中濃度比*</th></tr><tr><th colspan="4">投与後時間</th></tr><tr><th>0.167hr</th><th>3hr</th><th>24hr</th><th>72hr</th></tr><tr><td>大 脳</td><td>0.0066 ±0.0035</td><td>0.0037 ±0.0003</td><td>0.0032 ±0.0001</td><td>0.0025 ±0.0003</td><td>0.2240</td><td>0.04</td></tr><tr><td>小 脳</td><td>0.0104 ±0.0058</td><td>0.0054 ±0.0020</td><td>0.0046 ±0.0005</td><td>0.0033 ±0.0004</td><td>0.3134</td><td>0.05</td></tr></table> 摘出法 n=3 平均値±SD *AUC_(0→72)比 (2)血液－胎盤関門通過性 該当資料なし <参考:ウサギ>⁶¹⁾ 妊娠したウサギに、妊娠7日から19日までボルテゾミブ0.05mg/kgを1日1回反復静脈内投与し、妊娠19日に胎児血液中のトリプシン様活性に対するキモトリプシン様活性比^{注)}からプロテアソーム活性を評価したところ、胎児血液において、プロテアソーム活性の低下が認められたことから、本剤は胎盤を通過し、胎児に移行している可能性が示唆された。 注)トリプシンはプロテアソームによってキモトリプシンに代謝されることから、トリプシン様活性に対するキモトリプシン様活性比をプロテアソーム活性とした。 母動物及び胎児血液におけるプロテアソーム活性(妊娠19日目のウサギ) <table><tr><th rowspan="3">投与量 (mg/kg)</th><th rowspan="3">試料</th><th colspan="5">キモトリプシン様活性/トリプシン様活性比*</th></tr><tr><th colspan="5">投与後時間</th></tr><tr><th>5分</th><th>10分</th><th>15分</th><th>30分</th><th>60分</th></tr><tr><td>0</td><td rowspan="2">母動物</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr><tr><td>0.05</td><td>18</td><td>21</td><td>18</td><td>17</td><td>15</td></tr><tr><td>0</td><td rowspan="2">胎児</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>100</td></tr><tr><td>0.05</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>63</td></tr></table> n=3 平均値 *対照群の値に対する比 (3)乳汁への移行性 該当資料なし (4)髄液への移行性 該当資料なし	組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)				AUC _(0→72) (μg eq.・hr/g)	組織内濃度/ 血漿中濃度比*	投与後時間				0.167hr	3hr	24hr	72hr	大 脳	0.0066 ±0.0035	0.0037 ±0.0003	0.0032 ±0.0001	0.0025 ±0.0003	0.2240	0.04	小 脳	0.0104 ±0.0058	0.0054 ±0.0020	0.0046 ±0.0005	0.0033 ±0.0004	0.3134	0.05	投与量 (mg/kg)	試料	キモトリプシン様活性/トリプシン様活性比*					投与後時間					5分	10分	15分	30分	60分	0	母動物	100	100	100	100	100	0.05	18	21	18	17	15	0	胎児	—	—	—	—	100	0.05	—	—	—	—	63
組織/器官	組織内放射能濃度(μg eq./g)				AUC _(0→72) (μg eq.・hr/g)	組織内濃度/ 血漿中濃度比*																																																																			
	投与後時間																																																																								
	0.167hr	3hr	24hr	72hr																																																																					
大 脳	0.0066 ±0.0035	0.0037 ±0.0003	0.0032 ±0.0001	0.0025 ±0.0003	0.2240	0.04																																																																			
小 脳	0.0104 ±0.0058	0.0054 ±0.0020	0.0046 ±0.0005	0.0033 ±0.0004	0.3134	0.05																																																																			
投与量 (mg/kg)	試料	キモトリプシン様活性/トリプシン様活性比*																																																																							
		投与後時間																																																																							
		5分	10分	15分	30分	60分																																																																			
0	母動物	100	100	100	100	100																																																																			
0.05		18	21	18	17	15																																																																			
0	胎児	—	—	—	—	100																																																																			
0.05		—	—	—	—	63																																																																			

5. 分布(つづき)

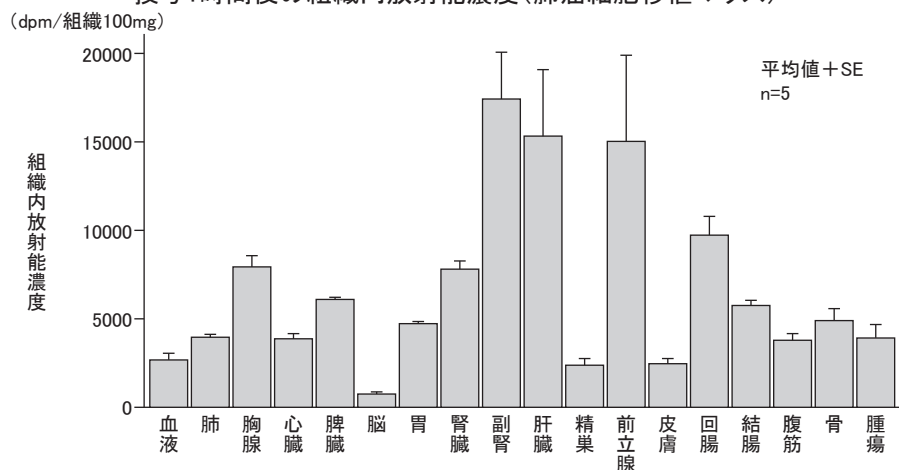
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:マウス>⁶²⁾

Lewis肺癌細胞移植マウスに¹⁴C-ボルテゾミブ1mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与1時間後の組織内放射能濃度は副腎、肝臓及び前立腺で高く、腫瘍では血液と同程度であった。

投与1時間後の組織内放射能濃度(肺癌細胞移植マウス)



<参考:ラット>⁶⁰⁾

雄ラットに¹⁴C-ボルテゾミブ0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は中枢神経系を除いて広範囲な組織に分布した。組織内放射能濃度は腎臓、肝臓において高濃度に認められた。

¹⁴C-ボルテゾミブ0.2mg/kgを3回静脈内投与したときの投与後24時間の組織内放射能濃度は、1回投与後24時間の値と比べて、約1.3~2.6倍上昇したが、4回投与後の24時間の値とはほぼ同程度であった。

雄ラットにおける¹⁴C-ボルテゾミブ反復静脈内投与後24時間における組織内放射能濃度

組織/器官	組織内放射能濃度 (μ g eq./g)		
	投与回数		
	1回	3回	4回
血液	0.0816 $\pm$ 0.0075	0.1324 $\pm$ 0.0019	0.1540 $\pm$ 0.0060
血漿	0.0059 $\pm$ 0.0001	0.0124 $\pm$ 0.0007	0.0150 $\pm$ 0.0010
大脳	0.0032 $\pm$ 0.0001	0.0062 $\pm$ 0.0004	0.0086 $\pm$ 0.0005
小脳	0.0046 $\pm$ 0.0005	0.0075 $\pm$ 0.0012	0.0098 $\pm$ 0.0016
脳髄質	0.0034 $\pm$ 0.0005	0.0089 $\pm$ 0.0016	0.0111 $\pm$ 0.0022
脊髄	0.0044 $\pm$ 0.0010	0.0092 $\pm$ 0.0007	0.0104 $\pm$ 0.0012
骨髄	0.2606 $\pm$ 0.0070	0.3657 $\pm$ 0.0116	0.4167 $\pm$ 0.0146
肺	0.2131 $\pm$ 0.0240	0.2818 $\pm$ 0.0142	0.3264 $\pm$ 0.0102
心臓	0.1113 $\pm$ 0.0011	0.1464 $\pm$ 0.0109	0.1582 $\pm$ 0.0064
横隔膜	0.0864 $\pm$ 0.0034	0.1220 $\pm$ 0.0070	0.1346 $\pm$ 0.0119
肝臓	0.4552 $\pm$ 0.0163	0.7295 $\pm$ 0.0596	0.7304 $\pm$ 0.0804
腎臓	0.3140 $\pm$ 0.0264	0.4583 $\pm$ 0.0320	0.4565 $\pm$ 0.0394
筋肉	0.0688 $\pm$ 0.0065	0.1148 $\pm$ 0.0028	0.1262 $\pm$ 0.0094
坐骨神経	0.0298 $\pm$ 0.0021	0.0554 $\pm$ 0.0052	0.0520 $\pm$ 0.0017
胃粘膜	0.1173 $\pm$ 0.0053	0.1886 $\pm$ 0.0079	0.2010 $\pm$ 0.0019
小腸粘膜	0.2015 $\pm$ 0.0039	0.2520 $\pm$ 0.0072	0.2631 $\pm$ 0.0049
大腸粘膜	0.1848 $\pm$ 0.0011	0.2408 $\pm$ 0.0032	0.2446 $\pm$ 0.0203

抽出法 n=3 平均値 $\pm$ SD

(6) 血漿蛋白結合率⁶³⁾

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率:78.9~85.7%
(*in vitro*、限外ろ過法、10~1000ng/mL)

6. 代謝

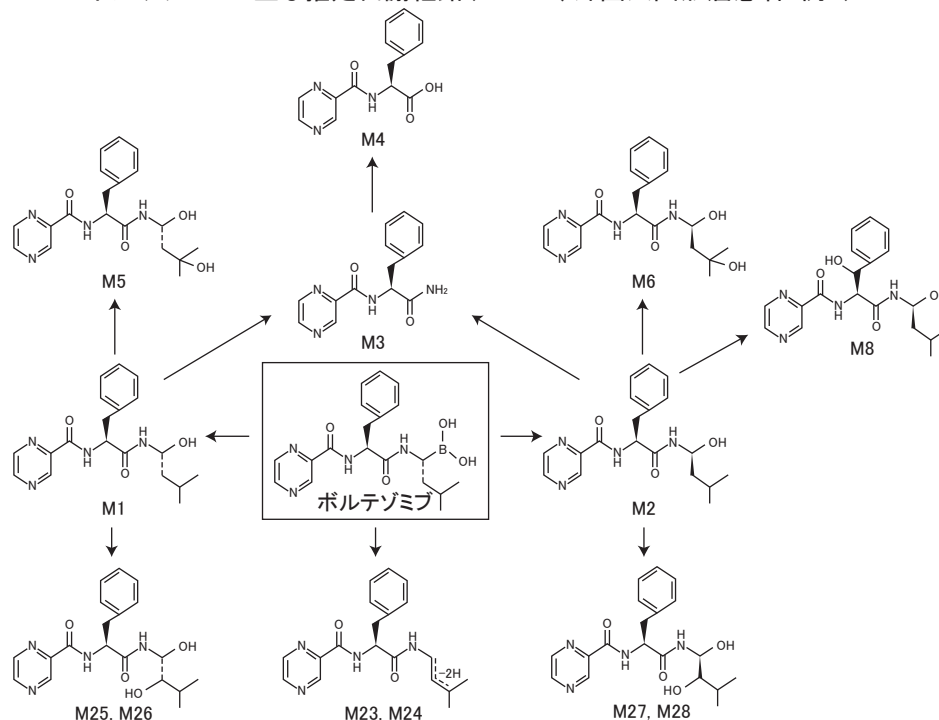
(1) 代謝部位及び代謝経路

<外国人、*in vitro*データ>

ボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化である。その推定代謝経路は下図のとおりである。

なお、脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない(*in vitro*)⁶⁴⁾。

ボルテゾミブの主な推定代謝経路(*in vitro*、外国人固形癌患者8例*)⁶⁵⁾



* 本邦における効能又は効果は、「多発性骨髄腫」、「マンツル細胞リンパ腫」、「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」及び「全身性ALアミロイドーシス」である。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率^{66)、67)}

ボルテゾミブは主にCYP3A4により代謝され、CYP2C19及びCYP1A2も関与していることが示された。

ボルテゾミブの代謝に及ぼす各CYP分子種に特異的なモノクローナル抗体の影響:代謝の最大阻害率

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
18.0%	5.4%	23.0%	6.6%	79.0%

方法:ヒト肝ミクロソームに各CYP分子種特異的なモノクローナル抗体を添加し、ボルテゾミブ(2 μM)の代謝に対する最大阻害率(%)を測定した。CYP分子種に特異性を示さないモノクローナル抗体を対照とした。

CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4に対するボルテゾミブの阻害能は弱い、CYP2C19に対しては中程度の阻害能がみられた。

CYP分子種に対するボルテゾミブのIC₅₀

CYP分子種	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A4
基質	フェナセチン	トルブタミド	S-Mephenytoin	デキストロメトर्फアン	ミダゾラム	テストステロン
IC ₅₀ (μM)	>30	>30	18	>30	>30	>30

30 μM:11.5 μg/mL 18 μM:6.9 μg/mL

方法:ヒト肝ミクロソームにおいて各CYP分子種特異的な基質の代謝に及ぼすボルテゾミブ(0.000508~30 μM)の阻害能を測定した。

初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験で、ボルテゾミブ(2.5~50 μM、0.96~19.2 μg/mL)によるCYP1A2及びCYP3A4の明確な酵素誘導能は認められなかった。

6. 代謝(つづき)	(3)初回通過効果の有無及びその割合 該当しない (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない(<i>in vitro</i>) ⁶⁴⁾ 。																																																							
7. 排泄	排泄部位及び経路 ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。 ＜参考:ラット＞ ⁶⁸⁾ 雄ラットに ¹⁴ C-ボルテゾミブ0.2mg/kgを単回静脈内投与したところ、本剤に由来する放射能は主に胆汁を経由して糞中に排泄されると推察された。 なお、胆管カニュレーションを施したラットにおいて、放射能の糞中への排泄がみられたことから、本剤又は代謝物の一部は消化管から分泌されているものと考えられた。 排泄率 該当資料なし ＜参考:ラット、サル＞ 雄ラットに ¹⁴ C-ボルテゾミブ0.25mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与72時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の21.10%及び38.61%で、呼気中に6.12%が排泄された ⁶⁹⁾ 。 雌雄サルに ¹⁴ C-ボルテゾミブ0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与144時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の10.59～25.34%及び12.96～14.94%であった ⁷⁰⁾ 。																																																							
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし																																																							
9. 透析等による除去率	該当資料なし																																																							
10. 特定の背景を有する患者	＜腎機能障害患者、外国人データ＞ ⁷¹⁾ クレアチニンクリアランス値(CrCL)で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤0.7～1.3mg/m ² を週2回静脈内投与したときの8日目のボルテゾミブのクリアランス(CL)は以下のとおりであった。 <table><tr><th colspan="6">腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL(8日目)</th></tr><tr><th>腎機能の程度 (CrCL)</th><th>≥ 60 mL/min/1.73m²</th><th>40 ～ 59 mL/min/1.73m²</th><th>20 ～ 39 mL/min/1.73m²</th><th>< 20 mL/min/1.73m²</th><th>透析群</th></tr><tr><td>n^{注)}</td><td>12</td><td>9</td><td>9</td><td>3</td><td>8</td></tr><tr><td>平均値</td><td>30.5</td><td>29.6</td><td>28.9</td><td>27.7</td><td>24.7</td></tr><tr><td>SD</td><td>10.0</td><td>18.5</td><td>13.5</td><td>13.4</td><td>10.1</td></tr></table> 注)薬物動態評価対象例数 ＜肝機能障害患者、外国人データ＞ ⁷²⁾ ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤0.5～1.3mg/m ² を週2回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化したAUC*は以下のとおりであった。 *用量で規格化したAUC:AUCを用量(1.0mg/m ²)として規格化した値。異なる用量間でのAUCを比較する際に用いられる。 <table><tr><th colspan="5">肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化したAUC(8日目)</th></tr><tr><th>肝機能の程度 (ビリルビン値)</th><th>施設基準値 以下</th><th>施設基準値の > 1.0 ～ 1.5 倍</th><th>施設基準値の > 1.5 ～ 3 倍</th><th>施設基準値の > 3 倍</th></tr><tr><td>n^{注)}</td><td>11</td><td>9</td><td>8</td><td>14</td></tr><tr><td>幾何平均値</td><td>52.2</td><td>51.9</td><td>85.0</td><td>83.2</td></tr><tr><td>変動係数(%)</td><td>25.7</td><td>90.7</td><td>26.6</td><td>57.1</td></tr></table> 注)薬物動態評価対象例数	腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL(8日目)						腎機能の程度 (CrCL)	≥ 60 mL/min/1.73m ²	40 ～ 59 mL/min/1.73m ²	20 ～ 39 mL/min/1.73m ²	< 20 mL/min/1.73m ²	透析群	n ^{注)}	12	9	9	3	8	平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7	SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1	肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化したAUC(8日目)					肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値 以下	施設基準値の > 1.0 ～ 1.5 倍	施設基準値の > 1.5 ～ 3 倍	施設基準値の > 3 倍	n ^{注)}	11	9	8	14	幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2	変動係数(%)	25.7	90.7	26.6	57.1
腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL(8日目)																																																								
腎機能の程度 (CrCL)	≥ 60 mL/min/1.73m ²	40 ～ 59 mL/min/1.73m ²	20 ～ 39 mL/min/1.73m ²	< 20 mL/min/1.73m ²	透析群																																																			
n ^{注)}	12	9	9	3	8																																																			
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7																																																			
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1																																																			
肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化したAUC(8日目)																																																								
肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値 以下	施設基準値の > 1.0 ～ 1.5 倍	施設基準値の > 1.5 ～ 3 倍	施設基準値の > 3 倍																																																				
n ^{注)}	11	9	8	14																																																				
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2																																																				
変動係数(%)	25.7	90.7	26.6	57.1																																																				

10. 特定の背景を有する患者 (つづき)	注) 本剤の用法及び用量 〈多発性骨髄腫〉 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 A法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間(1、8日目)投与し、13日間休薬(9～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。 B法(再発又は難治性の場合に限る): 週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 〈マントル細胞リンパ腫〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 〈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1.3mg/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。 〈全身性ALアミロイドーシス〉 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。
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	1. 警告 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍又は全身性ALアミロイドシスの治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 1.2 治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。 1.3 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照] 1.3.1 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。 1.3.2 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。 (解説) 1.1 本剤の重大な副作用として、肺障害、心障害、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、低血圧、腫瘍崩壊症候群、発熱等が報告されており、これらの副作用はときに致死的に推移することから、本剤のリスク・ベネフィットを熟考の上、患者又はその家族に対して十分な説明を行い、同意を得てから投与を開始すること。 1.2 本剤による重篤な肺障害などの有害事象は、投与初期に発現する傾向が認められている。そのため、治療初期は十分な観察と速やかな対処ができるよう入院環境で医師の管理下にて投与を行うこと。 1.3 肺障害 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤との因果関係が否定できない急性肺障害、間質性肺炎による死亡例が報告されている。また、肺障害の副作用は海外よりも高い頻度で発現する可能性がある。 本剤の投与に際しては息切れ、咳、発熱又は感冒様症状などの臨床症状の十分な観察と、場合により動脈血酸素飽和度の測定を実施する必要がある。また、早期発見には患者自身の症状観察が重要な情報となるため、患者には、上記の息切れ、咳、発熱、感冒様症状があらわれた場合には、速やかに担当の医師へ相談するよう指導すること。本剤投与中に呼吸器症状等が認められた場合には、直ちに本剤投与中止を検討し、可及的速やかに胸部単純X線撮影、胸部CT(又は高分解能CT)、動脈血ガス分析等を実施すること。重篤な肺障害が疑われた場合には、必ず本剤の投与を中止するとともに、患者の状態を確認し、検査結果と臨床症状等について放射線科医師若しくは呼吸器科医師と相談の上、総合的に判断し、適切な処置を行うこと。
2. 禁忌内容とその理由	2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者 (解説) 本剤の有効成分であるボルテゾミブ、あるいは添加物であるマンニトールに対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の再投与により過敏症を起こす可能性があるため投与しないこと。また、ボルテゾミブは体内で代謝されてホウ素が遊離するので、ホウ素に対する過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。
5. 重要な基本的注意とその理由	8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 肺障害があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。[1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1参照] 8.2 心障害による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。[11.1.2参照] 8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照] 8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること。[7.1.1、7.1.2、9.1.3、11.1.3参照] 8.5 国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症(好中球数減少)及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められているため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照] 8.6 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。[7.1.1、7.1.2、11.1.5参照] 8.7 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。[11.1.6参照] 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照] 8.9 低血圧(起立性低血圧を含む)の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。[9.1.4、11.1.8参照] 8.10 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

5. 重要な基本的注意とその理由 (つづき)	8.11 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照] 〈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〉 8.12 本剤を使用する際には、関連文献(「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」等)⁷³⁾を熟読すること。 (解説) 8.1 肺障害 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び個人輸入症例で、肺障害による死亡例が報告されており、国内で高頻度に発現する可能性があるため注意喚起した。[「1. 警告」、「11.1 重大な副作用」の項参照] 8.2 心障害 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する海外臨床試験において、本剤との因果関係が否定されない死亡例が報告されているため、注意喚起した。[「11.1 重大な副作用」の項参照] 8.3 B型肝炎 国内市販後において、本剤との関連が否定できないB型肝炎ウイルス再活性化発現例が集積されたため、注意喚起した。[「11.1 重大な副作用」の項参照] 8.4 末梢神経障害 末梢神経障害は、用量依存性、累積投与量依存性の傾向を示し、症状が遷延することがある。また、重症化すると不可逆的な症状を呈する場合もあるため、早期発見が重要となる。有効な対処方法は、減量又は休薬(投与中止を含む)である。「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を参考に対処すること。 さらに、起立性低血圧やイレウスの発現には、自律神経ニューロパチーの関与の可能性があることから、注意喚起した。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する海外第Ⅲ相試験における末梢神経障害の推定発現率は、約6サイクルに至るまでに50%に達し、6サイクル以降の発現又は増悪の割合はほとんど上昇しなかった。 8.5 好中球減少症、貧血 本剤の投与により骨髄機能が抑制された結果、感染症や出血等の重篤な副作用が発現又は増悪することがある。国内の臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症(好中球数減少)及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められているため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある。なお、必要に応じG-CSF製剤等の投与及び輸血等の措置を行うこと。 8.6 血小板減少症 本剤投与により血小板減少症の発現が認められるため、本剤投与中は、頻回に血球数のモニタリングを実施し、必要に応じ血小板輸血を行うこと。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する海外第Ⅲ相試験において、血小板数は、各サイクルの投与期間中(1～11日目)に減少し、11日目に最低値となるが、その後は、次サイクル開始前までに回復し、明らかな蓄積性は認められなかったと報告されている。再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する海外第Ⅲ相試験においても同様の傾向が認められている。
-----------------------------------	--

5. 重要な基本的注意とその理由 (つづき)	8.7 胃腸障害(悪心、下痢、嘔吐、便秘) 胃腸障害は高頻度に認められる副作用であるが、その大半はGrade 1～2であった。投与中はいずれの時期でも発現する可能性がある。これらの症状は、制吐剤、止痢剤、緩下剤により対応可能である。脱水症状が認められた場合には、水分及び電解質の補給が必要となる。 また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた場合は慎重に観察すること。 8.8 肝機能障害 肝機能障害があらわれた場合は、「7. 用法及び用量に関連する注意」を参考に減量、休薬又は投与中止を考慮すること。 8.9 低血圧 国内外の臨床試験で、低血圧(起立性低血圧を含む)が本剤の投与期間を通じて報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧を発症する可能性がある併用薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察する必要がある。 8.10 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視 本剤の投与により、疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が報告されているため、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要があることから記載した。 8.12 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「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及びリンパ形質細胞リンパ腫)」(https://www.pmda.go.jp/files/000220102.pdf)等)⁷³⁾を熟読すること。
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	(1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者 投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1参照] 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者 本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照] 9.1.3 末梢性ニューロパチーの症状(足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感)や徴候のある患者 本剤の投与期間中に症状が増悪(Grade 3以上を含む)するおそれがある。[8.4、11.1.3参照] 9.1.4 失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者 患者の状態を十分に観察すること。低血圧(起立性低血圧を含む)が投与期間を通じて報告されている。[8.9、11.1.8参照] 9.1.5 経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者 血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。海外臨床試験において、低血糖及び高血糖が報告されている。 (解説) 9.1.1 肺障害[「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照] 9.1.2 B型肝炎、肝機能障害[「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)	9.1.3 末梢神経障害[「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照] 9.1.4 失神、低血圧[「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項参照] 9.1.5 海外臨床試験において、経口血糖降下剤(グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、塩酸メホルミン等)を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。 (2)腎機能障害患者 設定されていない (3)肝機能障害患者 9.3 肝機能障害患者 本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照] (解説) 本剤の主代謝経路は肝臓であるため、肝障害患者では、本剤のクリアランスが低下し副作用が増強する可能性がある。また、中等度以上の肝機能障害のある患者については、「16. 薬物動態」の項参照。 (4)生殖能を有する者 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。 (解説) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験は実施されておらず、本剤の安全性は確立していないことから記載した。 (5)妊婦 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg (0.6mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。 (解説) 動物実験(ラット、ウサギ)における胚・胎児発生毒性試験の結果、催奇形性は認められなかったが、ウサギでは、最高投与量群で吸収胚数及び着床後死亡率の増加ならびに生存胎児数の減少、胎児体重の低下が認められた⁷⁴⁾。 また、母動物に本剤を投与した胎児の血中プロテアソーム活性に低下がみられたことから、本剤は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性が示唆された⁶¹⁾。 以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、リスクについて十分説明し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (6)授乳婦 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
-----------------------------------	---

