

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「警告」、「効能又は効果」、「用法及び用量」等
改訂のお知らせ
添付文書の新記載要領への変更のお知らせ

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

ベルケイト[®] 注射用**3mg**

（一般名：ボルテソミブ）

2021年8月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品につきまして「警告」、「効能又は効果」、「用法及び用量」等の一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

また、標記製品の添付文書につきまして、新記載要領へ変更致しました。主に、項目名の変更、項目の移動、重複記載の削除等の記載整備となり、内容の改訂はございません。

なお、新記載要領の概要につきましては、下記ホームページをご参照くださいますようお願い申し上げます。

<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/descriptions.html>

今後のご使用に際しましては、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

《今回の「警告」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」等の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.303（2021年11月発行）に掲載される予定です。》

【改訂内容】

承認事項一部変更承認による改訂

部：追記箇所、部：削除箇所

改訂後	改訂前
1. 警告 1.14 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 アミロイドー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。 1.2～1.32～4 <略> 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 5. 効能又は効果に関連する注意 <多発性骨髄腫、及び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] 6. 用法及び用量 <略> <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。	【警告】 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。 2.～4 <略> 【効能・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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫の場合、「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。 【用法・用量】 <略>

改 訂 後	改 訂 前														
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1.16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。 7.1.14)ー 多発性骨髄腫、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における用量調節及び全身性ALアミロイドーシス 〈略〉 7.1.22)ー 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/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。[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 <table border="1" data-bbox="161 976 777 1512"> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>用法及び用量変更の目安</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">〈略〉</td></tr> <tr> <td>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）</td><td>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/m²の場合 1.0mg/m²へ減量、 1.0mg/m²の場合 0.7mg/m²へ減量）</td></tr> <tr> <td>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</td><td>「7.1.16.4)(2) 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]</td></tr> </tbody> </table>	副作用	用法及び用量変更の目安	〈略〉		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	「7.1.16.4)(2) 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]	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 - 多発性骨髄腫の場合、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、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。 - マントル細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法については、「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。 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 - 未治療の多発性骨髄腫及び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。 - 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。 - 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。 1) 多発性骨髄腫、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における用量調節 〈略〉 2) マントル細胞リンパ腫における用量調節 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/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。 ・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・用量変更の目安 <table border="1" data-bbox="818 1559 1417 1937"> <thead> <tr> <th>副作用</th><th>用法・用量変更の目安</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">〈略〉</td></tr> <tr> <td>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）</td><td>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/m²の場合 1.0mg/m²へ減量、 1.0mg/m²の場合 0.7mg/m²へ減量）</td></tr> </tbody> </table>	副作用	用法・用量変更の目安	〈略〉		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）
副作用	用法及び用量変更の目安														
〈略〉															
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	「7.1.16.4)(2) 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]														
副作用	用法・用量変更の目安														
〈略〉															
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）														
※NCI-CTCAE v4.0 〈多発性骨髄腫〉 7.24 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。 7.34 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 7.52 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															