6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)	(解説) 本剤の乳汁への移行は検討されていないことから、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 (7)小児等 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 (解説) 小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切であると考えられる。 (8)高齢者 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下している。 なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験(039試験)の本剤群においては50歳以下で64%(27/42例)、51～64歳で78%(128/165例)、65歳以上で75%(93/124例)であった。また、海外第Ⅱ相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74%(29/39例)、51～65歳で80%(104/130例)、66歳以上で85%(74/87例)であった。 (解説) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相試験において、65歳以上の高齢者と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかった⁷⁵⁾。 しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下しており、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから記載した。
---------------------------------------	---

7. 相互作用

10. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブがチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。本剤とCYP3A4の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。 ⁷⁶⁾	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン(600mg/日を7日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した。 ⁷⁷⁾	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

(解説)

本剤は肝薬物代謝酵素CYP3A4、2C19及び1A2の基質であるため、これらの酵素で代謝される薬剤を併用した場合に、それらの薬剤の代謝が競合的に阻害される可能性が考えられる。したがって、本剤とCYP3A4の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用の増強又は効果の減弱について注意深く観察する必要がある。

本剤とCYP3A4誘導作用薬(リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ等)との併用は、これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の肝代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下し本剤の効果が減弱する可能性があるため、慎重に投与すること。

●参考:海外臨床試験

<ケトコナゾール>

進行性固形癌患者12例にCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と本剤(1.0mg/m²を週2回静脈内投与)を併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。

<リファンピシン>

多発性骨髄腫又は非ホジキンリンパ腫患者6例にCYP3A4誘導作用を有するリファンピシン(600mg/日を7日間反復経口投与)と本剤(1.3mg/m²を週2回静脈内投与)を併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した。

<デキサメタゾン>

多発性骨髄腫又は非ホジキンリンパ腫患者7例にCYP3A4誘導作用を有するデキサメタゾン(40mg/日を8日間反復経口投与)と本剤(1.3mg/m²を週2回静脈内投与)を併用したとき、ボルテゾミブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

8. 副作用	11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1 重大な副作用 11.1.1 肺障害 間質性肺炎(0.2%、2.5%^{注1)})、急性肺水腫(0.5%、0.4%^{注1)})、胸水(0.1%、1.6%^{注1)})、急性呼吸窮迫症候群(0.1%、頻度不明^{注1)})⁷⁸⁾、⁷⁹⁾があらわれることがある。国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められており⁷⁸⁾、⁷⁹⁾、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラピンの24時間持続点滴(2000mg/m²/日)を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、9.1.1参照] 11.1.2 心障害 うっ血性心不全(1.3%)、心嚢液貯留(0.1%)、心原性ショック(0.1%)、心停止(0.1%)、心肺停止(頻度不明)があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されている。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等(急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫)の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[8.2参照] 11.1.3 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー(28.2%)、神経障害性疼痛(14.8%)、錯感覚(8.6%)、末梢性ニューロパチー(8.1%)、感覚減退(3.6%)、末梢性運動ニューロパチー(2.3%)、灼熱感(0.4%)⁷⁸⁾があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されている。本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。[7.1.1、7.1.2、8.4、9.1.3参照] 11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー(頻度不明)
--------	--

8. 副作用(つづき)

11.1.5 骨髄抑制

血小板減少(39.0%)、好中球減少(34.8%)、貧血(21.9%)、白血球減少(17.9%)、リンパ球減少(10.9%)、発熱性好中球減少症(2.8%)、汎血球減少(0.1%)があらわれることがある。骨髄機能が抑制された結果、感染症(敗血症性ショック等)や出血等の重篤な副作用が発現することがある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血(Grade 3以上)の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[8.5、8.6参照]

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における
投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の 血小板数 ^{注2)}	患者数 (n=331) ^{注3)}	10,000/ μ L未満 の患者数(%)	10,000～25,000/ μ L の患者数(%)
75,000/ μ L以上	309	8 (3%)	36 (12%)
50,000/ μ L以上 75,000/ μ L未満	14	2 (14%)	11 (79%)
10,000/ μ L以上 50,000/ μ L未満	7	1 (14%)	5 (71%)

注2) 投与開始前の血小板数として50,000/ μ L以上を臨床試験の選択基準とした。

注3) 投与開始前のデータが1例で不明

11.1.6 イレウス(0.7%)

食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[8.7参照]

11.1.7 肝機能障害

ASTの増加(0.7%)、ALTの増加(0.7%)、 γ -GTPの増加(0.6%)、ALPの増加(0.5%)及び血中ビリルビンの増加(0.6%)等を伴う肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)があらわれることがある。[8.3、8.8、9.1.2参照]

11.1.8 低血圧

低血圧(3.0%)、起立性低血圧(2.2%)があらわれることがある。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。[8.9、9.1.4参照]

11.1.9 腫瘍崩壊症候群(0.3%)

[8.11参照]

11.1.10 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)

11.1.11 発熱(12.4%)

本剤の投与日から翌日にかけて高頻度にGrade 1～2の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)

痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等があらわれることがある。

8. 副作用(つづき)	11.1.13 進行性多巣性白質脳症(頻度不明) 本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注1) 日本人における発現率(多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスを対象とした国際共同試験(日本人症例のみ)の集計) (解説) 11.1.1 肺障害 多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、間質性肺炎(0.2%、2.5%^{注1)})、急性肺水腫(0.5%、0.4%^{注1)})、胸水(0.1%、1.6%^{注1)})、急性呼吸窮迫症候群(0.1%、頻度不明^{注1)})が認められた。 国内における死亡例を含む重篤な肺障害は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において1例、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において2例、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において21例、計24例が報告され、そのうち肺障害による死亡は6例報告された。 注1) 日本人における発現率(多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスを対象とした国際共同試験(日本人症例のみ)の集計) また、本剤による肺障害と報告された症例について、呼吸器、放射線、循環器、血液、病理の専門医から構成される肺障害第三者評価委員会を開催している。症例の画像評価、臨床経過、臨床検査結果に基づき総合的に検討を行い、ベルケイド®関連肺障害と判定された症例の画像パターン分類を行った結果、過敏性肺炎[HP:Hypersensitivity pneumonia(過敏性反応)、HR:Hypersensitivity reaction)]型が最も多く、重篤な肺障害である、びまん性肺胞障害(DAD:Diffuse Alveolar Damage)型も報告されていた。ベルケイド®関連肺障害の特徴的な所見として、血管透過性亢進(非心原性肺水腫、毛細血管漏出症候群)や低酸素血症が認められている。 急性肺障害・間質性肺炎が疑われる症状(息切れ、咳嗽など)又は検査における異常所見(SpO₂の低下、胸部X線検査の異常所見、胸部CT検査の異常所見など)が認められた場合は、鑑別すべき疾患である感染症、心不全、肺水腫、肺血栓塞栓症、骨髄腫細胞の浸潤等について必要な検査を行い、感染症が疑われる場合は、感染を考慮した薬剤治療を開始すること。薬剤性の肺障害が疑われる場合は、鑑別診断のための検査、感染症を考慮した治療と同時並行でステロイド剤による治療を速やかに開始すること。以下に、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において報告された肺障害の症例を示す。
--------------------	---

8. 副作用(つづき)

【再発又は難治性の多発性骨髄腫】

事象名	性別年齢	多発性骨髄腫タイプ	病歴	前治療歴 移植:(T) 化学療法:(C) 放射線療法:(R)	投与状況	経過及び処置	転帰
間質性肺炎	女性 60歳代	IgG	既往歴: 手根管症候群 合併症: 疼痛(下肢)、頭痛、皮膚そう痒症、貧血、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、疲労、悪心、めまい、咳嗽	T:なし C:あり ・L-PAM+PSL (MP療法) ・Thal+DEX ・PSL R:なし	サイクル1 (1,5,8,11日目) サイクル2 (1,4,8日目) ベルケイト® 1.3mg/m ²	投与開始前: 胸部X線異常なし。 CTレポートでは肺野に異常なし(後日、IP発症後の検討では、肺底部背側に僅かな間質影を認めた)。発熱、咳嗽なし。 C1D1～C1D21: サイクル1は、発熱以外問題なく経過。 C2D4: 外来にて本剤6回目投与。食欲低下あるも咳嗽なし。 C2D8: C2D4からC2D6まで38℃の発熱あり、咳嗽あり、喀痰なし。受診時には、胸部X線正常、呼吸音正常のため、予定通り7回目の投与実施、帰宅。 C2D10(発現日): 重度の低酸素血症を発現し、緊急入院。両側の急性肺炎と診断。抗生剤、ST合剤、ステロイドパルス療法実施。O ₂ : 7L投与。 発現後D1: BAL(気管支肺胞洗浄)実施するも、病原体同定されず。血液検査でもβ-Dグルカン、CMV(サイトメガロウイルス)抗原血症、influenzaは陰性。尿中レジオネラも陰性。 発現後D2～D4: 胸部X線さらに増悪、人工呼吸管理。 発現後D7: 2回目のパルス療法施行。その後、改善、増悪を繰り返し、気胸、肺炎、敗血症、腎障害を併発し、発現後D86に死亡。病理解剖の結果、びまん性肺胞障害(Diffuse Alveolar Damage: DAD)とそれに続く器質化肺炎の所見を確認。	発現日より86日後、死亡
併用薬(有害事象発現以前): アレンドロン酸ナトリウム水和物、ファモチジン、レバミピド、アルファカルシドール、ロキソプロフェンナトリウム							

C: サイクル、D: 日

L-PAM: メルファラン、PSL: プレドニゾロン、Thal: サリドマイド、DEX: デキサメタゾン

【未治療の多発性骨髄腫】

事象名	性別年齢	多発性骨髄腫タイプ	病歴	前治療歴 移植:(T) 化学療法:(C) 放射線療法:(R)	投与状況	経過及び処置	転帰
低酸素血症	男性 70歳代	IgG	既往歴: H.ピロリ感染 合併症: 頭痛、不眠、倦怠感、高血圧、労作性呼吸困難(Grade 1)、しびれ感	T:なし C:なし R:なし	サイクル1 (1,4,8,11,22,25日目) ベルケイト® 1.3mg/m ²	C1D1: 本剤投与開始。SpO ₂ : 98%。 C1D3: SpO ₂ : 94%、咳なし、呼吸音正常、発熱なし。 C1D23: 発熱38.0℃、同日回復、アセトアミノフェン投与。CRP: 1.1。 C1D25: ボルテゾミブ投与。 C1D26(発現日): 低酸素血症(Grade 1)発現。SpO ₂ : 93%、PaO ₂ : 57mmHg。対処治療なし。胸部X線/胸部CT正常。発熱38.6℃。 発現後D1: 低酸素血症回復。SpO ₂ : 97%、CRP: 1.4。 発現後D31: サイクル2開始。 ＜第三者評価委員会＞ 過敏性肺臓炎型 ・症状発現時には所見なく、症状改善後、両肺底部に淡いすりガラス様陰影を認める。 ・薬剤性間質性肺炎の所見として矛盾しない。 ・感染は否定的。 ・画像上は、HP(過敏性肺臓炎、Hypersensitivity pneumonitis)パターン。	発現翌日、低酸素血症回復。以後、サイクル7(最終サイクル)まで低酸素血症は発現せず。
併用薬(有害事象発現以前): メルファラン9.0mg/m ² 、プレドニゾン60mg/m ²							

C: サイクル、D: 日

8. 副作用(つづき)

11.1.2 心障害

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、うっ血性心不全(1.3%)、心嚢液貯留(0.1%)、心原性ショック(0.1%)、心停止(0.1%)、心肺停止(頻度不明)が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する海外臨床試験において、Grade 4の心障害として、うっ血性心不全、心筋梗塞、トルサード ポアン、心原性ショック、心停止が認められた。患者の状態を観察し、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

以下に症例を示す。

【海外症例】

事象名	性別 年齢	多発性 骨髄腫 タイプ	病歴	前治療歴 移植:(T) 化学療法:(C) 放射線療法:(R)	投与状況	発現日	転帰
うっ血性心不全	男性 60歳代	IgG	便秘、骨減少症、慢性咳嗽、鼻出血、悪液質、COPD、飢餓衰弱、貧血、好中球減少症、血小板減少症	T:SCT C:・L-PAM+PSL(MP) ・High dose DEX ・L-PAM+PSL(MP) ・L-PAM+CPM ・Thal R:あり	サイクル1 (1,4,8,11日目) サイクル2 (1,4,8日目) サイクル3 (1,4,7日目) サイクル4 (1,4日目) サイクル5 (1,4,8,11日目) サイクル6 (1,4,8,11日目) サイクル7 (1,12日目) サイクル8 (1,4,8,11日目)	サイクル7 4日目	回復
併用薬: hydrocodone、ゾルピデム、クラリスロマイシン、抗生剤(不明)、アセチルサリチル酸、レボチロキシン、ジルチアゼム、エナラプリル、赤血球輸血、dolasetron、アセトアミノフェン、カルベジローール、クロピドグレル、エリスロポエチン、カリウム、フロセミド、硝酸イソソルビド、フルバスタチン							
うっ血性心不全 心停止	女性 70歳代	IgG	II型糖尿病、高血圧症、高尿酸血症、貧血、好中球減少症、血小板減少症、両足部浮腫、心肥大、TURTUOUS AORTA	T:なし C:・L-PAM+PSL(MP) ・PSL R:なし	サイクル1 (1日目) サイクル2 (4,12日目) サイクル3 (1日目)	最終投与後 5日目 最終投与後 7日目	死亡
併用薬: ジフェンヒドラミン、アロプリノール、アセトアミノフェン、フロセミド、ブレドニゾロン、リシノプリル、アセチルサリチル酸、ロベラミド、G-CSF、赤血球輸血、ガチフロキサシン、血小板輸血、ナイスタチン、ピサコジル、セファレキシン、O ₂							
うっ血性心不全	男性 70歳代	IgG	肺炎、呼吸不全、心ブロック、高血圧症、四肢浮腫、大動脈瘤、僧帽弁逆流、心房細動、心膜炎、心嚢液貯留、骨髄炎(胸骨)、前立腺肥大(良性)、人工股関節全置換、変形性骨関節炎、ニューロパチー、肺塞栓、右下部深部静脈血栓症	T:なし C:・VCR+DOX+DEX(VAD) ・Thal R:なし	サイクル1 (1,4,8,11日目) サイクル2 (1,4,7,11日目) サイクル3 (1,4,8,11日目) サイクル4 (1,4,8,11日目) サイクル5 (1,4,8日目) サイクル6 (1,5,8,11日目) サイクル7 (1,4,8,11日目)	サイクル7 12日目	死亡
併用薬: アミオダロン、エリスロポエチン、citalopram、カリウム、カルシウム、センナ、hydromorphone、ファモチジン、アスコルビン酸、トコフェロール、トラセミド、ワルファリン、フェンタニル、タムスロシン、プロクロルペラジン、フロセミド、アセトアミノフェン、シプロフロキサシン、バンコマイシン、モルヒネ、ヘパリン、レボフロキサシン、ブレドロロン酸、metolazone、ジフェンヒドラミン、シアノコバラミン、セフロキシム、グアイフェネシン、パミドロン酸、megestrol							

SCT:幹細胞移植、CPM:シクロホスファミド水和物、VCR:ビンクリスチン、DOX:ドキシソルビシン

8. 副作用(つづき)

事象名	性別 年齢	多発性 骨髄腫 タイプ	病歴	前治療歴 移植:(T) 化学療法:(C) 放射線療法:(R)	投与状況	発現日	転帰
心筋梗塞	女性 60歳代	IgG	疲労、副鼻腔炎、肺炎、肺水腫、呼吸困難、胸水、深部静脈血栓症、心不全、高血圧症、徐脈、胃食道逆流性疾患、S字結腸憩室炎、外痔核、消化管出血、便秘、背部痛、頭痛、貧血、不安	T:なし C:・VCR+DOX+DEX (VAD) ・DEX ・Thal+DEX R:なし	サイクル1 (1,4,8,11日目) サイクル2 (1,4,7,10日目) サイクル3 (1,4,8,11日目) サイクル4 (1,4,8,11日目) サイクル5 (1,4,8,11日目) サイクル6 (1,5,8,11日目) サイクル7 (1,4,8,12日目) サイクル8 (1,4,8,11日目)	サイクル8 15日目	回復
併用薬: ゾレドロン酸、ST合剤、ワルファリン、イプラトロビウム/サルブタモール、エリスロポエチン、グラニセトロン、セチリジン、ピサコジル、センナ、クロナゼパム、アセトアミノフェン、アジスロマイシン、フロセミド、カリウム、oxycocet、セレブレックス、rofecoxib、dronabinol、esomeprazole、ヘパリン、アセチルサリチル酸、プラバスタチン、フェンタニル、ミダゾラム							
トルサード ポアン	女性 60歳代	軽鎖	食道炎、食欲不振、悪心、嘔吐、腎機能不全、ニューロパチー、II型糖尿病、貧血、血小板減少症	T:なし C:・VCR+DOX+DEX (VAD) ・L-PAM ・Thal ・Thal R:なし	サイクル1 (1,4,8,11日目) サイクル2 (1,4,8,11日目) サイクル3 (1,4,8,11日目) サイクル4 (1,4,8,11日目) サイクル5 (1,4,8,11日目) サイクル6 (1,5,9,12日目)	サイクル1 3日目	回復
併用薬: ロラゼパム、ソタロール、レボチロキシシン、citalopram、エリスロポエチン、トロピセトロン、pantoprazole、アセトアミノフェン、ヘパリン、fleet enema、ラニチジン、alozapride、イソプロテレノール、アルプラゾラム、アシクロビル、硫酸マグネシウム、syngel、フロセミド、アンピシリン、臭化ブチルスコポラミン、nulytely、colopeg、coloxyl with danthron、クロラゼパム、ピコスルファートナトリウム、アムロジピン、プラゼパム、セチリジン、カリウム、アモキシシリン、ラクトース、ドンペリドン、シプロフロキサシン、ゾレドロン酸、ロベラミド、otilonium、トランズドン、オランザピン、人工涙液、ヒアルロン酸、attapulgit、オメプラゾール							
心原性 ショック	女性 50歳代	IgG	アレルギー性紅皮症、高血圧症、便秘、骨痛、ニューロパチー、高コレステロール血症、閉経、貧血、血小板減少症、不安	T:なし C:・VCR+DOX+DEX (VAD) ・CPM ・L-PAM ・Thal ・CPM ・Thal ・CPM+DEX R:なし	サイクル1 (1,4,8,11日目) サイクル2 (1,4,8,11日目) サイクル3 (1,4,8日目)	サイクル3 9日目	死亡
併用薬: モルヒネ、トラマドール、dexchlorpheniramine、マクロゴール、アルプラゾラム、ゾレドロン酸、ガバペンチン、オフロキサシン、アセトアミノフェン、ヘパリン、ラクツロース、クロナゼパム、フロナゼパム、フェンタニル、ミダゾラム、スフェンタニル、プロポフォール、ヒドロキシジン、セファゾリン、メチルプレドニゾン、ラニチジン、アシクロビル、エコナゾール、フルコナゾール、シプロフロキサシン、エリスロポエチン、バンコマイシン、アミカシン、イミペネム/シラスタチン、グラニセトロン、トラネキサム酸、ポリコナゾール、スクラルファート、テルブタリン、イプラトロビウム、インスリン、ドパミン、フルドコルチゾン、サルブタモール、ドパミン、アミオダロン、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、カリウム、ramipril、フロセミド、レボメプロマジン、ロラゼパム、メロニダゾール、モルヒネ、クロニジン、esomeprazole、acetorphan、ノルエビネフリン、cisatracurium							
心停止	男性 70歳代	IgG	高血圧性腎症、甲状腺機能低下症、慢性腎不全、背部痛、顕微鏡的血尿	T:Auto BMT C:・VCR+DOX+DEX (VAD) ・CPM+L-PAM ・Thal+DEX ・CPM R:なし	サイクル1 (1,5,8,11日目) サイクル2 (1,4,8,11日目) サイクル3 (1,5,8,12日目) サイクル4 (1日目)	最終投与後 16日目	死亡
併用薬: ST合剤、レボフロキサシン、ヒドロクロチアジド、モルヒネ、ビソプロロール、ニカルジピン、metamizole、エリスロポエチン、パミドロン酸、ゾレドロン酸、フロセミド、ロキシスロマイシン、イプラトロビウム、サルブタモール、O ₂							

Auto BMT: 自家骨髄移植

8. 副作用(つづき)

11.1.3 末梢神経障害

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、末梢性感覚ニューロパチー(28.2%)、神経障害性疼痛(14.8%)、錯感覚(8.6%)、末梢性ニューロパチー(8.1%)、感覚減退(3.6%)、末梢性運動ニューロパチー(2.3%)、灼熱感(0.4%)が認められた。

海外臨床試験では、末梢神経障害が36%(120/331例)～47%(159/340例)に認められた。海外臨床試験(APEX試験)で発現したGrade3以上又は投与中止を要した末梢神経ニューロパチーを追跡調査した結果、73%の患者で消失あるいは改善を認めた。

多発性骨髄腫：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外臨床試験における末梢神経障害の発現状況 (末梢性運動/感覚性ニューロパチー及び感覚減退を含む)

		全体 n (%)	関連あり n (%)	Grade 3以上 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
再発又は難治性の多発性骨髄腫	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JPN-101試験) (n=34)	16(47)	16(47)	1(3)	0	0
	海外第Ⅲ相試験(APEX試験) (n=331)	120(36)	115(35)	26(8)	4(1)	27(8)
未治療の多発性骨髄腫	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JPN-102試験) (n=99)	65(66)	65(66)	10(10)	1(1)	15(15)
	海外第Ⅲ相試験(VISTA試験) (n=340)	159(47)	155(46)	45(13)	4(1)	41(12)

マンツル細胞リンパ腫：国際共同第Ⅲ相試験における末梢神経障害の有害事象発現状況

VcR-CAP群(n=240)				
全体 n (%)	関連あり n (%)	Grade 3以上 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
73 (30.4)	71 (29.6)	18 (7.5)	2 (0.8)	4 (1.7)

■末梢神経障害の発現状況

多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、製造販売後調査(特定使用成績調査)及びマンツル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における末梢神経障害の発現頻度を以下に示す。

末梢神経障害の事象別副作用発現状況

	JPN-101試験 (n=34)		JPN-102試験 (n=99)		特定使用成績調査 (多発性骨髄腫) (n=1,010)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (n=240)	
	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	重篤な 副作用	全体	Grade 3 以上	全Grade
灼熱感	0	1 (2.9)	0	1 (1.0)	0	4 (0.4)	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (2.9)	11 (32.4)	0	0	10 (1.0)	198 (19.6)	3 (1.3)	14 (5.8)
神経痛	0	4 (11.8)	0	0	2 (0.2)	13 (1.3)	9 (3.8)	25 (10.4)
末梢性ニューロパチー	0	0	7 (7.1)	51 (51.5)	22 (2.2)	166 (16.4)	4 (1.7)	18 (7.5)
錯感覚	0	1 (2.9)	0	2 (2.0)	0	3 (0.3)	2 (0.8)	13 (5.4)
末梢性感覚 ニューロパチー	0	7 (20.6)	3 (3.0)	15 (15.2)	0	9 (0.9)	11 (4.6)	52 (21.7)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.1)	4 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
末梢性感覚運動 ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.3)
末梢神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
自律神経ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.3)

8. 副作用(つづき)

	JPN-101試験 (n=34)		JPN-102試験 (n=99)		特定使用成績調査 (多発性骨髄腫) (n=1,010)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (n=240)	
	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	重篤な 副作用	全体	Grade 3 以上	全Grade
筋萎縮	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0
筋力低下	0	3 (8.8)	0	0	5 (0.5)	7 (0.7)	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.2)	0	0
対麻痺	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	4 (11.8)	1 (1.0)	8 (8.1)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	5 (2.1)
第7脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

MedDRA ver16.0

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー(頻度不明)

国内及び海外において、市販後にギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチーが報告されている。筋力低下、しびれ感などの異常感覚、運動障害、感覚障害、自律神経障害等があらわれることがあるので、ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチーが疑われる場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 骨髄抑制

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、血小板減少(39.0%)、好中球減少(34.8%)、貧血(21.9%)、白血球減少(17.9%)、リンパ球減少(10.9%)、発熱性好中球減少症(2.8%)、汎血球減少(0.1%)が認められた。

本剤との関連性を否定できないと判断されたGrade 1以上の骨髄抑制(貧血、白血球数減少、白血球減少症、好中球数減少、好中球減少症、血小板数減少、血小板減少症)発現例について、各検査値の最低値及び最低値までの日数は下表のとおりである。いずれも最低値までの日数の中央値は1サイクルの投与期間(21日)を超えていた。本剤投与期間中は頻回に血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。

骨髄抑制発現例での最低値及び最低値までの日数 (JPN-101試験、n=34)

項 目	発現 例数	ベースライン値		最低値		最低値までの日数(日)*	
		平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)
ヘモグロビン (g/dL)	25	10.65 (1.76)	10.1 (8.1, 14.8)	8.73 (1.69)	9.1 (6.2, 13)	44.8 (36)	32 (2, 158)
白血球数 (/mm ³)	31	3985.8 (1339.4)	3500 (2300, 7300)	2235.2 (764.2)	2100 (1000, 4100)	31.4 (25)	29 (3, 99)
好中球数 (/mm ³)	31	2239.7 (881.9)	2006 (1118, 4088)	904.8 (447.3)	864 (378, 1886)	36.3 (32.4)	29 (4, 123)
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	28	18.26 (5.83)	16.9 (11.2, 38.1)	6.11 (3.33)	5.4 (1.1, 12.5)	44.7 (25.7)	36.5 (13, 155)

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出

骨髄抑制発現例での最低値及び最低値までの日数 (JPN-102試験、n=87)

項 目	発現 例数	ベースライン値		最低値		最低値までの日数(日)*	
		平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)	平均値 (SD)	中央値 (最小値, 最大値)
ヘモグロビン (g/dL)	58	10.12 (1.549)	10.25 (8.0, 14.6)	8.16 (1.122)	7.90 (6.5, 11.1)	63.8 (89.20)	24.0 (2, 412)
白血球数 (/mm ³)	85	4988 (2317.6)	4500 (1800, 17700)	1576 (602.2)	1500 (500, 3100)	58.0 (79.45)	27.0 (6, 408)
好中球数 (/mm ³)	84	2777 (1640.2)	2405 (1000, 13980)	728 (378.4)	664 (140, 1920)	71.0 (79.84)	29.0 (6, 379)
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	86	19.14 (6.599)	18.3 (8.4, 48.8)	4.64 (2.650)	4.5 (0.6, 13.3)	71.9 (90.63)	32.0 (6, 398)

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出

8. 副作用(つづき)

11.1.6 イレウス

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、0.7%に認められた。

発現機序は不明だが、自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。

[「8. 重要な基本的注意」の項参照]

イレウスが発現した際の一般的な保存的治療として、薬剤の投与を中止し、絶飲、絶食、補液、下剤の投与、消化管運動改善薬(パントテン酸製剤、プロスタグランジンF2α製剤、ワゴスチグミン)の投与、胃管挿入を行う。

以下に、代表的な症例を示す。

性別 年齢	原疾患 (合併症) 既往歴	発現日	臨床経過	転帰
男性 60歳代	再発又は難治性の多発性骨髄腫 (感覚鈍麻) (便秘) (腎機能障害) (不眠症)	本剤投与 27日後	本剤1サイクル目投与開始:本剤(1.3mg/m ²)投与開始。 本剤1サイクル目投与終了:本剤投与終了。 本剤2サイクル目投与開始:本剤(1.3mg/m ²)投与開始。 本剤2サイクル目2回目投与2日後:腹満感、排便・排ガスなし。 本剤2サイクル目2回目投与3日後:麻痺性イレウス発現。腹部X線にて鏡面形成像(+)。 発現翌日:補液、禁食を行った。パンテチン200mg/日、ジノプロスト1mg/日投与開始。 発現2日後:排ガスあり。 発現4日後:排便あり。麻痺性イレウス回復。 発現7日後:食事再開。パンテチン、ジノプロスト投与中止。 発現22日後:本剤3サイクル目(1.0mg/m ²)再開。以後、再発はなし。	発現 4日後 回復
併用薬:ジジオクチルソジウムスルホサクシネート・カサンスラノール、プロチゾラム				
女性 50歳代	再発又は難治性の多発性骨髄腫 (便秘) (腎機能障害) (胃潰瘍)	本剤投与 35日後	本剤1サイクル目投与開始:デキサメタゾン20mg/日併用下、本剤(1.3mg/m ²)投与開始。 本剤1サイクル目投与終了:本剤投与終了。 本剤2サイクル目投与開始:デキサメタゾン20mg/日併用下、本剤(1.3mg/m ²)投与開始。 本剤2サイクル目投与終了:本剤投与終了。 本剤2サイクル目終了4日後:便秘傾向が続いたため、腹部X線を施行したところ、小腸ガスを認め、麻痺性イレウスと診断。絶食、輸液、塩酸セフォチアム1G/日投与開始。 発現6日後:麻痺性イレウス回復。	発現 6日後 回復
併用薬:クエン酸モサプリド、ポリカルボフィルカルシウム、メチル硫酸アメリニウム、テブレノン、オメプラール、アスピリン、大建中湯				

11.1.7 肝機能障害

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、ASTの増加(0.7%)、ALTの増加(0.7%)、γ-GTPの増加(0.6%)、ALPの増加(0.5%)及び血中ビリルビンの増加(0.6%)が認められた。

これらを伴う肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化を含む)があらわれることがあるので、投与中は定期的に検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与中止を考慮するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.8 低血圧

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、低血圧(3.0%)、起立性低血圧(2.2%)が認められた。

活動性めまい、失神、起立性低血圧が投与期間を通じて報告されている。降圧剤の用量調節、水分補給、合成鉱質コルチコイド剤の投与など適切な処置を行うこと。また、失神の既往を有する患者、低血圧を伴うことが知られている薬剤を投与中の患者、脱水症状のある患者に本剤を投与する場合には、注意すること。

8. 副作用(つづき)

11.1.9 腫瘍崩壊症候群

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、0.3%に認められた。

抗悪性腫瘍剤投与後に、急速に腫瘍細胞が崩壊し、大量の核酸等が血中に放出され、高リン酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症を呈し、致命的な電解質異常及び尿酸やリン酸カルシウムの析出による重篤な腎不全が生じる。

多くは1サイクル目に発現しているが、2サイクル目以降に発現した症例も認められている。リスクが高い患者は、注意深く臨床症状、血清電解質、LDH、腎機能検査値等をモニタリングし、適切な予防措置[高尿酸血症治療剤(ラスブリカーゼ、アロプリノール等)の投与及び十分な水分補給等]を実施すること。

11.1.10 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)

海外において、市販後に皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死症が報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 発熱

多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験において、12.4%に認められた。

投与初期(サイクル1～2)の投与当日から翌日に感冒症状を伴わない38℃前後の発熱(薬剤熱:平均38.2℃、最高39.8℃)が高頻度(29.5%、155/525例)に報告されている(特定使用成績調査中間集計)。軽度の場合は、無処置又は解熱剤により解熱可能である。解熱剤により解熱不能な場合はステロイド剤の投与を検討すること。外来にて本剤を投与する場合は、帰宅後に高体温が発現する可能性があるため、患者に説明し、対処方法を指導すること。

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群

国内及び海外において、市販後に可逆性後白質脳症症候群が報告されている。痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

以下に、代表的な症例を示す。

性別 年齢	原疾患 (合併症)	発現日	臨床経過 (下線部:発現日)	転帰
女性 70歳代	再発又は難治性の多発性骨髄腫	本剤投与11日後	本剤1サイクル目投与開始:デキサメタゾン8mg併用下、本剤(1.3mg/m ²)投与開始。 本剤1サイクル目投与10日後:本剤投与終了。 本剤1サイクル終了翌日:軽度の失見当識が出現し、急速に進行。 頭部CT上脳出血なし。 <u>発現翌日</u> :意識レベル JCSⅢ-100。頭部MRIにて、白質脳症と診断。 発現14日後:意識は清明となり、会話も可能となったものの、両側下肢の麻痺、両側上肢の不全麻痺が残存。 発現62日後:頭部MRIにて、白質脳症回復と判断。	発現62日後回復
併用薬:デキサメタゾン、オキシコドン塩酸塩、エトドラク製剤、クロチアゼパム、スルピリド、スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤、プロチゾラム製剤、ラニチジン塩酸塩、センソノド、赤血球輸血、セフェビム塩酸塩、ミカファンギンナトリウム、ニカルジピン塩酸塩、セフォゾプララン塩酸塩、アシクロビル				

11.1.13 進行性多巣性白質脳症

海外において、本剤との関連が否定できない、進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されている。PMLがあらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8. 副作用(つづき)

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	帯状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、鼻咽頭炎、敗血症、口腔カンジダ症、麦粒腫、感染性腸炎、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎
血液			出血、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝・栄養	食欲不振		体重減少、脱水、高血糖、高尿酸血症、低アルブミン血症、低血糖症、高アマラーゼ血症	高コレステロール血症
電解質			低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	高ナトリウム血症
精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、うつ病、失神、味覚異常、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾眠、体位性めまい	嗅覚錯誤
眼			霧視、結膜炎、眼瞼炎、眼部腫脹、ドライアイ、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎、視力障害
循環器			高血圧、心房細動、動悸、頻脈、期外収縮、不整脈、心房粗動、徐脈	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻漏、肺高血圧症	喀血、上気道の炎症、咽喉不快感、無気肺、胸膜炎、気胸
消化器	下痢、悪心、便秘、嘔吐	腹痛	消化不良、口内炎、腹部膨満、胃炎、鼓腸、胃腸出血、歯肉炎、嚥下障害、胃食道逆流、腸炎、過敏性腸症候群、歯周炎、レッチング、舌潰瘍、おくび、齲歯	口唇炎、耳下腺腫大
肝臓			肝機能異常	肝障害
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、蕁麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、薬疹、紅色汗疹、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群)、丘疹、水疱性皮膚炎
筋骨格		筋骨格痛	筋痙縮、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎	
腎臓・泌尿器			腎機能障害、排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、尿中血陽性	蛋白尿、 β_2 ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症	浮腫	悪寒、疼痛、倦怠感、口渇、胸痛、顔面浮腫	
その他			注射部位反応、静脈炎、潮紅、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、 PO_2 低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少	LDH増加、CRP増加、腫瘍熱、 PO_2 上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩増加

8. 副作用(つづき)

◆副作用頻度一覧表等

<臨床試験:副作用発現頻度一覧>

*1 各併用療法のいずれかの薬剤と関連性がある副作用を集計。

*2 本剤と関連性がある副作用を集計。

試験名	M34101-039 試験*1 再発又は 難治性の 多発性骨髄腫 (海外第Ⅲ相 試験)	MMY3002 試験*1 未治療の 多発性骨髄腫 (海外第Ⅲ相 試験)	MMY3021 試験*1 前治療歴 のある 多発性骨髄腫 (海外第Ⅲ相 試験)	LYM3002 試験*1 マンデル細胞 リンパ腫 (国際共同 第Ⅲ相試験)	MMY3007 試験*2 未治療の 多発性骨髄腫 (国際共同 第Ⅲ相試験)	AMY3001 試験 未治療の 全身性AL アミロイドーシス (国際共同 第Ⅲ相試験)	合計
調査症例数	331	340	221	240	333	193	1658
副作用等発現症例数	324	331	191	227	250	156	1479
副作用等発現件数	2693	2813	929	1460	865	590	9350
副作用等発現症例率(%)	97.89	97.35	86.43	94.58	75.08	80.83	89.20

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
血液およびリンパ系障害	167(50.45)	264(77.65)	100(45.25)	210(87.50)	175(52.55)	54(27.98)	970(58.50)
貧血	63(19.03)	109(32.06)	45(20.36)	86(35.83)	39(11.71)	21(10.88)	363(21.89)
凝血異常	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
好酸球増加症	—	—	1(0.45)	1(0.42)	—	—	2(0.12)
発熱性好中球減少症	—	8(2.35)	—	36(15.00)	3(0.90)	—	47(2.83)
顆粒球減少症	1(0.30)	6(1.76)	—	—	—	—	7(0.42)
白血球増加症	—	1(0.29)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	3(0.18)
白血球減少症	22(6.65)	108(31.76)	41(18.55)	100(41.67)	21(6.31)	5(2.59)	297(17.91)
リンパ節症	1(0.30)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
リンパ球減少症	13(3.93)	78(22.94)	1(0.45)	48(20.00)	18(5.41)	22(11.40)	180(10.86)
単球増加症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
好中球減少症	58(17.52)	160(47.06)	54(24.43)	190(79.17)	104(31.23)	7(3.63)	573(34.56)
好中球増加症	—	—	2(0.90)	—	—	—	2(0.12)
汎血球減少症	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
血小板減少症	109(32.93)	164(48.24)	69(31.22)	163(67.92)	115(34.53)	26(13.47)	646(38.96)
血小板減少性紫斑病	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
血小板増加症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
血液毒性	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
血液障害	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
出血性素因	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
骨髓機能不全	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
心臓障害	23(6.95)	21(6.18)	8(3.62)	13(5.42)	4(1.20)	8(4.15)	77(4.64)
急性心筋梗塞	—	1(0.29)	—	—	1(0.30)	—	2(0.12)
狭心症	1(0.30)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	3(0.18)
不安定狭心症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
不整脈	1(0.30)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
上室性不整脈	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
心房細動	3(0.91)	5(1.47)	1(0.45)	3(1.25)	2(0.60)	1(0.52)	15(0.90)
心房粗動	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
徐脈	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
心停止	1(0.30)	—	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)
心臓性喘息	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
心不全	2(0.60)	2(0.59)	—	2(0.83)	1(0.30)	2(1.04)	9(0.54)
うつ血性心不全	3(0.91)	3(0.88)	—	—	—	—	6(0.36)
心原性ショック	1(0.30)	—	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)
心筋症	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)

8. 副作用(つづき)

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
期外収縮	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
心筋虚血	—	—	—	2(0.83)	—	—	2(0.12)
動悸	4(1.21)	5(1.47)	—	—	—	—	9(0.54)
心嚢液貯留	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
洞停止	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
洞性徐脈	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
洞性頻脈	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
上室性期外収縮	—	1(0.29)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	3(0.18)
上室性頻脈	1(0.30)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	3(0.18)
頻脈	4(1.21)	2(0.59)	—	—	—	—	6(0.36)
トルサード ド ポアント	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
心室性期外収縮	—	—	—	2(0.83)	—	—	2(0.12)
心室性頻脈	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
左室機能不全	—	2(0.59)	1(0.45)	2(0.83)	—	1(0.52)	6(0.36)
冠動脈不全	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
心細動	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
魚鱗癬	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
耳および迷路障害	10(3.02)	17(5.00)	2(0.90)	7(2.92)	—	4(2.07)	40(2.41)
難聴	—	2(0.59)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
耳出血	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
耳管機能障害	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
耳鳴	3(0.91)	1(0.29)	—	2(0.83)	—	3(1.55)	9(0.54)
回転性めまい	6(1.81)	13(3.82)	1(0.45)	2(0.83)	—	2(1.04)	24(1.45)
聴力低下	1(0.30)	—	—	2(0.83)	—	—	3(0.18)
耳異常感覚	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
急性前庭症候群	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
内分泌障害	2(0.60)	6(1.76)	1(0.45)	—	—	—	9(0.54)
副腎機能不全	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
クッシング症候群	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
クッシング様症状	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
甲状腺機能亢進症	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
下垂体機能低下症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
ステロイド離脱症候群	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
抗利尿ホルモン不適合分泌	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
眼障害	24(7.25)	26(7.65)	7(3.17)	3(1.25)	2(0.60)	9(4.66)	71(4.28)
眼精疲労	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
眼瞼炎	1(0.30)	3(0.88)	1(0.45)	—	1(0.30)	6(3.11)	12(0.72)
霰粒腫	—	—	1(0.45)	—	—	1(0.52)	2(0.12)
結膜出血	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	3(0.18)
角膜病変	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
ドライアイ	3(0.91)	4(1.18)	—	—	—	—	7(0.42)
眼脂	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
眼の障害	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
眼出血	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
眼刺激	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	3(0.18)
眼痛	7(2.11)	1(0.29)	—	—	—	—	8(0.48)
眼部腫脹	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
眼瞼浮腫	—	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)
流涙増加	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
眼充血	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
	眼窩周囲浮腫	5(1.51)	1(0.29)	—	—	—	—	6(0.36)
	光視症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	網膜症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	眼瞼腫脹	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	霧視	6(1.81)	8(2.35)	1(0.45)	1(0.42)	1(0.30)	1(0.52)	18(1.09)
	視力低下	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
	視力障害	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
	硝子体出血	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	眼そう痒症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	眼瞼刺激	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	胃腸障害	264(79.76)	225(66.18)	77(34.84)	106(44.17)	80(24.02)	74(38.34)	826(49.82)
	腹部不快感	4(1.21)	6(1.76)	—	3(1.25)	5(1.50)	1(0.52)	19(1.15)
	腹部膨満	10(3.02)	8(2.35)	—	8(3.33)	3(0.90)	5(2.59)	34(2.05)
	腹痛	35(10.57)	32(9.41)	7(3.17)	4(1.67)	1(0.30)	4(2.07)	83(5.01)
	下腹部痛	1(0.30)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
	上腹部痛	17(5.14)	34(10.00)	6(2.71)	4(1.67)	2(0.60)	3(1.55)	66(3.98)
	腹部圧痛	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	異常便	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	アフタ性潰瘍	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	—	3(0.18)
	腹水	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	バレット食道	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	大腸炎	1(0.30)	—	—	2(0.83)	—	—	3(0.18)
	虚血性大腸炎	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	便秘	99(29.91)	77(22.65)	15(6.79)	41(17.08)	29(8.71)	37(19.17)	298(17.97)
	齲歯	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	下痢	173(52.27)	119(35.00)	49(22.17)	57(23.75)	33(9.91)	34(17.62)	465(28.05)
	口内乾燥	9(2.72)	5(1.47)	1(0.45)	1(0.42)	—	1(0.52)	17(1.03)
	十二指腸潰瘍	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
	消化不良	19(5.74)	23(6.76)	5(2.26)	5(2.08)	7(2.10)	—	59(3.56)
	嚥下障害	2(0.60)	3(0.88)	—	2(0.83)	—	—	7(0.42)
	小腸炎	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
	腸炎	—	—	—	—	2(0.60)	—	2(0.12)
	おくび	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	鼓腸	9(2.72)	6(1.76)	—	1(0.42)	—	1(0.52)	17(1.03)
	胃炎	1(0.30)	12(3.53)	2(0.90)	2(0.83)	—	—	17(1.03)
	胃食道逆流性疾患	2(0.60)	5(1.47)	—	—	—	—	7(0.42)
	胃腸障害	1(0.30)	—	2(0.90)	—	—	—	3(0.18)
	胃腸出血	—	4(1.18)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	6(0.36)
	消化器痛	2(0.60)	2(0.59)	1(0.45)	—	—	—	5(0.30)
	歯肉出血	4(1.21)	2(0.59)	1(0.45)	—	—	—	7(0.42)
	歯肉肥厚	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	歯肉痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	歯肉腫脹	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	舌痛	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	吐血	1(0.30)	2(0.59)	1(0.45)	—	—	—	4(0.24)
	血便排泄	—	1(0.29)	1(0.45)	—	—	1(0.52)	3(0.18)
	痔核	—	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)
	裂孔ヘルニア	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	イレウス	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	麻痺性イレウス	—	5(1.47)	—	—	1(0.30)	—	6(0.36)
	腸閉塞	—	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039	MMY3002	MMY3021	LYM3002	MMY3007	AMY3001	合計
		試験	試験	試験	試験	試験	試験	
	過敏性腸症候群	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	—	3(0.18)
	口唇腫脹	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	口唇潰瘍	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	マロリー・ワイス症候群	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	口腔内出血	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
	口腔内潰瘍形成	3(0.91)	2(0.59)	1(0.45)	3(1.25)	1(0.30)	1(0.52)	11(0.66)
	悪心	172(51.96)	134(39.41)	34(15.38)	44(18.33)	30(9.01)	16(8.29)	430(25.93)
	嚥下痛	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	食道痛	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	食道炎	1(0.30)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
	口腔内痛	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	膵炎	—	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)
	急性膵炎	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	慢性膵炎	—	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)
	歯周病	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	直腸出血	3(0.91)	2(0.59)	—	—	1(0.30)	—	6(0.36)
	レッチング	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	唾液腺痛	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	流涎過多	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	口内炎	7(2.11)	15(4.41)	1(0.45)	11(4.58)	2(0.60)	1(0.52)	37(2.23)
	舌苔	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	舌変色	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	舌潰瘍	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	歯痛	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	嘔吐	96(29.00)	87(25.59)	21(9.50)	21(8.75)	22(6.61)	6(3.11)	253(15.26)
	肛門括約筋無緊張症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	亜イレウス	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	下部消化管出血	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	心窩部不快感	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
	口の感覚鈍麻	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	口の錯感覚	3(0.91)	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	5(0.30)
	胃腸毒性	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	腸出血	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	吐き戻し	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	口腔粘膜紅斑	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	口の感覚消失	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	一般・全身障害および投与部位の状態	218(65.86)	175(51.47)	78(35.29)	93(38.75)	64(19.22)	53(27.46)	681(41.07)
	適用部位紅斑	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	無力症	63(19.03)	54(15.88)	22(9.95)	29(12.08)	9(2.70)	12(6.22)	189(11.40)
	胸部不快感	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
	胸痛	4(1.21)	1(0.29)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	7(0.42)
	悪寒	25(7.55)	14(4.12)	7(3.17)	3(1.25)	—	1(0.52)	50(3.02)
	不快感	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	溢出	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	顔面浮腫	3(0.91)	1(0.29)	—	1(0.42)	1(0.30)	—	6(0.36)
	疲労	131(39.58)	85(25.00)	22(9.95)	42(17.50)	21(6.31)	21(10.88)	322(19.42)
	冷感	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	—	3(0.18)
	熱感	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	歩行障害	1(0.30)	2(0.59)	—	—	—	1(0.52)	4(0.24)
	全身性浮腫	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	高体温症	1(0.30)	1(0.29)	6(2.71)	1(0.42)	2(0.60)	—	11(0.66)

8. 副作用(つづき)