改 訂 後	改 訂 前		
や化学療法歴に応じて選択をすること。[17.1.5 参照] 7.65 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] 11.4. 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。	<table border="1" data-bbox="818 304 1417 465"> <tr> <td data-bbox="818 304 1102 465">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</td><td data-bbox="1102 304 1417 465">「6.1)(2) 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。</td></tr> </table> ※NCI-CTCAE v4.0 【使用上の注意】 4. 副作用 未治療の多発性骨髄腫患者を対象にダラツムマブ（遺伝子組換え）、メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験において、333 例（日本人 11 例を含む）中 250 例（75.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用〔10％以上を記載〕は、血小板減少〔115 例 34.5％〕、好中球減少〔104 例 31.2％〕、末梢性感覚ニューロパチー〔92 例 27.6％〕、貧血〔39 例 11.7％〕であった。（用法追加承認時）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験、及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象にメルファラン及びプレドニゾロンとの併用で本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用〔30％以上を記載〕は、リンパ球減少〔131 例 98.5％〕、白血球減少〔128 例 96.2％〕、好中球減少〔127 例 95.5％〕、血小板減少〔126 例 94.7％〕、貧血〔88 例 66.2％〕、食欲不振〔75 例 56.4％〕、下痢〔75 例 56.4％〕、発疹〔75 例 56.4％〕、便秘〔69 例 51.9％〕、悪心〔67 例 50.4％〕、LDH 増加〔67 例 50.4％〕、CRP 増加〔66 例 49.6％〕、発熱〔52 例 39.1％〕、体重減少〔52 例 39.1％〕、末梢性ニューロパチー〔52 例 39.1％〕、低ナトリウム血症〔51 例 38.3％〕、Al-P 増加〔51 例 38.3％〕、倦怠感〔50 例 37.6％〕、嘔吐〔47 例 35.3％〕、肝機能異常〔47 例 35.3％〕、高血糖〔44 例 33.1％〕、高カリウム血症〔41 例 30.8％〕であった。（効能追加承認時）再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した特定使用成績調査及び使用成績調査において、1186 例中 1060 例（89.4％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用〔10％以上を記載〕は、血小板減少〔691 例	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	「6.1)(2) 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。
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	「6.1)(2) 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。		

改 訂 後	改 訂 前
11.1.4) 重大な副作用 11.1.1-(4) 肺障害 間質性肺炎 (0.20.4%、2.5%^{注1)})、急性肺水腫 (0.50.6%、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^{1)、2)}、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	58.3%]、白血球減少 [332 例 28.0%]、発熱 [299 例 25.2%]、貧血 [216 例 18.2%]、感覚減退 [199 例 16.8%]、好中球減少 [184 例 15.5%]、便秘 [183 例 15.4%]、下痢 [181 例 15.3%]、末梢性ニューロパチー [170 例 14.3%]、LDH 増加 [139 例 11.7%]、带状疱疹 [134 例 11.3%]、CRP 増加 [129 例 10.9%]、発疹 [126 例 10.6%] であった。(再審査終了時) 前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147 例中 124 例 (84%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 [10%以上を記載] は、末梢性感覚ニューロパチー [51 例 35%]、血小板減少 [44 例 30%]、好中球減少 [34 例 23%]、神経痛 [34 例 23%]、貧血 [28 例 19%]、下痢 [28 例 19%]、白血球減少 [26 例 18%]、悪心 [24 例 16%]、発熱 [18 例 12%] 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。(用法追加承認時) 未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例において、240 例 (日本人 7 例を含む) 中 227 例 (94.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用 [10%以上を記載] は、好中球減少 [190 例 79.2%]、血小板減少 [163 例 67.9%]、白血球減少 [100 例 41.7%]、貧血 [86 例 35.8%]、下痢 [57 例 23.8%]、末梢性感覚ニューロパチー [52 例 21.7%]、リンパ球減少 [48 例 20.0%]、悪心 [44 例 18.3%]、疲労 [42 例 17.5%]、便秘 [41 例 17.1%]、発熱性好中球減少症 [36 例 15.0%]、発熱 [33 例 13.8%]、食欲不振 [31 例 12.9%]、無力症 [29 例 12.1%]、神経痛 [25 例 10.4%] であった。(効能追加承認時) 1) 重大な副作用 (1) 肺障害：間質性肺炎 (0.1%、2.5%^{注)})、急性肺水腫 (0.6%、0.4%^{注)})、胸水 (0.1%、1.6%^{注)})、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%、頻度不明^{注)}) 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。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。