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
インフルエンザ様疾患	10(3.02)	2(0.59)	—	2(0.83)	3(0.90)	—	17(1.03)
注射部位内出血	—	—	—	—	1(0.30)	3(1.55)	4(0.24)
注射部位紅斑	—	—	5(2.26)	—	10(3.00)	14(7.25)	29(1.75)
注射部位漏出	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
注射部位血腫	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
注射部位硬結	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
注射部位疼痛	—	—	2(0.90)	—	1(0.30)	2(1.04)	5(0.30)
注射部位静脈炎	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
注射部位そう痒感	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
注射部位発疹	—	1(0.29)	—	—	2(0.60)	—	3(0.18)
注射部位反応	—	—	1(0.45)	1(0.42)	—	1(0.52)	3(0.18)
倦怠感	11(3.32)	5(1.47)	—	2(0.83)	2(0.60)	1(0.52)	21(1.27)
粘膜乾燥	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
粘膜の炎症	4(1.21)	4(1.18)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	10(0.60)
浮腫	8(2.42)	2(0.59)	—	2(0.83)	—	—	12(0.72)
末梢性浮腫	18(5.44)	29(8.53)	4(1.81)	11(4.58)	12(3.60)	2(1.04)	76(4.58)
疼痛	18(5.44)	2(0.59)	2(0.90)	1(0.42)	—	—	23(1.39)
発熱	66(19.94)	53(15.59)	24(10.86)	32(13.33)	17(5.11)	3(1.55)	195(11.76)
突然死	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
腫脹	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
顔面腫脹	4(1.21)	—	1(0.45)	—	—	—	5(0.30)
潰瘍	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
活動状態低下	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
末梢腫脹	2(0.60)	—	—	—	1(0.30)	—	3(0.18)
限局性浮腫	—	—	1(0.45)	—	—	1(0.52)	2(0.12)
急性期反応	—	3(0.88)	—	1(0.42)	—	—	4(0.24)
全身健康状態悪化	2(0.60)	5(1.47)	—	2(0.83)	—	1(0.52)	10(0.60)
心疾患による浮腫	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
カテーテル留置部位出血	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
注射部位変色	—	—	—	—	—	2(1.04)	2(0.12)
体調不良	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
カテーテル留置部位紅斑	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
注入部位疼痛	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
小結節	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
炎症	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
非心臓性胸痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
滲出液	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
注射部位乾燥	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
肝胆道系障害	—	11(3.24)	9(4.07)	9(3.75)	2(0.60)	3(1.55)	34(2.05)
胆道仙痛	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
胆石症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
胆汁うっ滞	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
肝不全	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
肝機能異常	—	8(2.35)	5(2.26)	8(3.33)	—	—	21(1.27)
慢性活動性肝炎	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
中毒性肝炎	—	—	2(0.90)	—	1(0.30)	—	3(0.18)
肝腫大	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
肝毒性	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
高ビリルビン血症	—	1(0.29)	2(0.90)	2(0.83)	1(0.30)	3(1.55)	9(0.54)
胆嚢ポリープ	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)

8. 副作用(つづき)

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
免疫系障害	2(0.60)	1(0.29)	—	2(0.83)	1(0.30)	1(0.52)	7(0.42)
免疫応答低下	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
薬物過敏症	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
過敏症	1(0.30)	—	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
低γグロブリン血症	—	—	—	—	1(0.30)	1(0.52)	2(0.12)
感染症および寄生虫症	86(25.98)	128(37.65)	43(19.46)	56(23.33)	50(15.02)	45(23.32)	408(24.61)
菌血症	1(0.30)	2(0.59)	—	—	—	—	3(0.18)
気管支炎	7(2.11)	14(4.12)	3(1.36)	5(2.08)	5(1.50)	—	34(2.05)
気管支肺炎アスペルギルス症	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
カンピロバクター胃腸炎	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
蜂巣炎	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
結膜炎	4(1.21)	8(2.35)	—	—	—	2(1.04)	14(0.84)
膀胱炎	1(0.30)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
サイトメガロウイルス感染	1(0.30)	—	—	—	2(0.60)	—	3(0.18)
憩室炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
脳炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
精巣上体炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
エプスタイン・バーウイルス感染	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
丹毒	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
眼瞼感染	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
毛包炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
真菌感染	1(0.30)	1(0.29)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	4(0.24)
皮膚真菌感染	1(0.30)	2(0.59)	—	—	—	—	3(0.18)
胃腸炎	2(0.60)	3(0.88)	—	—	—	—	5(0.30)
ウイルス性胃腸炎	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
消化器カンジダ症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
消化管感染	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
歯肉炎	—	—	—	1(0.42)	—	1(0.52)	2(0.12)
B型肝炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
単純ヘルペス	5(1.51)	4(1.18)	3(1.36)	1(0.42)	—	—	13(0.78)
ヘルペスウイルス感染	1(0.30)	1(0.29)	1(0.45)	4(1.67)	—	—	7(0.42)
帯状疱疹	21(6.34)	39(11.47)	17(7.69)	9(3.75)	8(2.40)	7(3.63)	101(6.09)
麦粒腫	2(0.60)	4(1.18)	1(0.45)	—	—	5(2.59)	12(0.72)
感染	2(0.60)	2(0.59)	—	—	1(0.30)	—	5(0.30)
インフルエンザ	4(1.21)	—	—	—	—	—	4(0.24)
限局性感染	—	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)
下気道感染	1(0.30)	—	—	1(0.42)	4(1.20)	1(0.52)	7(0.42)
リンパ管炎	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
乳様突起炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
粘膜皮膚カンジダ症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
上咽頭炎	5(1.51)	7(2.06)	3(1.36)	—	—	2(1.04)	17(1.03)
食道カンジダ症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
口腔カンジダ症	2(0.60)	10(2.94)	—	—	—	2(1.04)	14(0.84)
中耳炎	—	2(0.59)	—	—	—	1(0.52)	3(0.18)
爪囲炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
歯周炎	—	1(0.29)	1(0.45)	—	1(0.30)	—	3(0.18)
百日咳	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
咽頭炎	2(0.60)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	4(0.24)
レンサ球菌性咽頭炎	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
肺炎	6(1.81)	27(7.94)	6(2.71)	21(8.75)	15(4.50)	7(3.63)	82(4.95)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039	MMY3002	MMY3021	LYM3002	MMY3007	AMY3001	合計
		試験	試験	試験	試験	試験	試験	
サイトメガロウイルス性肺炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
マイコプラズマ性肺炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
肺炎球菌性肺炎	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
レンサ球菌性肺炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
術後創感染	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
偽膜性大腸炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
肺真菌症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
膿疱	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
腎盂腎炎	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)	
急性腎盂腎炎	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
膿疱性皮疹	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
鼻炎	1(0.30)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	2(1.04)	5(0.30)	
サルモネラ症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
敗血症	1(0.30)	1(0.29)	1(0.45)	2(0.83)	3(0.90)	3(1.55)	11(0.66)	
敗血症性ショック	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	2(1.04)	4(0.24)	
副鼻腔炎	8(2.42)	1(0.29)	—	—	—	—	9(0.54)	
皮膚感染	—	2(0.59)	—	—	1(0.30)	—	3(0.18)	
扁桃炎	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
気管炎	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)	
気管気管支炎	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)	
上気道感染	4(1.21)	15(4.41)	1(0.45)	5(2.08)	15(4.50)	11(5.70)	51(3.08)	
尿路感染	1(0.30)	4(1.18)	1(0.45)	1(0.42)	3(0.90)	1(0.52)	11(0.66)	
腸球菌性尿路感染	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
水痘	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
前庭神経炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
ウイルス感染	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
ウイルス性上気道感染	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)	
外陰部炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
外陰部腔カンジダ症	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
口腔感染	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)	
真菌性尿路感染	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
真菌性消化管感染	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
真菌性食道炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
膿性痰	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
四肢膿瘍	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)	
肺敗血症	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
熱性感染症	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
頸部膿瘍	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
肺炎球菌性敗血症	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)	
クレブシエラ性敗血症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
大腸菌性菌血症	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
クロストリジウム性大腸炎	—	1(0.29)	—	—	1(0.30)	—	2(0.12)	
B型肝炎再活性化	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
好中球減少性感染	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
細菌感染	—	—	—	1(0.42)	—	1(0.52)	2(0.12)	
細菌性肺炎	—	—	—	2(0.83)	1(0.30)	—	3(0.18)	
ヘモフィルス感染	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
口腔真菌感染	1(0.30)	4(1.18)	—	—	—	1(0.52)	6(0.36)	
軟骨膜炎	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)	
ウイルス性気道感染	—	—	2(0.90)	—	—	—	2(0.12)	
モラクセラ感染	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
	気道感染	2(0.60)	1(0.29)	1(0.45)	1(0.42)	1(0.30)	1(0.52)	7(0.42)
	医療機器関連感染	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
	播種性帯状疱疹	—	1(0.29)	—	—	1(0.30)	—	2(0.12)
	皮膚皮下組織炎	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	メタニューモウイルス感染	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	口腔ヘルペス	4(1.21)	8(2.35)	2(0.90)	—	1(0.30)	—	15(0.90)
	真菌性肛門感染	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	H1N1インフルエンザ	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	ニューモシスチス・イロペチ肺炎	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	カンジダ感染	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	大腸感染	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	傷害、中毒および処置合併症	6(1.81)	13(3.82)	—	1(0.42)	3(0.90)	4(2.07)	27(1.63)
	転倒	—	1(0.29)	—	—	1(0.30)	3(1.55)	5(0.30)
	軟部組織損傷	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	脊椎骨折	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	皮下血腫	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	挫傷	4(1.21)	9(2.65)	—	—	1(0.30)	1(0.52)	15(0.90)
	創傷出血	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	生着遅延	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	注入に伴う反応	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	皮膚裂傷	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	関節損傷	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	処置による疼痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	臨床検査	42(12.69)	17(5.00)	13(5.88)	12(5.00)	12(3.60)	18(9.33)	114(6.88)
	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	2(0.60)	—	—	—	6(1.80)	4(2.07)	12(0.72)
	アミラーゼ増加	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	アスパギン酸アミトランスフェラーゼ増加	3(0.91)	—	—	—	5(1.50)	3(1.55)	11(0.66)
	血中重炭酸塩減少	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血中ビリルビン増加	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血中カルシウム増加	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	—	—	—	2(1.04)	2(0.12)
	血中クレアチニン増加	4(1.21)	—	—	—	—	—	4(0.24)
	血中乳酸脱水素酵素増加	—	—	—	—	—	4(2.07)	4(0.24)
	血中カリウム減少	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	血圧異常	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血中尿素増加	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血中尿酸減少	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	体温上昇	—	1(0.29)	2(0.90)	—	—	—	3(0.18)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.30)	—	—	—	6(1.80)	3(1.55)	10(0.60)
	糸球体濾過率減少	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	ヘマトクリット減少	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	心拍数不整	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	リパーゼ増加	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	リンパ球数減少	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血小板凝集亢進	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	血清フェリチン増加	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	体重減少	22(6.65)	15(4.41)	8(3.62)	6(2.50)	3(0.90)	5(2.59)	59(3.56)
	体重増加	1(0.30)	1(0.29)	—	2(0.83)	—	1(0.52)	5(0.30)
	白血球数減少	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	血中リン減少	1(0.30)	—	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)
	αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	—	—	—	—	—	4(2.07)	4(0.24)

8. 副作用(つづき)

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
サイトメガロウイルス検査陽性	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
医学的観察	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
真菌検査陽性	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(1.21)	—	—	—	2(0.60)	3(1.55)	9(0.54)
尿量減少	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
肝酵素上昇	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
代謝および栄養障害	114(34.44)	115(33.82)	25(11.31)	43(17.92)	17(5.11)	18(9.33)	332(20.02)
アシドーシス	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
悪液質	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
脱水	19(5.74)	12(3.53)	2(0.90)	1(0.42)	—	1(0.52)	35(2.11)
糖尿病	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
酵素異常	—	5(1.47)	2(0.90)	2(0.83)	—	—	9(0.54)
発育不全	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
体液貯留	—	2(0.59)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
痛風	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
高カルシウム血症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
高血糖	—	14(4.12)	2(0.90)	3(1.25)	—	2(1.04)	21(1.27)
高カリウム血症	—	1(0.29)	1(0.45)	1(0.42)	1(0.30)	3(1.55)	7(0.42)
高リン酸塩血症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
高トリグリセリド血症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
高尿酸血症	2(0.60)	5(1.47)	2(0.90)	1(0.42)	4(1.20)	1(0.52)	15(0.90)
低アルブミン血症	—	—	1(0.45)	3(1.25)	2(0.60)	4(2.07)	10(0.60)
低カルシウム血症	3(0.91)	6(1.76)	2(0.90)	1(0.42)	—	2(1.04)	14(0.84)
低クロール血症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
低血糖	2(0.60)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	4(0.24)
低カリウム血症	6(1.81)	15(4.41)	2(0.90)	9(3.75)	—	2(1.04)	34(2.05)
低マグネシウム血症	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	4(0.24)
低ナトリウム血症	4(1.21)	9(2.65)	—	3(1.25)	—	5(2.59)	21(1.27)
低リン酸血症	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	—	3(0.18)
低蛋白血症	—	2(0.59)	1(0.45)	1(0.42)	—	—	4(0.24)
食欲亢進	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
腫瘍崩壊症候群	—	—	3(1.36)	1(0.42)	1(0.30)	—	5(0.30)
ビタミンB12欠乏	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
代謝障害	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
食欲障害	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
栄養障害	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
食欲減退	100(30.21)	70(20.59)	13(5.88)	31(12.92)	11(3.30)	6(3.11)	231(13.93)
高脂血症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
高アマラーゼ血症	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
ステロイド糖尿病	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	120(36.25)	62(18.24)	27(12.22)	24(10.00)	15(4.50)	14(7.25)	262(15.80)
関節痛	13(3.93)	10(2.94)	3(1.36)	3(1.25)	1(0.30)	1(0.52)	31(1.87)
関節炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
背部痛	15(4.53)	7(2.06)	3(1.36)	2(0.83)	1(0.30)	1(0.52)	29(1.75)
骨痛	17(5.14)	8(2.35)	3(1.36)	3(1.25)	—	—	31(1.87)
側腹部痛	2(0.60)	—	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
腓脛部痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
関節硬直	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
関節腫脹	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
筋痙攣	33(9.97)	6(1.76)	8(3.62)	4(1.67)	—	5(2.59)	56(3.38)
筋攣縮	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
	筋力低下	14(4.23)	11(3.24)	2(0.90)	—	2(0.60)	3(1.55)	32(1.93)
	筋骨格痛	17(5.14)	3(0.88)	1(0.45)	—	1(0.30)	1(0.52)	23(1.39)
	筋肉痛	32(9.67)	5(1.47)	4(1.81)	5(2.08)	3(0.90)	2(1.04)	51(3.08)
	筋炎	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	四肢痛	30(9.06)	25(7.35)	7(3.17)	10(4.17)	6(1.80)	3(1.55)	81(4.89)
	顎痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	シェーグレン症候群	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	筋肉疲労	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	筋緊張	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	筋骨格系胸痛	4(1.21)	—	—	—	—	—	4(0.24)
	筋骨格硬直	4(1.21)	—	—	—	—	—	4(0.24)
	筋骨格不快感	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	結合組織の炎症	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	四肢不快感	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	指炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	脊椎痛	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	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)	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	良性腺腫	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	胃腸管腺腫	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	神経系障害	214(64.65)	223(65.59)	120(54.30)	103(42.92)	114(34.23)	78(40.41)	852(51.39)
	味覚消失	2(0.60)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	4(0.24)
	無感覚	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	失語症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	反射消失	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	運動失調	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	自律神経失調	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	軸索型ニューロパチー	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	灼熱感	3(0.91)	1(0.29)	2(0.90)	—	—	—	6(0.36)
	脳出血	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	脳血管障害	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	局在性痙攣	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	注意力障害	1(0.30)	—	—	—	1(0.30)	—	2(0.12)
	浮動性めまい	30(9.06)	22(6.47)	1(0.45)	9(3.75)	5(1.50)	9(4.66)	76(4.58)
	体位性めまい	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	よだれ	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	異常感覚	7(2.11)	2(0.59)	2(0.90)	1(0.42)	—	1(0.52)	13(0.78)
	味覚不全	6(1.81)	1(0.29)	—	1(0.42)	3(0.90)	5(2.59)	16(0.97)
	ジスキネジア	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
	脳症	—	2(0.59)	1(0.45)	—	—	—	3(0.18)
	頭痛	62(18.73)	12(3.53)	6(2.71)	2(0.83)	2(0.60)	2(1.04)	86(5.19)
	知覚過敏	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	感覚鈍麻	20(6.04)	12(3.53)	6(2.71)	14(5.83)	4(1.20)	3(1.55)	59(3.56)
	運動低下	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	反射減弱	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	第3脳神経麻痺	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	嗜眠	8(2.42)	—	5(2.26)	—	—	—	13(0.78)
	意識消失	—	2(0.59)	—	2(0.83)	—	—	4(0.24)
	記憶障害	—	—	1(0.45)	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	片頭痛	3(0.91)	—	—	—	—	—	3(0.18)
	不全単麻痺	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
	運動障害	—	—	2(0.90)	—	—	—	2(0.12)
	神経痛	19(5.74)	117(34.41)	51(23.08)	25(10.42)	23(6.91)	11(5.70)	246(14.84)
	末梢性ニューロパチー	86(25.98)	10(2.94)	4(1.81)	18(7.50)	3(0.90)	4(2.07)	125(7.54)
	神経毒性	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	錯感覚	64(19.34)	41(12.06)	14(6.33)	13(5.42)	5(1.50)	4(2.07)	141(8.50)
	不全対麻痺	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	不全麻痺	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	末梢性運動ニューロパチー	4(1.21)	18(5.29)	7(3.17)	5(2.08)	3(0.90)	—	37(2.23)
	末梢性感覚ニューロパチー	38(11.48)	148(43.53)	85(38.46)	52(21.67)	92(27.63)	52(26.94)	467(28.17)
	多発ニューロパチー	9(2.72)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	11(0.66)
	ヘルペス後神経痛	2(0.60)	4(1.18)	1(0.45)	1(0.42)	—	1(0.52)	9(0.54)
	失神寸前の状態	—	1(0.29)	—	—	1(0.30)	1(0.52)	3(0.18)
	精神運動亢進	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	坐骨神経痛	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	痙攣発作	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	—	3(0.18)
	感覚障害	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	傾眠	2(0.60)	—	1(0.45)	—	—	—	3(0.18)
	会話障害	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	くも膜下出血	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	失神	2(0.60)	5(1.47)	3(1.36)	3(1.25)	4(1.20)	5(2.59)	22(1.33)
	緊張性頭痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	中毒性脳症	—	—	2(0.90)	3(1.25)	—	—	5(0.30)
	一過性脳虚血発作	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	振戦	3(0.91)	4(1.18)	1(0.45)	—	—	—	8(0.48)
	平衡障害	—	—	1(0.45)	—	—	1(0.52)	2(0.12)
	末梢性感覚運動ニューロパチー	—	6(1.76)	1(0.45)	3(1.25)	8(2.40)	1(0.52)	19(1.15)
	認知障害	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	末梢神経麻痺	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	下肢静止不能症候群	1(0.30)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	3(0.18)
	自律神経ニューロパチー	—	—	—	3(1.25)	—	1(0.52)	4(0.24)
	単ニューロパチー	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	味覚障害	7(2.11)	14(4.12)	—	4(1.67)	—	—	25(1.51)
	精神障害	51(15.41)	54(15.88)	18(8.14)	5(2.08)	2(0.60)	—	130(7.84)
	異常な夢	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	激越	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	不安	6(1.81)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	8(0.48)
	錯乱状態	5(1.51)	4(1.18)	—	—	—	—	9(0.54)
	譫妄	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	抑うつ気分	2(0.60)	3(0.88)	—	—	—	—	5(0.30)
	うつ病	10(3.02)	11(3.24)	—	—	—	—	21(1.27)
	失見当識	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	幻覚	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	不眠症	29(8.76)	35(10.29)	14(6.33)	4(1.67)	1(0.30)	—	83(5.01)
	易刺激性	2(0.60)	—	1(0.45)	—	—	—	3(0.18)
	気分変化	—	4(1.18)	—	—	—	—	4(0.24)
	神経症	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	落ち着きのなさ	1(0.30)	3(0.88)	—	—	—	—	4(0.24)
	睡眠障害	2(0.60)	2(0.59)	1(0.45)	—	—	—	5(0.30)
	精神状態変化	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	精神障害	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
	腎および尿路障害	21(6.34)	16(4.71)	6(2.71)	3(1.25)	1(0.30)	1(0.52)	48(2.90)
	高窒素血症	—	3(0.88)	1(0.45)	—	—	—	4(0.24)
	排尿困難	5(1.51)	1(0.29)	—	—	—	—	6(0.36)
	血尿	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	排尿異常	—	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)
	尿意切迫	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	乏尿	1(0.30)	—	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	頻尿	3(0.91)	1(0.29)	—	—	—	—	4(0.24)
	腎不全	4(1.21)	—	1(0.45)	—	—	—	5(0.30)
	腎血腫	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	排尿躊躇	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
	尿失禁	1(0.30)	—	—	—	1(0.30)	—	2(0.12)
	尿閉	4(1.21)	1(0.29)	—	—	—	—	5(0.30)
	腎機能障害	2(0.60)	8(2.35)	4(1.81)	2(0.83)	—	—	16(0.97)
	急性腎障害	3(0.91)	3(0.88)	—	—	—	—	6(0.36)
	腎被膜下血腫	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	生殖系および乳房障害	4(1.21)	3(0.88)	4(1.81)	—	—	1(0.52)	12(0.72)
	無月経	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
	乳房嚢胞	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	精巣障害	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	精巣痛	3(0.91)	1(0.29)	2(0.90)	—	—	—	6(0.36)
	女性外陰部潰瘍	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	勃起不全	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	呼吸器、胸部および縦隔障害	70(21.15)	38(11.18)	16(7.24)	27(11.25)	13(3.90)	10(5.18)	174(10.49)
	急性肺水腫	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	急性呼吸窮迫症候群	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	急性呼吸不全	—	—	—	—	2(0.60)	—	2(0.12)
	誤嚥	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	喘息	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	気管支閉塞	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	慢性気管支炎	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	気管支痙攣	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)
	咳嗽	15(4.53)	6(1.76)	2(0.90)	9(3.75)	6(1.80)	1(0.52)	39(2.35)
	発声障害	1(0.30)	—	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)
	呼吸困難	35(10.57)	21(6.18)	8(3.62)	5(2.08)	—	3(1.55)	72(4.34)
	労作性呼吸困難	8(2.42)	—	—	2(0.83)	—	—	10(0.60)
	鼻出血	11(3.32)	6(1.76)	1(0.45)	1(0.42)	2(0.60)	1(0.52)	22(1.33)
	しゃっくり	—	—	1(0.45)	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	過換気	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	低酸素症	1(0.30)	2(0.59)	—	—	—	—	3(0.18)
	間質性肺疾患	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
	鼻閉	3(0.91)	—	—	—	—	2(1.04)	5(0.30)
	起坐呼吸	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
	胸水	1(0.30)	1(0.29)	—	—	—	—	2(0.12)
	肺臓炎	—	—	—	1(0.42)	—	1(0.52)	2(0.12)
	湿性咳嗽	3(0.91)	1(0.29)	—	2(0.83)	—	1(0.52)	7(0.42)
	肺塞栓症	—	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	2(0.12)
	肺線維症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
	肺高血圧症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
	肺水腫	4(1.21)	2(0.59)	—	1(0.42)	1(0.30)	—	8(0.48)
	呼吸不全	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
		M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
	鼻漏	—	—	—	—	1(0.30)	2(1.04)	3(0.18)
副鼻腔痛	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
咽喉絞扼感	1(0.30)	—	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)	
喘鳴	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
胸水症	—	—	—	1(0.42)	—	1(0.52)	2(0.12)	
気道うっ血	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)	
高酸素症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
咽頭の炎症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
口腔咽頭痛	9(2.72)	2(0.59)	1(0.45)	6(2.50)	2(0.60)	—	20(1.21)	
皮膚および皮下組織障害	94(28.40)	77(22.65)	27(12.22)	26(10.83)	12(3.60)	22(11.40)	258(15.56)	
急性熱性好中球性皮膚症	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)	
脱毛症	4(1.21)	8(2.35)	—	10(4.17)	1(0.30)	2(1.04)	25(1.51)	
全頭脱毛症	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
褥瘡性潰瘍	—	—	—	—	1(0.30)	1(0.52)	2(0.12)	
皮膚炎	2(0.60)	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	4(0.24)	
ざ瘡様皮膚炎	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
アレルギー性皮膚炎	1(0.30)	2(0.59)	3(1.36)	3(1.25)	—	—	9(0.54)	
全身性剥脱性皮膚炎	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
薬疹	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
皮膚乾燥	5(1.51)	9(2.65)	2(0.90)	—	—	3(1.55)	19(1.15)	
斑状出血	3(0.91)	2(0.59)	—	—	1(0.30)	—	6(0.36)	
湿疹	5(1.51)	2(0.59)	—	—	—	—	7(0.42)	
紅斑	6(1.81)	8(2.35)	4(1.81)	—	—	7(3.63)	25(1.51)	
多形紅斑	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)	
毛質異常	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
多汗症	4(1.21)	5(1.47)	—	1(0.42)	—	—	10(0.60)	
間擦疹	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
斑	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)	
汗疹	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
爪変色	—	—	—	1(0.42)	—	2(1.04)	3(0.18)	
爪の障害	1(0.30)	2(0.59)	—	1(0.42)	—	1(0.52)	5(0.30)	
寝汗	1(0.30)	—	1(0.45)	1(0.42)	—	—	3(0.18)	
皮膚疼痛	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
点状出血	3(0.91)	2(0.59)	—	—	1(0.30)	1(0.52)	7(0.42)	
光線過敏性反応	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
そう痒症	11(3.32)	15(4.41)	6(2.71)	6(2.50)	—	—	38(2.29)	
乾癬	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)	
紫斑	3(0.91)	1(0.29)	—	—	—	—	4(0.24)	
発疹	51(15.41)	39(11.47)	10(4.52)	6(2.50)	6(1.80)	4(2.07)	116(7.00)	
紅斑性皮疹	2(0.60)	1(0.29)	—	—	—	—	3(0.18)	
斑状皮疹	3(0.91)	3(0.88)	—	—	—	—	6(0.36)	
斑状丘疹状皮疹	—	2(0.59)	1(0.45)	—	—	1(0.52)	4(0.24)	
丘疹性皮疹	2(0.60)	1(0.29)	—	1(0.42)	—	—	4(0.24)	
そう痒性皮疹	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
小水疱性皮疹	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
脂漏性皮膚炎	—	1(0.29)	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)	
皮膚萎縮	—	—	1(0.45)	—	—	—	1(0.06)	
皮膚変色	1(0.30)	—	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)	
皮膚障害	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	
皮膚びらん	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)	
皮膚色素過剰	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)	