改 訂 後	改 訂 前
用量シタラビンの 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-(2) 心障害 うっ血性心不全（1.341.2%）、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-(3) 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー（28.228.328.3%）、神経障害性疼痛（14.846.014.8%）、錯感覚（8.69.48.9%）、末梢性ニューロパチー（8.18.98.9%）、感覚減退（3.63.93.9%）、末梢性運動ニューロパチー（2.32.62.6%）、灼熱感（0.4%）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 Grade2 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 Grade3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又は Grade2 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-(4) 骨髄抑制 血小板減少（39.042.342.3%）、好中球減少	(2) 心障害：うっ血性心不全（1.2%）、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ので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。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。 (3) 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー（28.3%）、神経障害性疼痛（16.0%）、錯感覚（9.4%）、末梢性ニューロパチー（8.9%）、感覚減退（3.9%）、末梢性運動ニューロパチー（2.6%）、灼熱感（0.4%）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ので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。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。 (4) 骨髄抑制：血小板減少（42.3%）、好中球減少（38.9%）、貧血（23.3%）、白血球減

改訂後	改訂前																
(34.838.9%)、貧血 (21.923.3%)、白血球減少 (17.919.9%)、リンパ球減少 (10.9%)、発熱性好中球減少症 (2.83.2%)、汎血球減少 (0.1%) があらわれることがある。骨髓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（Grade3 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 <table><tr><th>投与開始前の血小板数^{注 2)}</th><th>患者数 (n=331) 注 3)</th><th>10,000/ μL 未満の 患者数 (%)</th><th>10,000 ~ 25,000/ μL の患者数 (%)</th></tr><tr><td>75,000/ μL 以上</td><td>309</td><td>8 (3%)</td><td>36 (12%)</td></tr><tr><td>50,000/ μL 以上 75,000/ μL 未満</td><td>14</td><td>2 (14%)</td><td>11 (79%)</td></tr><tr><td>10,000/ μL 以上 50,000/ μL 未満</td><td>7</td><td>1 (14%)</td><td>5 (71%)</td></tr></table> 注 2) 投与開始前の血小板数として 50,000/ μL 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 11.1.5-(5) イレウス (0.70.8%) 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] 11.1.6-(6) 肝機能障害 AST の増加 (0.70.6%)、ALT の増加 (0.70.6%)、γ-GTP の増加 (0.60.5%)、ALP の増加 (0.50.4%) 及び血中ビリルビンの増加 (0.60.5%) 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	投与開始前の血小板数 ^{注 2)}	患者数 (n=331) 注 3)	10,000/ μL 未満の 患者数 (%)	10,000 ~ 25,000/ μL の患者数 (%)	75,000/ μL 以上	309	8 (3%)	36 (12%)	50,000/ μL 以上 75,000/ μL 未満	14	2 (14%)	11 (79%)	10,000/ μL 以上 50,000/ μL 未満	7	1 (14%)	5 (71%)	少 (19.9%)、リンパ球減少 (10.9%)、発熱性好中球減少症 (3.2%)、汎血球減少 (0.1%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髓機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。 (5) イレウス (0.8%)：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。 (6) 肝機能障害：AST (GOT) の増加 (0.6%)、ALT (GPT) の増加 (0.6%)、γ-GTP の増加 (0.5%)、Al-P の増加 (0.4%) 及び血中ビリルビンの増加 (0.5%) 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
投与開始前の血小板数 ^{注 2)}	患者数 (n=331) 注 3)	10,000/ μL 未満の 患者数 (%)	10,000 ~ 25,000/ μL の患者数 (%)														
75,000/ μL 以上	309	8 (3%)	36 (12%)														
50,000/ μL 以上 75,000/ μL 未満	14	2 (14%)	11 (79%)														
10,000/ μL 以上 50,000/ μL 未満	7	1 (14%)	5 (71%)														