8. 副作用(つづき)

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験	合計
皮膚刺激	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
皮膚病変	5(1.51)	—	—	—	—	—	5(0.30)
皮膚反応	1(0.30)	—	1(0.45)	—	—	—	2(0.12)
皮膚潰瘍	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
蕁麻疹	7(2.11)	1(0.29)	—	—	1(0.30)	—	9(0.54)
血管炎性皮疹	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
皮膚灼熱感	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
中毒性皮疹	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
アレルギー性そう痒症	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
皮膚出血	—	—	—	—	1(0.30)	—	1(0.06)
剥脱性発疹	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
皮膚腫瘍	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
敏感肌	—	—	—	—	—	1(0.52)	1(0.06)
血管障害	56(16.92)	48(14.12)	21(9.50)	12(5.00)	13(3.90)	8(4.15)	158(9.53)
循環虚脱	—	1(0.29)	—	—	—	1(0.52)	2(0.12)
潮紅	1(0.30)	2(0.59)	—	—	1(0.30)	1(0.52)	5(0.30)
血腫	5(1.51)	—	1(0.45)	1(0.42)	—	—	7(0.42)
高血圧	12(3.63)	17(5.00)	4(1.81)	3(1.25)	1(0.30)	1(0.52)	38(2.29)
低血圧	11(3.32)	17(5.00)	5(2.26)	5(2.08)	7(2.10)	4(2.07)	49(2.96)
血液量減少性ショック	—	1(0.29)	—	—	1(0.30)	—	2(0.12)
間欠性跛行	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
起立性低血圧	17(5.14)	5(1.47)	8(3.62)	3(1.25)	3(0.90)	1(0.52)	37(2.23)
蒼白	—	—	—	1(0.42)	—	—	1(0.06)
末梢冷感	—	2(0.59)	—	—	—	—	2(0.12)
静脈炎	6(1.81)	1(0.29)	2(0.90)	—	—	—	9(0.54)
末梢循環不良	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
血栓性静脈炎	2(0.60)	—	—	—	—	—	2(0.12)
血管炎	1(0.30)	—	1(0.45)	1(0.42)	—	—	3(0.18)
血管拡張	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
静脈退色	1(0.30)	—	—	—	—	—	1(0.06)
深部静脈血栓症	—	2(0.59)	—	—	—	1(0.52)	3(0.18)
出血	—	1(0.29)	—	—	—	—	1(0.06)
ほてり	2(0.60)	2(0.59)	—	—	—	—	4(0.24)

MedDRA/J version 23.0

(効能追加承認時)

8. 副作用(つづき)

<使用成績調査:副作用発現頻度一覧(多発性骨髄腫患者:静脈内投与)>

時期	特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	再発又は難治性の多発性骨髄腫	未治療の多発性骨髄腫	
調査施設数	275	63	300
調査症例数	1000	186	1186
副作用等発現症例数	955	105	1060
副作用等発現件数	5450	199	5649
副作用等発現症例率(%)	95.50	56.45	89.38

副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
	特定使用成績調査	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	327(32.70)	28(15.05)	355(29.93)
菌血症	1(0.10)	1(0.54)	2(0.17)
気管支炎	21(2.10)	2(1.08)	23(1.94)
気管支肺アスペルギルス症	7(0.70)	—	7(0.59)
蜂巣炎	2(0.20)	—	2(0.17)
結膜炎	1(0.10)	—	1(0.08)
膀胱炎	3(0.30)	—	3(0.25)
サイトメガロウイルス感染	7(0.70)	—	7(0.59)
憩室炎	1(0.10)	—	1(0.08)
ヘルペス性状湿疹	1(0.10)	—	1(0.08)
毛包炎	4(0.40)	—	4(0.34)
真菌性膀胱炎	—	1(0.54)	1(0.08)
真菌感染	2(0.20)	—	2(0.17)
胃腸炎	3(0.30)	—	3(0.25)
サルモネラ菌性胃腸炎	1(0.10)	—	1(0.08)
陰部ヘルペス	1(0.10)	—	1(0.08)
単純ヘルペス	12(1.20)	—	12(1.01)
ヘルペスウイルス感染	6(0.60)	—	6(0.51)
帯状疱疹	121(12.10)	10(5.38)	131(11.05)
麦粒腫	1(0.10)	—	1(0.08)
感染	17(1.70)	1(0.54)	18(1.52)
インフルエンザ	6(0.60)	—	6(0.51)
ムコール症	1(0.10)	—	1(0.08)
ムンプス	1(0.10)	—	1(0.08)
鼻咽頭炎	18(1.80)	—	18(1.52)
口腔カンジダ症	4(0.40)	1(0.54)	5(0.42)
中耳炎	1(0.10)	—	1(0.08)
爪囲炎	2(0.20)	—	2(0.17)
耳下腺炎	2(0.20)	—	2(0.17)
歯周炎	1(0.10)	1(0.54)	2(0.17)
扁桃周囲膿瘍	1(0.10)	—	1(0.08)
咽頭炎	7(0.70)	2(1.08)	9(0.76)
肺炎	50(5.00)	2(1.08)	52(4.38)
サイトメガロウイルス性肺炎	4(0.40)	1(0.54)	5(0.42)
ヘモフィルス性肺炎	1(0.10)	—	1(0.08)
クレブシエラ菌性肺炎	1(0.10)	—	1(0.08)
マイコプラズマ性肺炎	1(0.10)	—	1(0.08)
肺炎球菌性肺炎	1(0.10)	—	1(0.08)
ブドウ球菌性肺炎	—	1(0.54)	1(0.08)
偽膜性大腸炎	1(0.10)	1(0.54)	2(0.17)
肺真菌症	1(0.10)	—	1(0.08)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	急性腎盂腎炎	—	1(0.54)	1(0.08)
	敗血症	23(2.30)	—	23(1.94)
	敗血症性ショック	4(0.40)	—	4(0.34)
	副鼻腔炎	2(0.20)	—	2(0.17)
	皮下組織膿瘍	1(0.10)	—	1(0.08)
	全身性カンジダ	1(0.10)	—	1(0.08)
	尿路感染	4(0.40)	1(0.54)	5(0.42)
	水痘	9(0.90)	—	9(0.76)
	ウイルス感染	3(0.30)	—	3(0.25)
	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	—	1(0.54)	1(0.08)
	ブドウ球菌性菌血症	1(0.10)	—	1(0.08)
	腸球菌性敗血症	1(0.10)	—	1(0.08)
	アデノウイルス性出血性膀胱炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	細菌性上気道感染	1(0.10)	—	1(0.08)
	感染性腸炎	2(0.20)	—	2(0.17)
	サイトメガロウイルス血症	2(0.20)	—	2(0.17)
	細菌感染	5(0.50)	1(0.54)	6(0.51)
	細菌性肺炎	16(1.60)	1(0.54)	17(1.43)
	真菌性肺炎	—	1(0.54)	1(0.08)
	レンサ球菌感染	1(0.10)	—	1(0.08)
	肛門感染	1(0.10)	—	1(0.08)
	細菌性気管支炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	細菌性結膜炎	—	1(0.54)	1(0.08)
	化膿	1(0.10)	—	1(0.08)
	播種性帯状疱疹	3(0.30)	—	3(0.25)
	細菌性腸炎	3(0.30)	—	3(0.25)
	ヘルペス性咽頭炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	口腔ヘルペス	11(1.10)	1(0.54)	12(1.01)
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	アスペルギルス感染	—	1(0.54)	1(0.08)
	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)	1(0.10)	1(0.54)	2(0.17)
	形質細胞性骨髄腫	—	1(0.54)	1(0.08)
	腫瘍熱	1(0.10)	—	1(0.08)
	血液およびリンパ系障害	236(23.60)	6(3.23)	242(20.40)
	無顆粒球症	1(0.10)	—	1(0.08)
	貧血	153(15.30)	1(0.54)	154(12.98)
	播種性血管内凝固	2(0.20)	—	2(0.17)
	発熱性好中球減少症	14(1.40)	3(1.61)	17(1.43)
	顆粒球減少症	2(0.20)	—	2(0.17)
	白血球減少症	21(2.10)	—	21(1.77)
	リンパ球減少症	4(0.40)	—	4(0.34)
	好中球減少症	18(1.80)	1(0.54)	19(1.60)
	汎血球減少症	5(0.50)	—	5(0.42)
	血小板減少症	55(5.50)	1(0.54)	56(4.72)
	血栓性微小血管症	1(0.10)	—	1(0.08)
	貪食細胞性組織球症	—	1(0.54)	1(0.08)
	出血性素因	1(0.10)	—	1(0.08)
	骨髄機能不全	5(0.50)	—	5(0.42)
	血球減少症	1(0.10)	—	1(0.08)
	免疫系障害	2(0.20)	—	2(0.17)
	移植片対宿主病	1(0.10)	—	1(0.08)
	低γグロブリン血症	1(0.10)	—	1(0.08)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	内分泌障害	3 (0.30)	—	3 (0.25)
	抗利尿ホルモン不適分泌	3 (0.30)	—	3 (0.25)
	代謝および栄養障害	231(23.10)	13 (6.99)	244(20.57)
	脱水	6 (0.60)	—	6 (0.51)
	電解質失調	5 (0.50)	—	5 (0.42)
	体液貯留	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
	耐糖能障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	痛風	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	高アンモニア血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	高カルシウム血症	7 (0.70)	—	7 (0.59)
	高クロール血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	高コレステロール血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	高血糖	11 (1.10)	2 (1.08)	13 (1.10)
	高カリウム血症	17 (1.70)	3 (1.61)	20 (1.69)
	高ナトリウム血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	高尿酸血症	10 (1.00)	—	10 (0.84)
	低アルブミン血症	13 (1.30)	—	13 (1.10)
	低カルシウム血症	15 (1.50)	1 (0.54)	16 (1.35)
	低クロール血症	4 (0.40)	—	4 (0.34)
	低血糖	3 (0.30)	—	3 (0.25)
	低カリウム血症	29 (2.90)	—	29 (2.45)
	低ナトリウム血症	32 (3.20)	—	32 (2.70)
	低蛋白血症	9 (0.90)	—	9 (0.76)
	代謝性アシドーシス	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	腫瘍崩壊症候群	58 (5.80)	2 (1.08)	60 (5.06)
	高アルカリホスファターゼ血症	8 (0.80)	—	8 (0.67)
	食欲減退	74 (7.40)	4 (2.15)	78 (6.58)
	高脂血症	2 (0.20)	—	2 (0.17)
	高アミラーゼ血症	7 (0.70)	—	7 (0.59)
	精神障害	41 (4.10)	2 (1.08)	43 (3.63)
	激越	—	1 (0.54)	1 (0.08)
	不安	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	錯乱状態	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	譫妄	6 (0.60)	—	6 (0.51)
	抑うつ気分	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	うつ病	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
	失見当識	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	幻覚	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	初期不眠症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	不眠症	21 (2.10)	—	21 (1.77)
	易刺激性	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	落ち着きのなさ	2 (0.20)	—	2 (0.17)
	抑うつ症状	2 (0.20)	—	2 (0.17)
	コミュニケーション障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	神経系障害	401(40.10)	18 (9.68)	419(35.33)
	味覚消失	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
	意識変容状態	3 (0.30)	—	3 (0.25)
	灼熱感	4 (0.40)	—	4 (0.34)
	手根管症候群	1 (0.10)	—	1 (0.08)
	脳梗塞	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
	脳血管障害	—	1 (0.54)	1 (0.08)
	意識レベルの低下	2 (0.20)	—	2 (0.17)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	浮動性めまい	14(1.40)	1(0.54)	15(1.26)
	体位性めまい	1(0.10)	—	1(0.08)
	味覚異常	17(1.70)	1(0.54)	18(1.52)
	顔面麻痺	1(0.10)	—	1(0.08)
	頭痛	21(2.10)	1(0.54)	22(1.85)
	感覚鈍麻	192(19.20)	5(2.69)	197(16.61)
	味覚減退	1(0.10)	—	1(0.08)
	白質脳症	1(0.10)	—	1(0.08)
	意識消失	3(0.30)	—	3(0.25)
	神経痛	12(1.20)	—	12(1.01)
	末梢性ニューロパチー	155(15.50)	9(4.84)	164(13.83)
	錯感覚	3(0.30)	—	3(0.25)
	対麻痺	2(0.20)	—	2(0.17)
	末梢性運動ニューロパチー	1(0.10)	—	1(0.08)
	末梢性感覚ニューロパチー	9(0.90)	3(1.61)	12(1.01)
	多発ニューロパチー	4(0.40)	1(0.54)	5(0.42)
	ヘルペス後神経痛	6(0.60)	—	6(0.51)
	坐骨神経痛	2(0.20)	—	2(0.17)
	痙攣発作	—	1(0.54)	1(0.08)
	感覚障害	2(0.20)	—	2(0.17)
	失神	3(0.30)	—	3(0.25)
	振戦	2(0.20)	—	2(0.17)
	眼障害	12(1.20)	—	12(1.01)
	眼の異常感	2(0.20)	—	2(0.17)
	アレルギー性結膜炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	上強膜炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	眼脂	1(0.10)	—	1(0.08)
	眼瞼浮腫	2(0.20)	—	2(0.17)
	羞明	1(0.10)	—	1(0.08)
	霧視	1(0.10)	—	1(0.08)
	視力低下	1(0.10)	—	1(0.08)
	硝子体浮遊物	1(0.10)	—	1(0.08)
	潰瘍性角膜炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	耳および迷路障害	2(0.20)	—	2(0.17)
	回転性めまい	1(0.10)	—	1(0.08)
	内耳障害	1(0.10)	—	1(0.08)
	心臓障害	37(3.70)	3(1.61)	40(3.37)
	狭心症	2(0.20)	—	2(0.17)
	不整脈	2(0.20)	1(0.54)	3(0.25)
	心房細動	2(0.20)	—	2(0.17)
	心房頻脈	1(0.10)	—	1(0.08)
	徐脈	1(0.10)	—	1(0.08)
	脚ブロック	1(0.10)	—	1(0.08)
	心アミロイドーシス	—	1(0.54)	1(0.08)
	心不全	12(1.20)	2(1.08)	14(1.18)
	急性心不全	2(0.20)	—	2(0.17)
	うっ血性心不全	5(0.50)	—	5(0.42)
	心拡大	1(0.10)	—	1(0.08)
	心筋梗塞	1(0.10)	—	1(0.08)
	動悸	1(0.10)	—	1(0.08)
	心嚢液貯留	2(0.20)	—	2(0.17)
	上室性期外収縮	1(0.10)	—	1(0.08)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	頻脈	1(0.10)	—	1(0.08)
	トルサード ド ポアント	1(0.10)	—	1(0.08)
	心室性期外収縮	3(0.30)	—	3(0.25)
	心室性頻脈	1(0.10)	—	1(0.08)
	左房拡大	1(0.10)	—	1(0.08)
	血管障害	75(7.50)	1(0.54)	76(6.41)
	大動脈解離	—	1(0.54)	1(0.08)
	毛細血管漏出症候群	1(0.10)	—	1(0.08)
	本態性高血圧症	1(0.10)	—	1(0.08)
	血腫	1(0.10)	—	1(0.08)
	高血圧	17(1.70)	—	17(1.43)
	低血圧	29(2.90)	—	29(2.45)
	起立性低血圧	20(2.00)	—	20(1.69)
	末梢冷感	1(0.10)	—	1(0.08)
	ショック	1(0.10)	—	1(0.08)
	深部静脈血栓症	2(0.20)	—	2(0.17)
	ほてり	2(0.20)	—	2(0.17)
	末梢動脈血栓症	1(0.10)	—	1(0.08)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	120(12.00)	5(2.69)	125(10.54)
	急性呼吸不全	1(0.10)	—	1(0.08)
	喘息	7(0.70)	—	7(0.59)
	無気肺	2(0.20)	—	2(0.17)
	咳嗽	10(1.00)	—	10(0.84)
	発声障害	5(0.50)	—	5(0.42)
	呼吸困難	4(0.40)	—	4(0.34)
	労作性呼吸困難	2(0.20)	—	2(0.17)
	鼻出血	6(0.60)	—	6(0.51)
	しゃっくり	8(0.80)	—	8(0.67)
	低酸素症	5(0.50)	—	5(0.42)
	間質性肺疾患	24(2.40)	2(1.08)	26(2.19)
	肺障害	6(0.60)	—	6(0.51)
	非心原性肺水腫	2(0.20)	—	2(0.17)
	胸水	12(1.20)	1(0.54)	13(1.10)
	胸膜肥厚	1(0.10)	—	1(0.08)
	誤嚥性肺炎	5(0.50)	1(0.54)	6(0.51)
	肺うつ血	2(0.20)	—	2(0.17)
	肺塞栓症	1(0.10)	—	1(0.08)
	肺出血	1(0.10)	—	1(0.08)
	肺梗塞	1(0.10)	—	1(0.08)
	肺水腫	1(0.10)	—	1(0.08)
	ラ音	1(0.10)	—	1(0.08)
	呼吸不全	1(0.10)	1(0.54)	2(0.17)
	鼻漏	1(0.10)	—	1(0.08)
	喀痰増加	1(0.10)	—	1(0.08)
	喘鳴	1(0.10)	—	1(0.08)
	あくび	1(0.10)	—	1(0.08)
	上気道の炎症	21(2.10)	—	21(1.77)
	口腔咽頭不快感	2(0.20)	—	2(0.17)
	口腔咽頭痛	4(0.40)	—	4(0.34)
	胃腸障害	416(41.60)	25(13.44)	441(37.18)
	腹部不快感	15(1.50)	—	15(1.26)
	腹部膨満	23(2.30)	—	23(1.94)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	腹痛	9(0.90)	—	9(0.76)
	下腹部痛	2(0.20)	—	2(0.17)
	上腹部痛	13(1.30)	1(0.54)	14(1.18)
	肛門直腸障害	1(0.10)	—	1(0.08)
	アフタ性潰瘍	—	1(0.54)	1(0.08)
	腹水	2(0.20)	—	2(0.17)
	慢性胃炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	虚血性大腸炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	便秘	176(17.60)	7(3.76)	183(15.43)
	下痢	173(17.30)	8(4.30)	181(15.26)
	腸憩室	1(0.10)	—	1(0.08)
	口内乾燥	1(0.10)	—	1(0.08)
	十二指腸潰瘍	1(0.10)	—	1(0.08)
	出血性十二指腸潰瘍	1(0.10)	—	1(0.08)
	消化不良	4(0.40)	—	4(0.34)
	腸炎	2(0.20)	—	2(0.17)
	変色便	1(0.10)	—	1(0.08)
	胃出血	1(0.10)	—	1(0.08)
	胃潰瘍	—	2(1.08)	2(0.17)
	胃炎	4(0.40)	—	4(0.34)
	出血性胃炎	3(0.30)	—	3(0.25)
	胃食道逆流性疾患	1(0.10)	—	1(0.08)
	胃腸出血	7(0.70)	—	7(0.59)
	歯肉出血	1(0.10)	—	1(0.08)
	歯肉腫脹	1(0.10)	—	1(0.08)
	痔核	1(0.10)	—	1(0.08)
	イレウス	10(1.00)	—	10(0.84)
	麻痺性イレウス	11(1.10)	1(0.54)	12(1.01)
	腸閉塞	5(0.50)	—	5(0.42)
	大腸潰瘍	1(0.10)	—	1(0.08)
	メレナ	2(0.20)	—	2(0.17)
	口腔内出血	1(0.10)	—	1(0.08)
	悪心	109(10.90)	7(3.76)	116(9.78)
	膵炎	2(0.20)	1(0.54)	3(0.25)
	急性膵炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	耳下腺腫大	1(0.10)	—	1(0.08)
	口内炎	18(1.80)	—	18(1.52)
	腸の軸捻転	1(0.10)	—	1(0.08)
	嘔吐	49(4.90)	2(1.08)	51(4.30)
	亜イレウス	3(0.30)	—	3(0.25)
	心窩部不快感	2(0.20)	—	2(0.17)
	痔出血	1(0.10)	—	1(0.08)
	口の感覚鈍麻	3(0.30)	—	3(0.25)
	腹部ヘルニア	1(0.10)	—	1(0.08)
	胃粘膜病変	2(0.20)	—	2(0.17)
	肛門失禁	1(0.10)	—	1(0.08)
	肝胆道系障害	70(7.00)	5(2.69)	75(6.32)
	慢性胆嚢炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	肝機能異常	47(4.70)	1(0.54)	48(4.05)
	肝炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	黄疸	1(0.10)	—	1(0.08)
	肝障害	20(2.00)	4(2.15)	24(2.02)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	皮膚および皮下組織障害	150(15.00)	13(6.99)	163(13.74)
	薬疹	2(0.20)	1(0.54)	3(0.25)
	皮膚乾燥	2(0.20)	—	2(0.17)
	湿疹	5(0.50)	—	5(0.42)
	紅斑	16(1.60)	1(0.54)	17(1.43)
	多形紅斑	5(0.50)	—	5(0.42)
	結節性紅斑	1(0.10)	—	1(0.08)
	皮膚肉芽腫	1(0.10)	—	1(0.08)
	皮下出血	2(0.20)	—	2(0.17)
	寝汗	1(0.10)	—	1(0.08)
	点状出血	2(0.20)	—	2(0.17)
	痒疹	1(0.10)	—	1(0.08)
	そう痒症	4(0.40)	—	4(0.34)
	紫斑	5(0.50)	—	5(0.42)
	発疹	90(9.00)	8(4.30)	98(8.26)
	紅斑性皮膚	9(0.90)	—	9(0.76)
	全身性皮膚	1(0.10)	—	1(0.08)
	丘疹性皮膚	8(0.80)	—	8(0.67)
	そう痒性皮膚	—	1(0.54)	1(0.08)
	皮膚剥脱	3(0.30)	—	3(0.25)
	蕁麻疹	6(0.60)	—	6(0.51)
	全身紅斑	1(0.10)	—	1(0.08)
	皮膚硬結	1(0.10)	—	1(0.08)
	中毒性皮膚	3(0.30)	2(1.08)	5(0.42)
	筋骨格系および結合組織障害	45(4.50)	—	45(3.79)
	関節痛	2(0.20)	—	2(0.17)
	背部痛	12(1.20)	—	12(1.01)
	骨痛	1(0.10)	—	1(0.08)
	筋肉内出血	1(0.10)	—	1(0.08)
	筋力低下	7(0.70)	—	7(0.59)
	筋骨格痛	1(0.10)	—	1(0.08)
	筋肉痛	2(0.20)	—	2(0.17)
	四肢痛	18(1.80)	—	18(1.52)
	筋骨格系胸痛	1(0.10)	—	1(0.08)
	筋骨格硬直	1(0.10)	—	1(0.08)
	腎および尿路障害	47(4.70)	4(2.15)	51(4.30)
	出血性膀胱炎	1(0.10)	1(0.54)	2(0.17)
	排尿困難	4(0.40)	—	4(0.34)
	血尿	1(0.10)	—	1(0.08)
	水腎症	1(0.10)	—	1(0.08)
	排尿異常	1(0.10)	—	1(0.08)
	神経因性膀胱	5(0.50)	—	5(0.42)
	蛋白尿	2(0.20)	—	2(0.17)
	腎障害	7(0.70)	2(1.08)	9(0.76)
	腎不全	2(0.20)	—	2(0.17)
	尿失禁	1(0.10)	—	1(0.08)
	尿閉	7(0.70)	—	7(0.59)
	膀胱障害	1(0.10)	—	1(0.08)
	腎機能障害	14(1.40)	1(0.54)	15(1.26)
	急性腎障害	1(0.10)	—	1(0.08)
	生殖系および乳房障害	1(0.10)	—	1(0.08)
	陰囊潰瘍	1(0.10)	—	1(0.08)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	一般・全身障害および投与部位の状態	371(37.10)	18(9.68)	389(32.80)
	無力症	3(0.30)	—	3(0.25)
	胸部不快感	3(0.30)	—	3(0.25)
	胸痛	3(0.30)	—	3(0.25)
	死亡	1(0.10)	—	1(0.08)
	顔面浮腫	2(0.20)	—	2(0.17)
	疲労	9(0.90)	—	9(0.76)
	歩行障害	2(0.20)	—	2(0.17)
	全身性浮腫	1(0.10)	—	1(0.08)
	低体温	1(0.10)	—	1(0.08)
	注射部位皮膚炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	注射部位紅斑	1(0.10)	—	1(0.08)
	注射部位疼痛	1(0.10)	—	1(0.08)
	注射部位静脈炎	2(0.20)	1(0.54)	3(0.25)
	倦怠感	67(6.70)	2(1.08)	69(5.82)
	浮腫	27(2.70)	4(2.15)	31(2.61)
	末梢性浮腫	18(1.80)	—	18(1.52)
	疼痛	4(0.40)	—	4(0.34)
	発熱	285(28.50)	14(7.53)	299(25.21)
	疾患進行	4(0.40)	—	4(0.34)
	注射部位血管炎	1(0.10)	—	1(0.08)
	臨床検査	771(77.10)	24(12.90)	795(67.03)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90(9.00)	—	90(7.59)
	アミラーゼ増加	38(3.80)	1(0.54)	39(3.29)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	79(7.90)	—	79(6.66)
	血中アルブミン減少	17(1.70)	—	17(1.43)
	血中アルブミン増加	1(0.10)	—	1(0.08)
	血中ビリルビン増加	11(1.10)	—	11(0.93)
	血中カルシウム減少	6(0.60)	—	6(0.51)
	血中カルシウム増加	4(0.40)	—	4(0.34)
	血中クロール減少	5(0.50)	—	5(0.42)
	血中クロール増加	3(0.30)	—	3(0.25)
	血中コレステロール増加	4(0.40)	—	4(0.34)
	血中クレアチニン減少	1(0.10)	—	1(0.08)
	血中クレアチニン増加	37(3.70)	1(0.54)	38(3.20)
	血中ブドウ糖減少	1(0.10)	—	1(0.08)
	血中ブドウ糖増加	15(1.50)	—	15(1.26)
	血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.10)	—	1(0.08)
	血中乳酸脱水素酵素増加	139(13.90)	—	139(11.72)
	血中カリウム減少	5(0.50)	—	5(0.42)
	血中カリウム増加	14(1.40)	—	14(1.18)
	血圧低下	1(0.10)	—	1(0.08)
	拡張期血圧上昇	1(0.10)	—	1(0.08)
	血圧上昇	9(0.90)	—	9(0.76)
	血中ナトリウム減少	16(1.60)	—	16(1.35)
	血中尿素減少	1(0.10)	—	1(0.08)
	血中尿素増加	64(6.40)	—	64(5.40)
	血中尿酸減少	1(0.10)	—	1(0.08)
	血中尿酸増加	22(2.20)	—	22(1.85)
	C-反応性蛋白増加	126(12.60)	3(1.61)	129(10.88)
	凝固時間延長	1(0.10)	—	1(0.08)
	白血球百分率数異常	1(0.10)	—	1(0.08)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)		
		特定使用成績調査	使用成績調査	合計
	心電図QT延長	1(0.10)	—	1(0.08)
好酸球数増加	3(0.30)	—	3(0.25)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(0.60)	—	6(0.51)	
耐糖能低下	1(0.10)	—	1(0.08)	
尿中ブドウ糖	2(0.20)	—	2(0.17)	
尿中ブドウ糖陽性	7(0.70)	—	7(0.59)	
ヘモグロビン減少	60(6.00)	—	60(5.06)	
リパーゼ増加	—	1(0.54)	1(0.08)	
リンパ球数減少	102(10.20)	—	102(8.60)	
単球数減少	2(0.20)	—	2(0.17)	
単球数増加	2(0.20)	—	2(0.17)	
好中球数減少	156(15.60)	6(3.23)	162(13.66)	
好中球数増加	3(0.30)	—	3(0.25)	
酸素飽和度低下	4(0.40)	—	4(0.34)	
血小板数減少	624(62.40)	11(5.91)	635(53.54)	
総蛋白減少	33(3.30)	—	33(2.78)	
総蛋白増加	2(0.20)	—	2(0.17)	
赤血球数減少	4(0.40)	—	4(0.34)	
体重増加	7(0.70)	—	7(0.59)	
白血球数減少	300(30.00)	10(5.38)	310(26.14)	
白血球数増加	28(2.80)	—	28(2.36)	
血中リン減少	4(0.40)	—	4(0.34)	
血中ビリルビン減少	2(0.20)	—	2(0.17)	
血中リン増加	1(0.10)	—	1(0.08)	
後骨髄球数増加	1(0.10)	—	1(0.08)	
骨髄球数増加	3(0.30)	—	3(0.25)	
好塩基球百分率減少	1(0.10)	—	1(0.08)	
好酸球百分率減少	2(0.20)	—	2(0.17)	
好酸球百分率増加	3(0.30)	—	3(0.25)	
好中球百分率減少	1(0.10)	—	1(0.08)	
好中球百分率増加	2(0.20)	—	2(0.17)	
単球百分率増加	5(0.50)	—	5(0.42)	
リンパ球百分率減少	4(0.40)	—	4(0.34)	
尿中蛋白陽性	7(0.70)	—	7(0.59)	
トランスアミナーゼ上昇	1(0.10)	—	1(0.08)	
血中アルカリホスファターゼ増加	87(8.70)	—	87(7.34)	
尿量減少	2(0.20)	—	2(0.17)	
肝酵素上昇	2(0.20)	1(0.54)	3(0.25)	
細胞マーカー増加	4(0.40)	—	4(0.34)	
サーファクタントプロテイン増加	8(0.80)	—	8(0.67)	
アスペルギルス検査陽性	1(0.10)	—	1(0.08)	
肝機能検査値上昇	—	1(0.54)	1(0.08)	
傷害、中毒および処置合併症	6(0.60)	—	6(0.51)	
節足動物刺傷	1(0.10)	—	1(0.08)	
鎖骨骨折	1(0.10)	—	1(0.08)	
圧迫骨折	1(0.10)	—	1(0.08)	
脊椎圧迫骨折	2(0.20)	—	2(0.17)	
口唇損傷	1(0.10)	—	1(0.08)	
MedDRA/J version19.1		(再審査終了時)		