改 訂 後					改 訂 前				
れることがある。[8.3、8.8、9.1.2 参照]					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。				
11.1.7-(7) 低血圧 低血圧 (3.034% 3.1%)、起立性低血圧 (2.225% 2.5%) 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]					(7) 低血圧 ：低血圧 (3.1%)、起立性低血圧 (2.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。				
11.1.8~11.1.9-(8)~(9) <略>					(8) ~ (9) <略>				
11.1.10-(10) 発熱 (12.443.8% 13.8%) 本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade1~2 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。					(10) 発熱 (13.8%) ：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade1~2 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。				
11.1.11-(11) <略>					(11) <略>				
11.1.12-(12) 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、 及び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)					(12) 進行性多巣性白質脳症 (頻度不明) ：進行性多巣性白質脳症 (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。 注) 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及び多発性骨髄腫を対象とした国際共同試験 (日本人症例のみ) の集計)				
11.22-その他の副作用					2) その他の副作用				
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明		10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	带状疱疹、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、敗血症、鼻咽頭炎、感染性腸炎、麦粒腫、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、中耳炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎	感染症	感染	带状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、口腔カンジダ症、敗血症、鼻咽頭炎、感染性腸炎、 麦粒腫、膀胱炎、蜂巣炎、中耳炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎
<略>					<略>				
精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、 <u>うつ病</u> 、失神、	嗅覚錯誤	精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、味覚異常、うつ病、失神、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾	嗅覚錯誤

改 訂 後					改 訂 前				
			味覚異常、うつ病、失神、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾眠、体位性めまい				眠、体位性めまい		
眼			霧視、結膜炎、眼瞼炎、眼部腫脹、ドライアイ、眼瞼炎、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	眼		霧視、結膜炎、眼部腫脹、ドライアイ、眼瞼炎、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
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、徐脈	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	心電図 QT 延長、徐脈	
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻漏、肺高血圧症、鼻漏	喀血、上気道の炎症、咽喉頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、肺高血圧症、鼻漏	喀血、上気道の炎症、咽喉頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸
消化器	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛	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、齦歯	齦歯、口唇炎、耳下腺腫大	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	齦歯、口唇炎、耳下腺腫大
<略>					<略>				
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、潮紅、PO2 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、PO2 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	その他			注射部位反応、静脈炎、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、潮紅、PO2 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、PO2 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

改訂後	改訂前						
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈多発性骨髄腫〉 17.1.1～17.1.4 4)～3) <略> 〈マントル細胞リンパ腫〉 17.1.5 4) <略> 〈全身性 AL アミロイドーシス〉 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001 試験） 未治療の全身性 AL アミロイドーシスに対する国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001 試験）の成績概要は以下のとおりであった。未治療の全身性 AL アミロイドーシス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、本剤^{注1)}1.3mg/m²、シクロホスファミド水和物^{注2)}300mg/m²（無水物換算）及びデキサメタゾン^{注3)}40mg の併用療法（CyBorD 療法）と CyBorD 療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）1,800mg・ボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）30,000 単位^{注4)}を上乗せした DCyBorD 療法を比較した。主要評価項目である血液学的完全奏効(CR)率は、DCyBorD 群では 53.3%、CyBorD 群では 18.1%であり、DCyBorD 群で統計学的に有意な改善を示した。 国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001 試験）における有効性解析の要約 <table><tr><th></th><th>CyBorD n=193</th><th>DCyBorD n=195</th></tr><tr><td>血液学的 CR 率 CR 例数(%) オッズ比(95%信頼区間) p 値^{注5)}</td><td>35(18.1) 5.13(3.22,8.16) <0.0001</td><td>104(53.3) 5.13(3.22,8.16) <0.0001</td></tr></table> 注 1) 28 日間を 1 サイクルとし、本剤 1.3mg/m²を 1 週間間隔で 6 サイクルまで皮下投与。なお、本剤の投与により注射部位反応が発現した場合、静脈内投与を可とした。 注 2) 28 日間を 1 サイクルとし、シクロホスファミド水和物 300mg/m²（最大 500mg）（無水物換算）を 1 週間間隔で 6 サイクルまで経口又は静脈内投与。 注 3) 28 日間を 1 サイクルとし、デキサメタゾン 40mg を 1 週間間隔で 6 サイクルまで経口投与。 注 4) 28 日間を 1 サイクルとし、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,800mg（ボルヒアルロニダーゼアルファ 30,000 単位を含む）を、1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）で 24 サイクルまで		CyBorD n=193	DCyBorD n=195	血液学的 CR 率 CR 例数(%) オッズ比(95%信頼区間) p 値 ^{注5)}	35(18.1) 5.13(3.22,8.16) <0.0001	104(53.3) 5.13(3.22,8.16) <0.0001	【臨床成績】 1) ～4) <略>
	CyBorD n=193	DCyBorD n=195					
血液学的 CR 率 CR 例数(%) オッズ比(95%信頼区間) p 値 ^{注5)}	35(18.1) 5.13(3.22,8.16) <0.0001	104(53.3) 5.13(3.22,8.16) <0.0001					

改 訂 後	改 訂 前
皮下投与。 注 5) 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定での p 値, 有意水準 0.04999 193 例 (日本人 15 例を含む) 中 156 例 (80.8%) に副作用が認められた。主な副作用 [10%以上を記載] は、末梢性感覚ニューロパチー [52 例 26.9%]、便秘 [37 例 19.2%]、下痢 [34 例 17.6%]、血小板減少 [26 例 13.5%]、リンパ球減少 [22 例 11.4%]、貧血 [21 例 10.9%]、疲労 [21 例 10.9%]、感染 [20 例 10.4%] であった。 DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全 8.3%、動悸 5.7%、心房細動 5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は、心不全 6.2%、心停止 3.6%、心房細動 2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験では Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stageIIIb(NT-proBNP>8,500pg/mL)、NYHA 分類クラス IIIB 又は IV の患者は除外された。[5、7.8 参照]	

【改訂理由】

承認事項一部変更承認による改訂

未治療の全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（以下、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、ボルテソミブ及びデキサメタゾン（DCyBorD）療法の有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001 試験）が実施され、用法追加に関する製造販売承認事項一部変更承認を取得したことに伴い添付文書改訂を実施いたしました。

「警告」の項

全身性 AL アミロイドーシスへの治療へ本剤を使用する場合においても造血器悪性腫瘍へ治療する際と同様の医療施設や医師のもとで投与されるべきであることより、一部記載を変更しました。

「効能又は効果」の項

治験における対象患者は未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者でした。ただ、海外のガイドラインでは再発した全身性 AL アミロイドーシス患者に対しては、初回治療レジメンでの再治療、又はこれまでに投与していない代替併用レジメンでの治療が選択肢となっていることから、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者で有用性が検証された治療レジメンは、再発した全身性 AL アミロイドーシス患者にも有益な治療選択肢の 1 つとなると考え、「全身性 AL アミロイドーシス」としました。

「効能又は効果に関連する注意」の項

治験における対象の患者の詳細等については、臨床成績の項の内容を確認する必要があるため、その旨を追記しました。

「用法及び用量」の項

全身性 AL アミロイドーシスに対する本剤の用法及び用量を追記しました。

「用法及び用量に関連する注意」の項

7.1 治験における対象患者は未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者であったことより、その旨に関し追記しました。

7.3 治験における対象の患者の詳細等については、臨床成績の項の内容を確認する必要があるため、その旨を追記しました。

「副作用」の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度について、AMY3001 試験における副作用発現状況も含め再集計を行い発現頻度を更新しました。

「臨床成績」の項

AMY3001 試験の結果を記載しました。治験における心臓障害に関連した除外基準及び心臓障害に関連した有害事象の発現頻度も併せて記載しております。

新記載要領

【改訂の概要】主な改訂項目は以下のとおりです。（詳細は添付文書をご参照ください。）

- 改訂前の「1. 慎重投与」の項を、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に移動しました。
- 改訂前の「4. 副作用」の項の前段に記載されていた臨床試験における副作用の概要を、「17. 臨床成績」の項に移動しました。また、「11.1 重大な副作用」の項における共通の注意事項は前段に記載しました。

※「薬効薬理」の項も改訂していますので、添付文書をご参照ください。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（ http://www.pmda.go.jp/ ）に掲載されていますので、あわせてご利用ください。