MedDRA/J version19.1

(再審査終了時)

8. 副作用(つづき)	＜使用成績調査:副作用発現頻度一覧(多発性骨髄腫患者:皮下投与)＞	
		製造販売後調査等の状況
	安全性解析対象症例数	124
	副作用等発現症例数	88
	副作用等発現症例率(%)	70.97
	副作用等の種類	副作用等発現症例率(%)
	感染症および寄生虫症	10(8.06)
	憩室炎	1(0.81)
	帯状疱疹	4(3.23)
	感染	1(0.81)
	上咽頭炎	1(0.81)
	ブドウ球菌性肺炎	1(0.81)
	敗血症	1(0.81)
	細菌性肺炎	1(0.81)
	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)	1(0.81)
	形質細胞性骨髄腫	1(0.81)
	血液およびリンパ系障害	6(4.84)
	貧血	3(2.42)
	好中球減少症	1(0.81)
	血小板減少症	2(1.61)
	代謝および栄養障害	6(4.84)
	高カリウム血症	2(1.61)
	低アルブミン血症	1(0.81)
	低カルシウム血症	1(0.81)
	低ナトリウム血症	1(0.81)
	腫瘍崩壊症候群	1(0.81)
	食欲減退	1(0.81)
	精神障害	4(3.23)
	激越	1(0.81)
	うつ病	1(0.81)
	不眠症	2(1.61)
	神経系障害	9(7.26)
	意識レベルの低下	1(0.81)
	浮動性めまい	1(0.81)
	体位性めまい	1(0.81)
	頭痛	1(0.81)
	末梢性ニューロパチー	2(1.61)
	末梢性運動ニューロパチー	1(0.81)
	末梢性感覚ニューロパチー	3(2.42)
	失神	1(0.81)
	眼障害	1(0.81)
	羞明	1(0.81)
	耳および迷路障害	1(0.81)
	感音性難聴	1(0.81)
	心臓障害	3(2.42)
	心房細動	1(0.81)
	心不全	1(0.81)
	心拡大	1(0.81)
	血管障害	1(0.81)
	起立性低血圧	1(0.81)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(4.03)
	しゃっくり	3(2.42)

8. 副作用(つづき)	副作用等の種類	
	副作用等発現症例率(%)	
	低酸素症	1 (0.81)
	胸水	1 (0.81)
	胃腸障害	15(12.10)
	腹水	1 (0.81)
	便秘	5(4.03)
	下痢	2(1.61)
	十二指腸潰瘍	1 (0.81)
	麻痺性イレウス	1 (0.81)
	悪心	4(3.23)
	口内炎	1 (0.81)
	下部消化管出血	1 (0.81)
	肝胆道系障害	4 (3.23)
	肝機能異常	2 (1.61)
	肝障害	2 (1.61)
	皮膚および皮下組織障害	9 (7.26)
	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.81)
	薬疹	1 (0.81)
	紅斑	2 (1.61)
	環状紅斑	1 (0.81)
	多形紅斑	1 (0.81)
	そう痒症	1 (0.81)
	発疹	2 (1.61)
	全身性皮疹	1 (0.81)
	腎および尿路障害	2 (1.61)
	腎不全	1 (0.81)
	尿閉	1 (0.81)
	一般・全身障害および投与部位の状態	56(45.16)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.81)
	注射部位紅斑	47(37.90)
	注射部位硬結	5 (4.03)
	注射部位疼痛	1 (0.81)
	注射部位そう痒感	4 (3.23)
	注射部位発疹	1 (0.81)
	注射部位熱感	2 (1.61)
	倦怠感	2 (1.61)
	末梢性浮腫	2 (1.61)
	発熱	4 (3.23)
	注射部位腫脹	2 (1.61)
	臨床検査	15(12.10)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.61)
	血中クレアチニン増加	1 (0.81)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.81)
	血中尿酸増加	1 (0.81)
	心電図QT延長	1 (0.81)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.81)
	酸素飽和度低下	1 (0.81)
	血小板数減少	7 (5.65)
	白血球数減少	7 (5.65)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.81)
	MedDRA/J version21.1 (再審査終了時)	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない															
10. 過量投与	13. 過量投与 13.1 徴候、症状 推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。 (解説) 海外において、過量投与により急性の症候性低血圧及び血小板減少症の急激な発症が報告されている。 以下に症例を示す。 <table><tr><th>事象名</th><th>性別・年齢 (使用理由)</th><th>経過及び処置</th><th>転帰</th><th>併用薬</th></tr><tr><td>誤嚥性肺炎、血小板減少症、出血性卒中</td><td>女性・80歳代 (再発又は難治性の多発性骨髄腫)</td><td>サイクル4、4日目：過誤により本剤3.5mgを投与された(投与予定量1.0mg)。観察を目的に入院し、当日、進行性の血小板減少症を発症。 発現3日後：血小板数が12,000/mm³まで低下し、血小板輸血実施。 発現4日後：潜在性の消化管出血(血小板数22,000/mm³)、嚥下性肺炎、ヘモグロビン濃度7.6g/dL、低血圧が発現。肺炎治療のため、piperacillin/tazobactamの投与が開始され、腹部超音波検査により肝臓にびまん性の浸潤性病変が認められた。 発現約2週間後：血栓塞栓症及び大きな梗塞を伴う大規模な虚血性脳卒中により入院の延長。鎮痛法のみで治療。 発現約3週間後：おそらく出血から梗塞が起こり(血小板数11,000/mm³)死亡。</td><td>死亡</td><td>不明</td></tr><tr><td>多臓器不全、血圧低下、敗血症</td><td>女性・50歳代 (多発性骨髄腫)</td><td>過誤により本剤3.5mg(処方量の2倍)を5分間で投与された。直後に体温が39.5℃まで上昇し、血圧低下(80/40mmHg)がみられた。肺炎による敗血症、アシドーシス、腎不全及び白血球数減少(3,000/mm³)も認められた。カテコールアミンに不応の血管麻痺性ショックが起こり、血圧低下に伴う多臓器不全により過量投与から2日後に死亡。</td><td>死亡</td><td>セフェピム、メロニダゾール、メプロロール、アロプリノール、ポリコナゾール、パロキセチン、esomeprazole、メチルプレドニゾン</td></tr></table>	事象名	性別・年齢 (使用理由)	経過及び処置	転帰	併用薬	誤嚥性肺炎、血小板減少症、出血性卒中	女性・80歳代 (再発又は難治性の多発性骨髄腫)	サイクル4、4日目：過誤により本剤3.5mgを投与された(投与予定量1.0mg)。観察を目的に入院し、当日、進行性の血小板減少症を発症。 発現3日後：血小板数が12,000/mm ³ まで低下し、血小板輸血実施。 発現4日後：潜在性の消化管出血(血小板数22,000/mm ³)、嚥下性肺炎、ヘモグロビン濃度7.6g/dL、低血圧が発現。肺炎治療のため、piperacillin/tazobactamの投与が開始され、腹部超音波検査により肝臓にびまん性の浸潤性病変が認められた。 発現約2週間後：血栓塞栓症及び大きな梗塞を伴う大規模な虚血性脳卒中により入院の延長。鎮痛法のみで治療。 発現約3週間後：おそらく出血から梗塞が起こり(血小板数11,000/mm ³)死亡。	死亡	不明	多臓器不全、血圧低下、敗血症	女性・50歳代 (多発性骨髄腫)	過誤により本剤3.5mg(処方量の2倍)を5分間で投与された。直後に体温が39.5℃まで上昇し、血圧低下(80/40mmHg)がみられた。肺炎による敗血症、アシドーシス、腎不全及び白血球数減少(3,000/mm ³)も認められた。カテコールアミンに不応の血管麻痺性ショックが起こり、血圧低下に伴う多臓器不全により過量投与から2日後に死亡。	死亡	セフェピム、メロニダゾール、メプロロール、アロプリノール、ポリコナゾール、パロキセチン、esomeprazole、メチルプレドニゾン
事象名	性別・年齢 (使用理由)	経過及び処置	転帰	併用薬												
誤嚥性肺炎、血小板減少症、出血性卒中	女性・80歳代 (再発又は難治性の多発性骨髄腫)	サイクル4、4日目：過誤により本剤3.5mgを投与された(投与予定量1.0mg)。観察を目的に入院し、当日、進行性の血小板減少症を発症。 発現3日後：血小板数が12,000/mm ³ まで低下し、血小板輸血実施。 発現4日後：潜在性の消化管出血(血小板数22,000/mm ³)、嚥下性肺炎、ヘモグロビン濃度7.6g/dL、低血圧が発現。肺炎治療のため、piperacillin/tazobactamの投与が開始され、腹部超音波検査により肝臓にびまん性の浸潤性病変が認められた。 発現約2週間後：血栓塞栓症及び大きな梗塞を伴う大規模な虚血性脳卒中により入院の延長。鎮痛法のみで治療。 発現約3週間後：おそらく出血から梗塞が起こり(血小板数11,000/mm ³)死亡。	死亡	不明												
多臓器不全、血圧低下、敗血症	女性・50歳代 (多発性骨髄腫)	過誤により本剤3.5mg(処方量の2倍)を5分間で投与された。直後に体温が39.5℃まで上昇し、血圧低下(80/40mmHg)がみられた。肺炎による敗血症、アシドーシス、腎不全及び白血球数減少(3,000/mm ³)も認められた。カテコールアミンに不応の血管麻痺性ショックが起こり、血圧低下に伴う多臓器不全により過量投与から2日後に死亡。	死亡	セフェピム、メロニダゾール、メプロロール、アロプリノール、ポリコナゾール、パロキセチン、esomeprazole、メチルプレドニゾン												
11. 適用上の注意	14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 静脈内投与 1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。 14.1.2 皮下投与 1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。 注射液の調製法 <table><tr><th>投与経路</th><th>ボルテゾミブ (mg/バイアル)</th><th>日局生理食塩液</th><th>ボルテゾミブ 最終濃度</th></tr><tr><td>静脈内投与</td><td>3.0mg</td><td>3.0mL</td><td>1.0mg/mL</td></tr><tr><td>皮下投与</td><td>3.0mg</td><td>1.2mL</td><td>2.5mg/mL</td></tr></table> 14.1.3 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。 14.2 薬剤投与時の注意 本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。	投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度	静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL	皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL			
投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度													
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL													
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL													

11. 適用上の注意 (つづき)	14.2.1 静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを残置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。 14.2.2 皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。 (解説) 14.1.1-2 本剤は静脈又は皮下注射用剤である。 14.1.3 本剤は染色体異常誘発性が認められており、また、皮膚等に付着した場合、炎症を起こす可能性があるため、取扱いには十分注意すること。 14.2 本剤は保存剤を含有していないため、1回使い切りとし、使用後の残液は適切に廃棄すること。 本剤を生理食塩液で溶解したとき、いずれの試験項目においても変化は認められず、8時間までの安定性が確認されている。 「IV. 製剤に関する項目」の項を参照。 14.2.1 静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを残置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。 14.2.2 皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。
12. その他の注意	(1)臨床使用に基づく情報 設定されていない (2)非臨床試験に基づく情報 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた⁸⁰⁾。 15.2.2 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15mg/kg(1.20及び0.90mg/m²)群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた⁸¹⁾。 15.2.3 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた<i>in vitro</i>染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125 µg/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)を示した⁸²⁾。 (解説) 15.2.1 動物実験において、ボルテゾミブを臨床推奨用量の2～3倍投与したとき心血管系への影響が認められたことから、注意喚起として記載した。 「IX. 非臨床試験に関する項目」の項を参照。

12. その他の注意 (つづき)	15.2.2 動物実験(ラット)において、精巣-精上皮の変性/萎縮及び卵巣黄体の単細胞壊死が認められた⁷⁴⁾、⁸¹⁾ことから、妊娠可能年齢にある患者に対して本剤を投与する場合、今後の妊娠におけるリスクを十分説明すること。 「IX. 非臨床試験に関する項目」の項を参照。 15.2.3 <i>in vitro</i> の染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性が認められた⁸²⁾ことから、本剤を取扱う際には、薬剤の皮膚等への付着に十分注意すること。 「IX. 非臨床試験に関する項目」の項を参照。
-----------------------------	--

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸⁰⁾

一般症状・中枢神経系に対する作用			
動物種 性別 匹/群	投与方法	投与量	結 果
SDラット 雄 5	i.v.	0.1,0.25 mg/kg	0.1mg/kg:軽微な眼瞼下垂 0.25mg/kg:軽微な眼瞼下垂及び軽微な一過性の体温低下
心血管系に対する作用			
動物種 性別 匹/群	投与方法	投与量	結 果
ビーグル犬 雄 4	i.v.	0.065,0.2 mg/kg	0.065mg/kg:影響は認められなかった。 0.2mg/kg:血圧低下及び心拍数の増加ならびにQTc 間隔の延長及びECG波形やリズムの変化が認められ、死に至った(n=2)。
カニクイザル 雄雌 各1	i.v.	1日 目 0.2mg/kg 32日 目 0.3mg/kg	影響なし
カニクイザル 雄 1	i.v.	0.1,0.2,0.25, 0.3mg/kg	0.2mg/kg:血圧低下、心拍数増加 0.25,0.3mg/kg:心拍数増加、血圧低下が認められ死に至った。
麻酔下 カニクイザル 雄雌 各1	i.v.	0.03,0.3,0.5 mg/kg	影響なし
hERG発現 HEK293	<i>in vitro</i>	10,100,300, 1000,3000, 10000nmol/L	膜カリウムイオン電流に対する影響なし
モルモット 摘出心臓	<i>in vitro</i>	10,100,300, 1000,3000, 10000nmol/L	≥3000nmol/L:心拍数低下 ≥300nmol/L:左心室圧低下 ≥100nmol/L:左心室弛緩速度低下 陰性変時作用及び陰性変力作用を示した。
ビーグル犬 雄 4	i.v.	0.3mg/kg	血圧低下、心拍数増加、心筋収縮力減弱 ドパミン及びフェニレフリンの作用に影響を及ぼさなかった。
BALB/c マウス 雌 3～5	i.v.	0.1,0.3,1,3, 10mg/kg	10mg/kg:頻脈、心拍数の低下、QTc間隔の延長が認められた。
呼吸器系に対する作用			
動物種 性別 匹/群	投与方法	投与量	結 果
SDラット 雄 8	i.v.	0.1,0.25 mg/kg	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸³⁾

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別 (匹/群)	概略の致死量	結 果
SDラット	i.v.	0.03,0.1, 0.3	雄 5、雌 5	0.3mg/kg (1.8mg/m ²)	0.1mg/kg (0.6mg/m ²)
カニクイザル	i.v. (24時間持続)	0.1,0.3	雄 1、雌 1	0.3mg/kg (3.6mg/m ²)	0.1mg/kg (1.2mg/m ²)

2. 毒性試験(つづき)	(2) 反復投与毒性試験⁸¹⁾ 1) SDラットに0.1、0.2及び0.25mg/kg/回を週2回、2週間静脈内投与した。 ボルテゾミブに関連する死亡及び一般状態の変化はみられなかったが、病理組織学的所見で、全投与群において尿細管上皮の巨大核、尿細管上皮の再生、尿細管拡張、鉍質沈着及び細胞浸潤がみられたため、無毒性量は求められなかった。腎臓の所見は回復傾向が認められた。最大耐量(MTD)は0.25mg/kg/回(1.5mg/m²/回)とされた。 2) SDラットに0.05、0.1及び0.2→0.15mg/kg/回を1サイクル3週間(週2回、2週間静脈内投与後、1週間休薬)として9サイクル(26週間)投与した。 0.2→0.15mg/kg/回投与群で精巣-精上皮の変性/萎縮、0.05mg/kg/回以上の投与群で卵巣に黄体の単細胞壊死が認められた。0.2→0.15mg/kg/回投与群の雄雌にボルテゾミブに関連した死亡又は切迫屠殺がみられた。認められたすべての所見は休薬により回復傾向が認められた。全投与群において、臨床検査及び病理組織学検査において影響が認められたことから、無毒性量は求められなかった。最大耐量(MTD)は0.1mg/kg/回(0.6mg/m²/回)とされた。 3) カニクイザルに0.045、0.067及び0.1mg/kg/回を週2回、4週間静脈内投与した。 0.067mg/kg/回投与群でリンパ球減少がみられたことから、無毒性量は0.045mg/kg/日(0.54mg/m²/回)とされ、また、0.1mg/kg/回投与群でボルテゾミブに関連した切迫屠殺がみられたことから、最大耐量(MTD)は0.067mg/kg/回(0.8mg/m²/回)とされた。消化管、リンパ系、末梢神経系及び腎臓に変化がみられたが、休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。 4) カニクイザルに0.05、0.075及び0.1mg/kg/回を1サイクル3週間(週2回、2週間静脈内投与後、1週間休薬)として13サイクル(38週間)投与した。 全投与群において、臨床検査、免疫学的検査、剖検、病理組織学的検査、器官重量及び骨髓検査において影響が認められたことから、無毒性量は求められなかった。消化管、造血器及びリンパ系、末梢神経系及び腎臓に変化がみられた。0.075mg/kg/回以上の投与量で主に血液学的毒性による死亡がみられたことから、最大耐量(MTD)は0.05mg/kg/回(0.6mg/m²/回)とされた。ボルテゾミブに関連する所見のほとんどは8週間の休薬により回復し、腎臓、胸腺及び末梢神経系は回復傾向が認められた。 5) カニクイザルに0.1mg/kg(1.2mg/m²)までの用量で4サイクル[1サイクルは週2回、2週間(Day1、4、8及び11)投与後1週間休薬(4サイクル目は除く)]皮下投与、又は0.1mg/kgの用量で静脈内投与したとき、概して忍容性は良好であることが示された。また、別群に0.166mg/kg(2.0mg/m²)を週1回、12週間反復皮下投与したとき、本用量は最大耐量(MTD)を上回ると考えられた。主な毒性は、総蛋白及びグロブリンの軽微から軽度の減少に加え、下痢を含む異常便、嘔吐、食欲不振及び自発運動の低下で、0.166mg/kg皮下投与群の雄性3例中2例では体重減少もみられた。病理組織学的変化は、末梢神経系及び脊髄(神経線維変性)、腎臓(皮質尿細管の変性・肥大)、骨髓(低細胞性)及びリンパ節(萎縮)にみられた。これらの所見の頻度及び程度は、皮下投与群でわずかにより高頻度に認められた異常便及び神経病変を除き、0.1mg/kg皮下投与群と静脈内投与群で明瞭な差はなかったが、0.166mg/kg皮下投与群の毒性は、0.1mg/kg皮下投与群及び静脈内投与群と比較し、より顕著であった。
--------------	---

2. 毒性試験(つづき)	(3) 遺伝毒性試験⁸²⁾ 細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験) ：ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験で復帰変異コロニー数の増加は認められず、復帰突然変異誘発性は認められなかった。 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 ：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験において、3.125 μg/mL (評価した最低用量)以上で染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に有意な上昇が認められた。しかし、染色体の数的異常を有する細胞の出現頻度には有意な上昇は認められなかった。 マウスにおける小核試験 ：ICRマウスの骨髓塗沫標本において、小核誘発性は認められなかった。 (4) がん原性試験 該当資料なし (5) 生殖発生毒性試験⁷⁴⁾ 1) ラットにおける胚・胎児発生毒性試験 交尾成立した雌SDラットの妊娠6～17日に0.025、0.05及び0.075mg/kg/日を連日静脈内投与した。 ボルテゾミブに関連した死亡及び剖検所見の変化は認められなかったが、0.075mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児において影響は認められなかった。 無毒性量は、母体の一般毒性に対しては0.05mg/kg/日、生殖能及び胎児に対しては0.075mg/kg/日であった。 2) ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験 交尾成立した雌NZWウサギの妊娠7～19日に0.01、0.025及び0.05mg/kg/日を連日静脈内投与した。 0.05mg/kg/日で死亡例、流産、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少ならびに剖検で胃の暗色巣及び幽門部壁の肥厚が認められた。胎児検査においては吸収胚数の増加とそれに伴う生存胎児数の減少及び胎児体重の低値が認められた。 無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能ならびに胎児に対して0.025mg/kg/日であった。 (6) 局所刺激性試験⁸⁴⁾ NZWウサギを用いて血管周囲、静脈内、筋肉内及び皮下投与における影響を検討した結果、0.1mg/kg (0.6mg/m²)において血管周囲、静脈内、筋肉内投与では軽度の組織刺激性がみられたが、投与72時間後には回復が認められた。皮下投与では組織刺激性は認められなかった。 NZWウサギにボルテゾミブ0.1mg/kg (1.2mg/m²)を異なる2種類の濃度(1.0又は3.5mg/mL)でそれぞれ単回皮下投与し、投与1及び3日後に剖検を実施した。試験期間中に死亡はなく、ボルテゾミブに関連する一般状態及び体重(増加量)の変化も認められなかった。少数例でボルテゾミブ及び溶媒の注射部位に、注射手技に関連した軽度から高度な皮下出血がみられた。1.0mg/mLの濃度の投与を受けた1例の剖検時に(投与3日後)注射部位に浮腫が認められ、ボルテゾミブに関連すると考えられた。病理組織学的検査では、1.0又は3.5mg/mLの濃度の投与を受けた12例中8例でボルテゾミブに関連した注射部位反応はみられなかったが、12例中4例で、軽微な炎症反応が観察された。 (7) その他の特殊毒性 1) 抗原性試験⁸⁵⁾ Hartleyモルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応(ASA)及び受動的皮膚アナフィラキシー反応(PCA)は陰性であった。 2) 免疫毒性試験⁸⁶⁾ BALB/cマウスの全血、リンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ球サブセット分析において、0.6mg/kg/日(1.8mg/m²/回)までの用量では免疫毒性作用を示さなかった。
---------------------	---

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤: バルケイト®注射用3mg 毒薬、処方箋医薬品※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分: ボルテゾミブ 毒薬
2. 有効期間	有効期間: 36ヵ月
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。 「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド: あり くすりのしおり: あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分: なし 同効薬: インターフェロン アルファ、メルファラン、ビンクリスチン硫酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド水和物、サリドマイド、リツキシマブ、ベンダムスチン塩酸塩
7. 国際誕生年月日	2003年5月13日(米国)
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2006年10月20日 承認番号: 21800AMX10868000 薬価基準収載年月日: 2006年12月1日 販売開始年月日: 2006年12月1日
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	・2011年9月16日(効能又は効果追加、用法及び用量変更追加) 効能又は効果 多発性骨髄腫 用法及び用量 1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与し、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。 ・2012年12月21日(用法及び用量変更追加) 用法及び用量 1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(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。

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容(つづき)	2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 ・2015年6月26日(効能又は効果追加、用法及び用量変更追加) 効能又は効果 マントル細胞リンパ腫 用法及び用量 3. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 ・2018年3月23日(効能又は効果追加、用法及び用量変更追加) 効能又は効果 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 用法及び用量 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1.3mg/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。 ・2019年8月22日(用法及び用量変更追加) 用法及び用量 1. 多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 A法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間(1、8日目)投与し、13日間休薬(9～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。 B法(再発又は難治性の場合に限る): 週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
---	--

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容(つづき)	・2021年8月25日(効能又は効果追加、用法及び用量変更追加) 効能又は効果 全身性ALアミロイドーシス 用法及び用量 〈全身性ALアミロイドーシス〉 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。				
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日:2018年3月29日 再審査対象の効能又は効果:多発性骨髄腫(静脈内投与) 再審査結果公表年月日:2019年12月19日 再審査対象の効能又は効果:多発性骨髄腫(皮下投与) 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。				
11. 再審査期間	再発又は難治性の多発性骨髄腫 10年:2006年10月20日～2016年10月19日(希少疾病用医薬品) 未治療の多発性骨髄腫 再発又は難治性の多発性骨髄腫の残余期間:2011年9月16日～2016年10月19日(希少疾病用医薬品) 新投与経路(皮下投与) 6年:2012年12月21日～2018年12月20日 マントル細胞リンパ腫 10年:2015年6月26日～2025年6月25日(希少疾病用医薬品) 全身性ALアミロイドーシス 10年:2021年8月25日～2031年8月24日(希少疾病用医薬品)				
12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない				
13. 各種コード	販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	個別医薬品コード(YJコード)
	ベルケイド®注射用 3mg	117686501	4291412D1024	620004428	4291412D1024
14. 保険給付上の注意	設定されていない				

XI. 文献

1. 引用文献	1)ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験) (社内資料、承認時評価資料、2011年9月16日承認、CTD2.7.6.5) (J900588) 2)San Miguel J.F., <i>et al.</i>:N. Engl. J. Med., 359, 906, 2008 (承認時評価資料) (PMID:18753647) (J069012) 3)Mateos M.V., <i>et al.</i>:J. Clin. Oncol., 28, 2259, 2010 (承認時評価資料) (PMID:20368561) (J079743) 4)San Miguel J.F., <i>et al.</i>:J. Clin. Oncol., 31, 448, 2013 (PMID:23233713) (J097994) 5)Moreau P., <i>et al.</i>:Lancet Oncol., 12, 431, 2011 (PMID:21507715) (J088970) 6)ボルテゾミブの海外第Ⅲ相試験(MMY3021試験)中間報告 (社内資料、承認時評価資料、2012年12月21日承認、CTD2.7.6.2) (J900666) 7)ボルテゾミブの海外第Ⅲ相試験(MMY3021試験)最終報告 (社内資料、承認時評価資料、2012年12月21日承認、CTD2.7.6.2) (J900667) 8)Arnulf B., <i>et al.</i>:Haematologica, 97, 1925, 2012 (PMID:22689676) (J095601) 9)ボルテゾミブの国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験) (社内資料、承認時評価資料、2015年6月26日承認、CTD2.7.6.1) (J900940) 10)Robak T., <i>et al.</i>:N. Engl. J. Med., 372, 944, 2015 (PMID:25738670) (J103046) 11)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績(MMY1001試験) (社内資料、2017年9月27日承認、ダラツムマブCTD2.7.6.8/ 2019年8月22日承認、ダラツムマブCTD2.7.6.2) (J901081) 12)DMPB療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験) (社内資料、承認時評価資料、2019年8月22日承認、CTD2.7.6.1) (J901252) 13)Mateos M.V., <i>et al.</i>:N. Engl. J. Med., 378, 518, 2018 (PMID:29231133) (J109001) 14)社内資料:ダラツムマブの全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績 (54767414AMY3001試験)(2021年8月25日承認、CTD2.7.6.1) (J901324) 15)Papandreou C.N., <i>et al.</i>:J. Clin. Oncol., 22, 2108, 2004 (PMID:15169797) (J047264) 16)Aghajanian C., <i>et al.</i>:Clin. Cancer Res., 8, 2505, 2002 (PMID:12171876) (J044524) 17)Orlowski R.Z., <i>et al.</i>:J. Clin. Oncol., 20, 4420, 2002 (PMID:12431963) (J044523) 18)Ogawa Y., <i>et al.</i>:Cancer Sci., 99, 140, 2008 (PMID:17970782) (J063471) 19)ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JPN-101試験) (社内資料、承認時評価資料、2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2.7) (J900097) 20)Bladé J., <i>et al.</i>:Br. J. Haematol., 102, 1115, 1998 (PMID:9753033) (J044482) 21)Jagannath S., <i>et al.</i>:Br. J. Haematol., 127, 165, 2004 (承認時評価資料) (PMID:15461622) (J044483) 22)Richardson P.G., <i>et al.</i>:N. Engl. J. Med., 348, 2609, 2003 (承認時評価資料) (PMID:12826635) (J044537) 23)Richardson P.G., <i>et al.</i>:Cancer, 106, 1316, 2006 (承認時評価資料) (PMID:16470606) (J053640) 24)Richardson P.G., <i>et al.</i>:N. Engl. J. Med., 352, 2487, 2005 (承認時評価資料) (PMID:15958804) (J047178) 25)Durie B. G. M., <i>et al.</i>:Leukemia, 20: 1467, 2006 Corrigenda/Erratum in: Leukemia, 21: 1134, 2007 (PMID:16855634) (J059479) 26)Rajkumar S. V., <i>et al.</i>:Blood, 117: 4691, 2011 (PMID:21292775) (J093294) 27)Berenson J.R., <i>et al.</i>:Cancer, 104, 2141, 2005 (承認時評価資料) (PMID:16206291) (J050561) 28)Harousseau J.L., <i>et al.</i>:J. Clin. Oncol., 28, 4621, 2010 (PMID:20823406) (J083828) 29)Sonneveld P., <i>et al.</i>:J. Clin. Oncol., 30, 2946, 2012 (PMID:22802322) (J096286) 30)Cavo M., <i>et al.</i>:Lancet, 376, 2075, 2010 (PMID:21146205) (J085899) 31)Moreau P., <i>et al.</i>:Haematologica, 93, 1908, 2008 (PMID:18768528) (J069215)
---------	--

1. 引用文献(つづき)	32)ボルテゾミブの年齢別の有害事象(MMY3021試験、CAN-1004試験) (社内資料、2012年12月21日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.6.2) (J900668)
	33)Leal T.B., <i>et al.</i> :Cancer Chemother. Pharmacol., 68, 1439, 2011 (PMID:21479634) (J088682)
	34)ボルテゾミブのベースライン時の腎機能別の有害事象 (MMY3021試験、CAN-1004試験) (社内資料、2012年12月21日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.6.2) (J900669)
	35)Chen C.I., <i>et al.</i> :J. Clin. Oncol., 25, 1570, 2007 (PMID:17353550) (J060534)
	36)Cheson B.D., <i>et al.</i> : J. Clin. Oncol., 17, 1244, 1999 (PMID:10561185) (J072094)
	37)Trean S.P., <i>et al.</i> :Clin. Cancer Res., 13, 3320, 2007 (PMID:17545538) (J061266)
	38)Kimby E., <i>et al.</i> :Clin. Lymphoma Myeloma, 6, 380, 2006 (PMID:16640813) (J108867)
	39)Adams J.:Cancer Treat. Rev., 29 (Suppl.1), 3, 2003 (PMID:12738238) (J044512)
	40)Hideshima T., <i>et al.</i> :Blood, 101, 1530, 2003 (PMID:12393500) (J044516)
	41)Hideshima T., <i>et al.</i> :Nat. Rev. Cancer, 2, 927, 2002 (PMID:12459731) (J046253)
	42)Hideshima T., <i>et al.</i> :J. Biol. Chem., 277, 16639, 2002 (PMID:11872748) (J050106)
	43)Palombella V. J., <i>et al.</i> :Cell, 78, 773, 1994 (PMID:8087845) (J051147)
	44)Kisselev A.F., <i>et al.</i> :Chem. Biol., 8, 739, 2001 (PMID:11514224) (J051148)
	45)Muftaba T., <i>et al.</i> :Discov. Med., 12, 471, 2011 (PMID:22204764) (J093026)
	46)平恵子, 他:Medical Science Digest, 36, 730, 2010 (J079060)
	47)Fang J., <i>et al.</i> :Blood, 120, 858, 2012 (PMID:22685174) (J095603)
	48)Poruchynsky M.S., <i>et al.</i> :Cell Cycle, 7, 940, 2008 (PMID:18414063) (J067510)
	49)Roodman G.D.:J. Clin. Invest., 118, 462, 2008 (PMID:18219395) (J065206)
	50)Kikuchi J., <i>et al.</i> :Blood, 116, 406, 2010 (PMID:20351311) (J083521)
	51)Liu X., <i>et al.</i> :Cancer Res., 67, 4981, 2007 (PMID:17510429) (J060931)
	52)ベルケイド:酵素活性阻害作用(<i>in vitro</i>) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2) (J900105)
	53)血液中20Sプロテアソーム活性阻害作用(<i>in vivo</i>) (社内資料、2012年12月21日承認、CTD2.6.2.2) (J900670)
	54)ベルケイド:プロテアソーム活性阻害作用の可逆性 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2) (J900106)
	55)Hideshima T.:Cancer Res., 61, 3071, 2001 (PMID:11306489) (J048112)
	56)Deleu S., <i>et al.</i> :Cancer Res., 69, 5307, 2009 (PMID:19531653) (J074266)
	57)Wang M., <i>et al.</i> :Leukemia, 22, 179, 2008 (PMID:18630277) (J065561)
	58)ベルケイド:ヒト骨髄腫細胞移植マウスに対する作用 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2) (J900107)
	59)LeBlanc R., <i>et al.</i> :Cancer Res., 62, 4996, 2002 (PMID:12208752) (J047308)
	60)ベルケイド:組織内分布(ラット、単回・反復) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.3) (J900123)
	61)ベルケイド:プロテアソーム活性(妊娠ウサギ) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.4) (J900109)
	62)ベルケイド:組織内分布(肺癌細胞移植マウス) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.4) (J900110)
	63)ベルケイド:血漿蛋白結合率 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.4) (J900108)
	64)分解生成物の20Sプロテアソーム活性阻害作用 (社内資料、2006年10月20日承認) (J900396)
	65)Pekol T., <i>et al.</i> :Drug Metab. Dispos., 33, 771, 2005 (PMID:15764713) (J052436)
	66)Uttamsingh V., <i>et al.</i> :Drug Metab. Dispos., 33, 1723, 2005 (PMID:16103134) (J051524)

1. 引用文献(つづき)	67)ベルケイド:ヒトCYP分子種に対するIC ₅₀ , 酵素誘導 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.5)	(J900111)
	68)ベルケイド:胆汁排泄(ラット) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.6)	(J900120)
	69)ベルケイド:尿糞中排泄、胆汁中排泄(ラット) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.6)	(J900121)
	70)ベルケイド:尿糞中排泄(サル) (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.4.6)	(J900122)
	71)腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験 (社内資料、2006年10月20日承認)	(J900403)
	72)LoRusso P.M., <i>et al.</i> :Clin. Cancer Res., 18, 2954, 2012 (PMID:22394984)	(J094206)
	73)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及び リンパ形質細胞リンパ腫)	
	74)ベルケイド:生殖発生毒性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.6)	(J900117)
	75)Richardson P.G., <i>et al.</i> :Br. J. Haematol., 137, 429, 2007 (PMID:17451408)	(J060508)
	76)Venkatakrishnan K., <i>et al.</i> :Clin. Ther., 31, 2444, 2009 (PMID:20110052)	(J079228)
	77)Hellmann A., <i>et al.</i> :Clin. Pharmacokinet., 50, 781, 2011 (PMID:22087865)	(J092362)
	78)ベルケイド適正使用ガイド(肺障害発現例の情報含む)	
	79)向井陽美, 他:臨床血液 52, 1859, 2011	(J092863)
	80)ベルケイド:安全性薬理試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.2.4)	(J900115)
	81)ベルケイド:反復投与毒性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.3、2012年12月21日承認、CTD2.6.6.3)	(J900113)
	82)ベルケイド:遺伝毒性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.4)	(J900114)
	83)ベルケイド:単回投与毒性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.2)	(J900112)
	84)ベルケイド:局所刺激性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.7、2012年12月21日承認、CTD2.6.6.7)	(J900116)
	85)ベルケイド:抗原性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.8)	(J900119)
	86)ベルケイド:免疫毒性試験 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.6.6.8)	(J900118)
	87)ベルケイド [®] :製剤の安定性 (社内資料、2006年10月20日承認、CTD2.3 品質に関する概括資料)	(J901456)
	88)ベルケイド [®] :製剤の安定性-2(社内資料、3.2.P.8 Stability)	(J901457)
2. その他の参考文献	該当資料なし	

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	ベルケイド®は多発性骨髄腫の治療薬として、2003年5月に米国で承認されて以来、米国及び欧州を含む世界100の国と地域で承認されている(2023年4月現在)(「I.1. 開発の経緯」の項参照)。また、本邦においては2018年3月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」に対する適応が、2021年8月に「全身性ALアミロイドーシス」に対する適応が承認されているが、2021年8月現在、外国において承認されている国はない。本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは一部異なる。 4. 効能又は効果 ○多発性骨髄腫 ○マントル細胞リンパ腫 ○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 ○全身性ALアミロイドーシス 6. 用法及び用量 〈多発性骨髄腫〉 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 A法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間(1、8日目)投与し、13日間休薬(9～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。 B法(再発又は難治性の場合に限る): 週2回、2週間(1、4、8、11日目)投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 〈マントル細胞リンパ腫〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/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。 〈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1.3mg/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。 〈全身性ALアミロイドーシス〉 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。
----------------------	---

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2023年7月20日アクセス)
米国:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=021602>
欧州:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velcade>

国名	米国																																																																																																																																															
会社名	販売元:Takeda Pharmaceuticals U.S.A.,Inc.																																																																																																																																															
販売名	VELCADE® (bortezomib) for injection, for subcutaneous or intravenous use																																																																																																																																															
剤形・規格	使い切りバイアルに凍結乾燥のボルテゾミブ3.5mgを含有する																																																																																																																																															
効能又は効果	成人の多発性骨髄腫 成人のマントル細胞リンパ腫																																																																																																																																															
用法及び用量	2.1 Important Dosing Guidelines VELCADE is for intravenous or subcutaneous use only. Do not administer VELCADE by any other route. Because each route of administration has a different reconstituted concentration, use caution when calculating the volume to be administered. The recommended starting dose of VELCADE is 1.3 mg/m². VELCADE is administered intravenously at a concentration of 1 mg/mL, or subcutaneously at a concentration of 2.5 mg/mL. VELCADE retreatment may be considered for patients with multiple myeloma who had previously responded to treatment with VELCADE and who have relapsed at least six months after completing prior VELCADE treatment. Treatment may be started at the last tolerated dose. When administered intravenously, administer VELCADE as a 3 to 5 second bolus intravenous injection. 2.2 Dosage in Previously Untreated Multiple Myeloma VELCADE is administered in combination with oral melphalan and oral prednisone for 9, six week treatment cycles as shown in <i>Table 1</i>. In Cycles 1 to 4, VELCADE is administered twice weekly (Days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32). In Cycles 5 to 9, VELCADE is administered once weekly (Days 1, 8, 22 and 29). At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. <table><tr><th colspan="13">Table 1: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma</th></tr><tr><th colspan="13">Twice Weekly VELCADE (Cycles 1 to 4)</th></tr><tr><th>Week</th><th colspan="4">1</th><th colspan="2">2</th><th>3</th><th colspan="2">4</th><th colspan="2">5</th><th>6</th></tr><tr><td>VELCADE (1.3 mg/m²)</td><td>Day 1</td><td>--</td><td>--</td><td>Day 4</td><td>Day 8</td><td>Day 11</td><td>rest period</td><td>Day 22</td><td>Day 25</td><td>Day 29</td><td>Day 32</td><td>rest period</td></tr><tr><td>Melphalan (9 mg/m²)</td><td>Day 1</td><td>Day 2</td><td>Day 3</td><td>Day 4</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td></tr><tr><td>Prednisone (60 mg/m²)</td><td>Day 1</td><td>Day 2</td><td>Day 3</td><td>Day 4</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td></tr><tr><th colspan="13">Once Weekly VELCADE (Cycles 5 to 9 when used in combination with Melphalan and Prednisone)</th></tr><tr><th>Week</th><th colspan="4">1</th><th colspan="2">2</th><th>3</th><th colspan="2">4</th><th colspan="2">5</th><th>6</th></tr><tr><td>VELCADE (1.3 mg/m²)</td><td>Day 1</td><td>--</td><td>--</td><td></td><td>Day 8</td><td></td><td>rest period</td><td>Day 22</td><td></td><td>Day 29</td><td></td><td>rest period</td></tr><tr><td>Melphalan (9 mg/m²)</td><td>Day 1</td><td>Day 2</td><td>Day 3</td><td>Day 4</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td></tr><tr><td>Prednisone (60 mg/m²)</td><td>Day 1</td><td>Day 2</td><td>Day 3</td><td>Day 4</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>--</td><td>rest period</td></tr></table>	Table 1: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma													Twice Weekly VELCADE (Cycles 1 to 4)													Week	1				2		3	4		5		6	VELCADE (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	rest period	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	rest period	Melphalan (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period	Prednisone (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period	Once Weekly VELCADE (Cycles 5 to 9 when used in combination with Melphalan and Prednisone)													Week	1				2		3	4		5		6	VELCADE (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--		Day 8		rest period	Day 22		Day 29		rest period	Melphalan (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period	Prednisone (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
Table 1: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma																																																																																																																																																
Twice Weekly VELCADE (Cycles 1 to 4)																																																																																																																																																
Week	1				2		3	4		5		6																																																																																																																																				
VELCADE (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	rest period	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	rest period																																																																																																																																				
Melphalan (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period																																																																																																																																				
Prednisone (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period																																																																																																																																				
Once Weekly VELCADE (Cycles 5 to 9 when used in combination with Melphalan and Prednisone)																																																																																																																																																
Week	1				2		3	4		5		6																																																																																																																																				
VELCADE (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--		Day 8		rest period	Day 22		Day 29		rest period																																																																																																																																				
Melphalan (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period																																																																																																																																				
Prednisone (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period																																																																																																																																				

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

2.3 Dose Modification Guidelines for VELCADE When Given in Combination with Melphalan and Prednisone

Prior to initiating any cycle of therapy with VELCADE in combination with melphalan and prednisone:

- Platelet count should be at least $70 \times 10^9/L$ and the absolute neutrophil count (ANC) should be at least $1 \times 10^9/L$
- Nonhematological toxicities should have resolved to Grade 1 or baseline

Table 2: Dose Modifications During Cycles of Combination VELCADE, Melphalan and Prednisone Therapy

Toxicity	Dose Modification or Delay
Hematological toxicity during a cycle: If prolonged Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia, or thrombocytopenia with bleeding is observed in the previous cycle	Consider reduction of the melphalan dose by 25% in the next cycle
If platelet count is not above $30 \times 10^9/L$ or ANC is not above $0.75 \times 10^9/L$ on a VELCADE dosing day (other than Day 1)	Withhold VELCADE dose
If several VELCADE doses in consecutive cycles are withheld due to toxicity	Reduce VELCADE dose by one dose level (from 1.3 mg/m^2 to 1 mg/m^2 , or from 1 mg/m^2 to 0.7 mg/m^2)
Grade 3 or higher nonhematological toxicities	Withhold VELCADE therapy until symptoms of toxicity have resolved to Grade 1 or baseline. Then, VELCADE may be reinitiated with one dose level reduction (from 1.3 mg/m^2 to 1 mg/m^2 , or from 1 mg/m^2 to 0.7 mg/m^2). For VELCADE-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold or modify VELCADE as outlined in Table 5.

For information concerning melphalan and prednisone, see manufacturer's prescribing information.

Dose modifications guidelines for peripheral neuropathy are provided.

2.4 Dosage in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma

VELCADE (1.3 mg/m^2) is administered intravenously in combination with intravenous rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and oral prednisone (VcR-CAP) for 6, three week treatment cycles as shown in Table 3. VELCADE is administered first followed by rituximab. VELCADE is administered twice weekly for two weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a ten day rest period on Days 12 to 21. For patients with a response first documented at Cycle 6, two additional VcR-CAP cycles are recommended. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

Table 3: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma

Twice Weekly VELCADE (6, Three Week Cycles)*								
Week	1				2		3	
VELCADE (1.3 mg/m^2)	Day 1	--	--	Day 4	--	Day 8	Day 11	rest period
Rituximab (375 mg/m^2) Cyclophosphamide (750 mg/m^2) Doxorubicin (50 mg/m^2)	Day 1	--	--			--	--	rest period
Prednisone (100 mg/m^2)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	--	--	rest period

* Dosing may continue for two more cycles (for a total of eight cycles) if response is first seen at Cycle 6.

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

2.5 Dose Modification Guidelines for VELCADE When Given in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone
Prior to the first day of each cycle (other than Cycle 1):

- Platelet count should be at least $100 \times 10^9/L$ and absolute neutrophil count (ANC) should be at least $1.5 \times 10^9/L$
 - Hemoglobin should be at least 8 g/dL (at least 4.96 mmol/L)
 - Nonhematologic toxicity should have recovered to Grade 1 or baseline
- Interrupt VELCADE treatment at the onset of any Grade 3 hematologic or nonhematological toxicities, excluding neuropathy. For dose adjustments, see *Table 4* below.

Table 4: Dose Modifications on Days 4, 8, and 11 During Cycles of Combination VELCADE, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone Therapy

Toxicity	Dose Modification or Delay
Hematological Toxicity	
· Grade 3 or higher neutropenia, or a platelet count not at or above $25 \times 10^9/L$	Withhold VELCADE therapy for up to 2 weeks until the patient has an ANC at or above $0.75 \times 10^9/L$ and a platelet count at or above $25 \times 10^9/L$. · If, after VELCADE has been withheld, the toxicity does not resolve, discontinue VELCADE. · If toxicity resolves such that the patient has an ANC at or above $0.75 \times 10^9/L$ and a platelet count at or above $25 \times 10^9/L$, VELCADE dose should be reduced by 1 dose level (from $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, or from $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$).
Grade 3 or higher nonhematological toxicities	Withhold VELCADE therapy until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 2 or better. Then, VELCADE may be reinitiated with one dose level reduction (from $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, or from $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ to $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$). For VELCADE-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold or modify VELCADE as outlined in <i>Table 5</i> .

For information concerning rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone, see manufacturer's prescribing information.

2.6 Dosage and Dose Modifications for Relapsed Multiple Myeloma and Relapsed Mantle Cell Lymphoma

VELCADE ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$) is administered twice weekly for two weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a ten day rest period (Days 12 to 21). For extended therapy of more than eight cycles, VELCADE may be administered on the standard schedule or, for relapsed multiple myeloma, on a maintenance schedule of once weekly for four weeks (Days 1, 8, 15, and 22) followed by a 13 day rest period (Days 23 to 35). At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

Patients with multiple myeloma who have previously responded to treatment with VELCADE (either alone or in combination) and who have relapsed at least six months after their prior VELCADE therapy may be started on VELCADE at the last tolerated dose. Retreated patients are administered VELCADE twice weekly (Days 1, 4, 8, and 11) every three weeks for a maximum of eight cycles. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. VELCADE may be administered either as a single agent or in combination with dexamethasone.

VELCADE therapy should be withheld at the onset of any Grade 3 nonhematological or Grade 4 hematological toxicities excluding neuropathy as discussed below. Once the symptoms of the toxicity have resolved, VELCADE therapy may be reinitiated at a 25% reduced dose ($1.3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ reduced to $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$; $1 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ reduced to $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$).

(2023年7月時点)

1. 主な外国での 発売状況(つづき)	国名	欧州
	会社名	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
	販売名	VELCADE® 1 mg powder for solution for injection VELCADE® 3.5 mg powder for solution for injection
	剤形・規格	<VELCADE® 1 mg powder for solution for injection> 各バイアルにボルテゾミブ1mgを含有する(マンニトールボロン酸エステルとして)。 <VELCADE® 3.5 mg powder for solution for injection> 各バイアルにボルテゾミブ3.5mgを含有する(マンニトールボロン酸エステルとして)。
	効能又は効果	VELCADEは単剤又はペグ化リポソーマルドキソルビシンあるいはデキサメタゾンとの併用により、成人の最低1回の前治療歴があり、かつ造血幹細胞移植を既に施行した、あるいは造血幹細胞移植の適応とならない進行性の多発性骨髄腫患者に対して適応となる。 VELCADEはメルファラン及びprednisoneとの併用により、成人の造血幹細胞移植及び高用量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に対して適応となる。 VELCADEはデキサメタゾン又はデキサメタゾン＋サリドマイドとの併用により、成人の造血幹細胞移植及び高用量化学療法の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者に対する導入療法として適応となる。 VELCADEはリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びprednisoneとの併用により、成人の造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者に対して適応となる。
用法及び用量		VELCADE treatment must be initiated under supervision of a physician experienced in the treatment of cancer patients, however VELCADE may be administered by a healthcare professional experienced in use of chemotherapeutic agents. VELCADE must be reconstituted by a healthcare professional. <u>Posology for treatment of progressive multiple myeloma (patients who have received at least one prior therapy)</u> <i>Monotherapy</i> VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection at the recommended dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks on days 1, 4, 8, and 11 in a 21-day treatment cycle. This 3-week period is considered a treatment cycle. It is recommended that patients receive 2 cycles of VELCADE following a confirmation of a complete response. It is also recommended that responding patients who do not achieve a complete remission receive a total of 8 cycles of VELCADE therapy. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. <i>Dose adjustments during treatment and re-initiation of treatment for monotherapy</i> VELCADE treatment must be withheld at the onset of any Grade 3 non-haematological or any Grade 4 haematological toxicities, excluding neuropathy as discussed below. Once the symptoms of the toxicity have resolved, VELCADE treatment may be re-initiated at a 25% reduced dose (1.3 mg/m² reduced to 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² reduced to 0.7 mg/m²). If the toxicity is not resolved or if it recurs at the lowest dose, discontinuation of VELCADE must be considered unless the benefit of treatment clearly outweighs the risk.

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

Neuropathic pain and/or peripheral neuropathy

Patients who experience bortezomib-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy are to be managed as presented in Table 1. Patients with pre-existing severe neuropathy may be treated with VELCADE only after careful risk/benefit assessment.

Table 1: Recommended posology modifications for bortezomib-related neuropathy*

Severity of neuropathy	Posology modification
Grade 1 (asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia) with no pain or loss of function	None
Grade 1 with pain or Grade 2 (moderate symptoms; limiting instrumental Activities of Daily Living (ADL)**)	Reduce VELCADE to 1.0 mg/m ² or Change VELCADE treatment schedule to 1.3 mg/m ² once per week
Grade 2 with pain or Grade 3 (severe symptoms; limiting self care ADL***)	Withhold VELCADE treatment until symptoms of toxicity have resolved. When toxicity resolves re-initiate VELCADE treatment and reduce dose to 0.7 mg/m ² once per week.
Grade 4 (life-threatening consequences; urgent intervention indicated) and/or severe autonomic neuropathy	Discontinue VELCADE

* Based on posology modifications in Phase II and III multiple myeloma studies and post-marketing experience.

Grading based on NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0.

** *Instrumental ADL*: refers to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using telephone, managing money, etc;

*** *Self care ADL*: refers to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medicinal products, and not bedridden.

Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection at the recommended dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks on days 1, 4, 8, and 11 in a 21-day treatment cycle. This 3-week period is considered a treatment cycle. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. Pegylated liposomal doxorubicin is administered at 30 mg/m² on day 4 of the VELCADE treatment cycle as a 1 hour intravenous infusion administered after the VELCADE injection.

Up to 8 cycles of this combination therapy can be administered as long as patients have not progressed and tolerate treatment. Patients achieving a complete response can continue treatment for at least 2 cycles after the first evidence of complete response, even if this requires treatment for more than 8 cycles. Patients whose levels of paraprotein continue to decrease after 8 cycles can also continue for as long as treatment is tolerated and they continue to respond.

For additional information concerning pegylated liposomal doxorubicin, see the corresponding Summary of Product Characteristics.

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

Combination with dexamethasone

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection at the recommended dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks on days 1, 4, 8, and 11 in a 21 day treatment cycle. This 3-week period is considered a treatment cycle. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. Dexamethasone is administered orally at 20 mg on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of the VELCADE treatment cycle. Patients achieving a response or a stable disease after 4 cycles of this combination therapy can continue to receive the same combination for a maximum of 4 additional cycles. For additional information concerning dexamethasone, see the corresponding Summary of Product Characteristics.

Dose adjustments for combination therapy for patients with progressive multiple myeloma

For VELCADE dosage adjustments for combination therapy follow dose modification guidelines described under monotherapy above.

Posology for previously untreated multiple myeloma patients not eligible for haematopoietic stem cell transplantation

Combination therapy with melphalan and prednisone

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection in combination with oral melphalan and oral prednisone as shown in Table 2. A 6-week period is considered a treatment cycle. In Cycles 1-4, VELCADE is administered twice weekly on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32. In Cycles 5-9, VELCADE is administered once weekly on days 1, 8, 22 and 29.

At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. Melphalan and prednisone should both be given orally on days 1, 2, 3 and 4 of the first week of each VELCADE treatment cycle. Nine treatment cycles of this combination therapy are administered.

Table 2: Recommended posology for VELCADE in combination with melphalan and prednisone

Twice weekly VELCADE (cycles 1-4)												
Week	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	rest period	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	rest period
M (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
P (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
Once weekly VELCADE (cycles 5-9)												
Week	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	--	Day 8		rest period	Day 22		Day 29		rest period
M (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--		rest period	--				rest period
P (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--		rest period	--				rest period

Vc=VELCADE; M=melphalan, P=prednisone

Dose adjustments during treatment and re-initiation of treatment for combination therapy with melphalan and prednisone

Prior to initiating a new cycle of therapy:

- Platelet counts should be $\geq 70 \times 10^9/l$ and the absolute neutrophils count should be $\geq 1.0 \times 10^9/l$
- Non-haematological toxicities should have resolved to Grade 1 or baseline

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

Table 3: Posology modifications during subsequent cycles of VELCADE therapy in combination with melphalan and prednisone

Toxicity	Posology modification or delay
<i>Haematological toxicity during a cycle</i> · If prolonged Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia, or thrombocytopenia with bleeding is observed in the previous cycle	Consider reduction of the melphalan dose by 25% in the next cycle.
· If platelet counts $\leq 30 \times 10^9/l$ or ANC $\leq 0.75 \times 10^9/l$ on a VELCADE dosing day (other than day 1)	VELCADE therapy should be withheld
· If several VELCADE doses in a cycle are withheld (≥ 3 doses during twice weekly administration or ≥ 2 doses during weekly administration)	VELCADE dose should be reduced by 1 dose level (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²)
<i>Grade ≥ 3 non-haematological toxicities</i>	VELCADE therapy should be withheld until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 1 or baseline. Then, VELCADE may be reinitiated with one dose level reduction (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²). For VELCADE-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold and/or modify VELCADE as outlined in Table 1.

For additional information concerning melphalan and prednisone, see the corresponding Summary of Product Characteristics.

Posology for previously untreated multiple myeloma patients eligible for haematopoietic stem cell transplantation (induction therapy)

Combination therapy with dexamethasone

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection at the recommended dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks on days 1, 4, 8, and 11 in a 21-day treatment cycle. This 3-week period is considered a treatment cycle. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. Dexamethasone is administered orally at 40 mg on days 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 and 11 of the VELCADE treatment cycle.

Four treatment cycles of this combination therapy are administered.

Combination therapy with dexamethasone and thalidomide

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection at the recommended dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks on days 1, 4, 8, and 11 in a 28 day treatment cycle. This 4-week period is considered a treatment cycle. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE. Dexamethasone is administered orally at 40 mg on days 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 and 11 of the VELCADE treatment cycle.

Thalidomide is administered orally at 50 mg daily on days 1–14 and if tolerated the dose is increased to 100 mg on days 15–28, and thereafter may be further increased to 200 mg daily from cycle 2.

Four treatment cycles of this combination are administered. It is recommended that patients with at least partial response receive 2 additional cycles.

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

Table 4: Posology for VELCADE combination therapy for patients with previously untreated multiple myeloma eligible for haematopoietic stem cell transplantation

Vc+ Dx	Cycles 1 to 4				
	Week	1	2	3	
	Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1, 4	Day 8, 11	Rest Period	
	Dx 40 mg	Day 1, 2, 3, 4	Day 8, 9, 10, 11	–	
Vc+Dx+T	Cycle 1				
	Week	1	2	3	4
	Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1, 4	Day 8, 11	Rest Period	Rest Period
	T 50 mg	Daily	Daily	–	–
	T 100 mg ^a	–	–	Daily	Daily
	Dx 40 mg	Day 1, 2, 3, 4	Day 8, 9, 10, 11	–	–
	Cycles 2 to 4 ^b				
	Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1, 4	Day 8, 11	Rest Period	Rest Period
	T 200 mg ^a	Daily	Daily	Daily	Daily
	Dx 40 mg	Day 1, 2, 3, 4	Day 8, 9, 10, 11	–	–

Vc=VELCADE; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

^a Thalidomide dose is increased to 100 mg from week 3 of Cycle 1 only if 50 mg is tolerated and to 200 mg from cycle 2 onwards if 100 mg is tolerated.

^b Up to 6 cycles may be given to patients who achieve at least a partial response after 4 cycles

Dosage adjustments for transplant eligible patients

For VELCADE dosage adjustments, dose modification guidelines described for monotherapy should be followed.

In addition, when VELCADE is given in combination with other chemotherapeutic medicinal products, appropriate dose reductions for these products should be considered in the event of toxicities according to the recommendations in the Summary of Product Characteristics.

Posology for patients with previously untreated mantle cell lymphoma (MCL)
Combination therapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (VcR-CAP)

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is administered via intravenous injection at the recommended dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks on days 1, 4, 8, and 11, followed by a 10-day rest period on days 12–21. This 3-week period is considered a treatment cycle. Six VELCADE cycles are recommended, although for patients with a response first documented at cycle 6, two additional VELCADE cycles may be given. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

The following medicinal products are administered on day 1 of each VELCADE 3 week treatment cycle as intravenous infusions: rituximab at 375 mg/m², cyclophosphamide at 750 mg/m² and doxorubicin at 50 mg/m². Prednisone is administered orally at 100 mg/m² on days 1, 2, 3, 4 and 5 of each VELCADE treatment cycle.

Dose adjustments during treatment for patients with previously untreated mantle cell lymphoma

Prior to initiating a new cycle of therapy:

- Platelet counts should be $\geq 100,000$ cells/ μ L and the absolute neutrophils count (ANC) should be $\geq 1,500$ cells/ μ L
- Platelet counts should be $\geq 75,000$ cells/ μ L in patients with bone marrow infiltration or splenic sequestration
- Haemoglobin ≥ 8 g/dL
- Non-haematological toxicities should have resolved to Grade 1 or baseline.

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

VELCADE treatment must be withheld at the onset of any $\geq$ Grade 3 VELCADE-related non-haematological toxicities (excluding neuropathy) or $\geq$ Grade 3 haematological toxicities. For dose adjustments, see Table 5 below.

Granulocyte colony stimulating factors may be administered for haematologic toxicity according to local standard practice. Prophylactic use of granulocyte colony stimulating factors should be considered in case of repeated delays in cycle administration. Platelet transfusion for the treatment of thrombocytopenia should be considered when clinically appropriate.

Table 5: Dose adjustments during treatment for patients with previously untreated mantle cell lymphoma

Toxicity	Posology modification or delay
<i>Haematological toxicity</i>	
· $\geq$ Grade 3 neutropenia with fever, Grade 4 neutropenia lasting more than 7 days, a platelet count $< 10,000$ cells/ μ L	VELCADE therapy should be withheld for up to 2 weeks until the patient has an ANC ≥ 750 cells/ μ L and a platelet count $\geq 25,000$ cells/ μ L. · If, after VELCADE has been held, the toxicity does not resolve, as defined above, then VELCADE must be discontinued. · If toxicity resolves i.e. patient has an ANC ≥ 750 cells/ μ L and a platelet count $\geq 25,000$ cells/ μ L, VELCADE may be reinitiated at a dose reduced by one dose level (from 1.3 mg/m^2 to 1 mg/m^2 , or from 1 mg/m^2 to 0.7 mg/m^2).
· If platelet counts $< 25,000$ cells/ μ L, or ANC < 750 cells/ μ L on a VELCADE dosing day (other than Day 1 of each cycle)	VELCADE therapy should be withheld
<i>Grade ≥ 3 non-haematological toxicities considered to be related to VELCADE</i>	VELCADE therapy should be withheld until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 2 or better. Then, VELCADE may be reinitiated at a dose reduced by one dose level (from 1.3 mg/m^2 to 1 mg/m^2 , or from 1 mg/m^2 to 0.7 mg/m^2). For VELCADE-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold and/or modify VELCADE as outlined in Table 1.

In addition, when VELCADE is given in combination with other chemotherapeutic medicinal products, appropriate dose reductions for these medicinal products should be considered in the event of toxicities, according to the recommendations in the respective Summary of Product Characteristics.

Special populations

Elderly

There is no evidence to suggest that dose adjustments are necessary in patients over 65 years of age with multiple myeloma or with mantle cell lymphoma.

There are no studies on the use of VELCADE in elderly patients with previously untreated multiple myeloma who are eligible for high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation.

Therefore no dose recommendations can be made in this population.

In a study in previously untreated mantle cell lymphoma patients, 42.9% and 10.4% of patients exposed to VELCADE were in the range 65–74 years and ≥ 75 years of age, respectively. In patients aged ≥ 75 years, both regimens, VcR-CAP as well as R-CHOP, were less tolerated.

1. 主な外国での
発売状況(つづき)

Hepatic impairment

Patients with mild hepatic impairment do not require a dose adjustment and should be treated per the recommended dose. Patients with moderate or severe hepatic impairment should be started on VELCADE at a reduced dose of 0.7 mg/m² per injection during the first treatment cycle, and a subsequent dose escalation to 1.0 mg/m² or further dose reduction to 0.5 mg/m² may be considered based on patient tolerability.

Table 6: Recommended starting dose modification for VELCADE in patients with hepatic impairment

Grade of hepatic impairment*	Bilirubin level	SGOT (AST) levels	Modification of starting dose
Mild	≤ 1.0 x ULN	> ULN	None
	> 1.0 x -1.5 x ULN	Any	None
Moderate	> 1.5 x -3 x ULN	Any	Reduce VELCADE to 0.7 mg/m ² in the first treatment cycle. Consider dose escalation to 1.0 mg/m ² or further dose reduction to 0.5 mg/m ² in subsequent cycles based on patient tolerability.
Severe	> 3 x ULN	Any	

Abbreviations: SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase;

AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of the normal range.

* Based on NCI Organ Dysfunction Working Group classification for categorising hepatic impairment (mild, moderate, severe).

Renal impairment

The pharmacokinetics of bortezomib are not influenced in patients with mild to moderate renal impairment (Creatinine Clearance [CrCL] > 20 ml/min/1.73 m²); therefore, dose adjustments are not necessary for these patients. It is unknown if the pharmacokinetics of bortezomib are influenced in patients with severe renal impairment not undergoing dialysis (CrCL < 20 ml/min/1.73 m²). Since dialysis may reduce bortezomib concentrations, VELCADE should be administered after the dialysis procedure.

Paediatric population

The safety and efficacy of VELCADE in children below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is available for intravenous administration only.

VELCADE 3.5 mg powder for solution for injection is available for intravenous or subcutaneous administration.

VELCADE should not be given by other routes. Intrathecal administration has resulted in death.

Intravenous injection

VELCADE 1 mg powder for solution for injection is for intravenous administration only. The reconstituted solution is administered as a 3–5 second bolus intravenous injection through a peripheral or central intravenous catheter followed by a flush with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

When VELCADE is given in combination with other medicinal products, refer to the Summary of Product Characteristics of these products for instructions for administration.

(2023年7月時点)

2. 海外における 臨床支援情報	妊婦に関する情報 本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋) 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg (0.6mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 <米国の添付文書(2023年7月時点)> Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action and findings in animals, VELCADE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no studies with the use of VELCADE in pregnant women to inform drug-associated risks. Bortezomib caused embryo-fetal lethality in rabbits at doses lower than the clinical dose. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of bortezomib or its metabolites in human milk, the effects of the drug on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from VELCADE is unknown, advise nursing women not to breastfeed during treatment with VELCADE and for two months after treatment. Females and Males of Reproductive Potential Based on its mechanism of action and findings in animals, VELCADE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. <u>Pregnancy Testing</u> Conduct pregnancy testing in females of reproductive potential prior to initiating VELCADE treatment. <u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VELCADE and for seven months after the last dose. <i>Males</i> Males with female partners of reproductive potential should use effective contraception during treatment with VELCADE and for four months after the last dose.
-----------------------------	---

2. 海外における 臨床支援情報 (つづき)	<u>Infertility</u> Based on the mechanism of action and findings in animals, VELCADE may have an effect on either male or female fertility. <オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy): C (2023年7月時点) > C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. 小児等への投与に関する情報 本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋) 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <米国の添付文書 (2023年7月時点) > Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients. The activity and safety of VELCADE in combination with intensive reinduction chemotherapy was evaluated in pediatric and young adult patients with lymphoid malignancies (pre-B cell ALL 77%, 16% with T-cell ALL, and 7% T-cell lymphoblastic lymphoma (LL)), all of whom relapsed within 36 months of initial diagnosis in a single-arm multicenter, nonrandomized cooperative group trial. An effective reinduction multiagent chemotherapy regimen was administered in three blocks. Block 1 included vincristine, prednisone, doxorubicin and pegaspargase; Block 2 included cyclophosphamide, etoposide and methotrexate; Block 3 included high dose cytosine arabinoside and asparaginase. VELCADE was administered at a dose of 1.3 mg/m² as a bolus intravenous injection on Days 1, 4, 8, and 11 of Block 1 and Days 1, 4, and 8 of Block 2. There were 140 patients with ALL or LL enrolled and evaluated for safety. The median age was ten years (range 1 to 26), 57% were male, 70% were white, 14% were black, 4% were Asian, 2% were American Indian/Alaska Native, 1% were Pacific Islander. The activity was evaluated in a prespecified subset of the first 60 evaluable patients enrolled on the study with pre-B ALL ≤21 years and relapsed <36 months from diagnosis. The complete remission (CR) rate at day 36 was compared to that in a historical control set of patients who had received the identical backbone therapy without VELCADE. There was no evidence that the addition of VELCADE had any impact on the CR rate. No new safety concerns were observed when VELCADE was added to a chemotherapy backbone regimen as compared with a historical control group in which the backbone regimen was given without VELCADE. The BSA-normalized clearance of bortezomib in pediatric patients was similar to that observed in adults.
---------------------------------------	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	(1) 粉碎 該当しない (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 該当しない
2. その他の関連資料	追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・ 適正使用ガイド ハンドブック 詳細：https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291412 (2023年7月20日アクセス) その他の患者向け資料 ・ ベルケイト[®]の投与を受けられる皆様とご家族の方へ(多発性骨髄腫編) ・ ベルケイト[®]の投与を受けられる皆様とご家族の方へ(MCL編) ・ ベルケイト[®]の投与を受けられる皆様とご家族の方へ(マクログロブリン血症版) ・ ベルケイト[®]神経症状チェックシート 多発性骨髄腫 ・ 治療日誌 多発性骨髄腫 詳細：https://www.janssenpro.jp/product/vel/vel (2023年7月20日アクセス)

