

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

注射用ボルテゾミブ

ボルテゾミブ[®]注射用 3mg「DSEP」

BORTEZOMIB FOR INJECTION「DSEP」

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	ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」：1 バイアル中にボルテゾミブ 3mg を含有
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・発売年月日	製造販売承認年月日：2019 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2021 年 12 月 10 日 発売年月日：2021 年 12 月 10 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

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。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページにてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

ー 日本病院薬剤師会 ー

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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 は紙媒体の冊子としての提供方式から 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 と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008 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。

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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 に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 分 布.....	39
1. 開発の経緯.....	1	6. 代 謝.....	41
2. 製品の治療学的特性.....	1	7. 排 泄.....	43
3. 製品の製剤学的特性.....	1	8. トランスポーターに関する情報	43
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	9. 透析等による除去率	43
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	10. 特定の背景を有する患者	43
6. RMPの概要.....	1	11. その他.....	44
II. 名称に関する項目	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 販売名	2	1. 警告内容とその理由	45
2. 一般名	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	45
3. 構造式又は示性式	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 分子式及び分子量	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 化学名（命名法）	2	5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	47
III. 有効成分に関する項目	3	7. 相互作用	49
1. 物理化学的性質.....	3	8. 副作用.....	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	69
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	10. 過量投与	69
IV. 製剤に関する項目	5	11. 適用上の注意	69
1. 剤 形	5	12. その他の注意	70
2. 製剤の組成	5	IX. 非臨床試験に関する項目	71
3. 注射剤の調製法	5	1. 薬理試験	71
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	2. 毒性試験	72
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	75
6. 溶解後の安定性.....	7	1. 規制区分	75
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	2. 有効期間	75
8. 生物学的試験法	7	3. 包装状態での貯法	75
9. 力価.....	7	4. 取扱い上の注意点.....	75
10. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 患者向け資材	75
11. 容器・包装	7	6. 同一成分・同効薬.....	75
12. 別途提供される資材等	7	7. 国際誕生年月日	75
13. その他	7	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	75
V. 治療に関する項目	8	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	76
1. 効能又は効果	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	77
2. 効能又は効果に関連する注意	8	11. 再審査期間	77
3. 用法及び用量	8	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	77
4. 用法及び用量に関連する注意	10	13. 各種コード	77
5. 臨床成績	11	14. 保険給付上の注意.....	77
VI. 薬効薬理に関する項目	25	XI. 文 献.....	78
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	1. 引用文献	78
2. 薬理作用	25	2. その他の参考文献.....	79
VII. 薬物動態に関する項目	35	XII. 参考資料	80
1. 血中濃度の推移.....	35	1. 主な外国での発売状況.....	80
2. 薬物速度論的パラメータ	38	2. 海外における臨床支援情報	80
3. 母集団（ポピュレーション）解析	39		
4. 吸 収	39		

XIII. 備 考	81
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつての参考情報	81
2. その他の関連資料	81

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood Urea Nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatinine kinase	クレアチニンキナーゼ
CR	Complete Response	完全奏功
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性蛋白
CrCL	Creatinine Clearance	クレアチニークリアランス
Cmax	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
γ -GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ
IV	Intravenous Injection	静脈内投与
LDH	Lactose Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MR	Mild Respnce	最小奏功
NC	No Change	不変
NE	Not Evaluable	評価不能
NF- κ B	Nuclear Factor-kappa B	核内因子 κ B
PR	Partial Response	部分奏功
PD	Progressive Disease	進行
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
SC	Subcutaneous Injection	皮下投与
SD	Stable Disease	安定
TTP	Time to Progression	腫瘍増殖抑制期間
Tmax	Time of Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	T half	血中濃度半減期

－：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボルテゾミブは、プロテアソームを選択的かつ可逆的に阻害し、抗腫瘍作用を発揮する分子標的薬として開発され、多発性骨髄腫に対する治療薬として、米国、英国、ドイツ等 110 以上の国で、承認を取得し、臨床現場で広く汎用されている。本邦においても、2006 年に上市され、多発性骨髄腫の治療に汎用されている。

ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」は、ヤンセンファーマ株式会社が製造販売しているベルケイド®注射用 3mg と原薬、添加物、製造所及び製造方法がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックであり、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2019 年 2 月に承認を取得し、2021 年 12 月より販売を開始した。

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。
- (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す (*in vitro*、マウス)。また、NF- κ B 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する (*in vitro*)。
- (3) 本邦初のボルテゾミブ製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (4) 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。

3. 製品の製剤学的特性

原薬、添加物及び製造方法は、ベルケイド®注射用と同一である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(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

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」

(2)洋 名

BORTEZOMIB FOR INJECTION 3mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

ボルテゾミブ（JAN）

(2)洋 名（命名法）

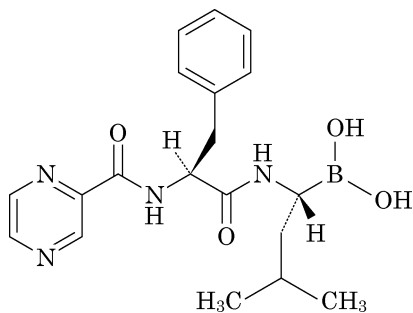
Bortezomib（JAN）

bortezomib（INN）

(3)ステム

プロテアソーム阻害剤：-zomib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₅BN₄O₄

分子量：384.24

5. 化学名（命名法）

{{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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

$pK_{a1}=0.7\pm0.2$ 、 $pK_{a2}=8.6\pm0.1$

(6)分配係数

$k_0=100.87$ (pH1～8)、 $k_1<0.1$ (pH8.5 以上)

(1-オクタノール/水)

(7)その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ： -52°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

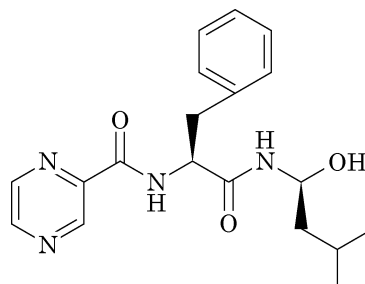
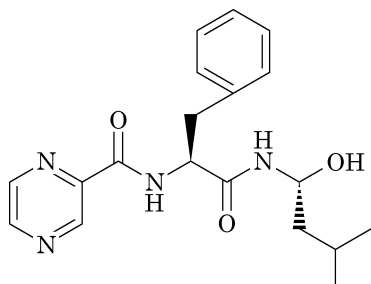
(1)各種条件下における安定性

	保存条件		保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	-20℃		24 ヶ月	テフロン内張りキャップを付した褐色ガラス製広口瓶	一部ロットで類縁物質の増加
加速試験	5℃		6 ヶ月		外観の変化、類縁物質の増加、含量の低下
苛酷試験	温度	25℃/60%RH	6 ヶ月		
	光	白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプ照射下	12 日※	ペトリ皿	

試験項目：性状、類縁物質、水分、微生物限度、含量

※：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

(2)主な分解生成物



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（臭化カリウム錠剤法）

(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、外観及び性状

剤形：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

販 売 名	pH ^{注)}	外 観
ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」	4.0～7.0	白色～微黄白色の塊又は粉末

注) 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。

(2)溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項を参照

(3)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

1 バイアル中に次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添 加 物
ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」	ボルテゾミブ 3mg	D-マンニトール 30mg

(2)添加物

上記「IV. 2.(1)有効成分（活性成分）の含量」の項を参照

(3)電解質の濃度

該当しない

(4)添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5)その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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

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

14.1.3 本剤の取り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、直ちに石鹼でよく洗うこと。

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。

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に留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)

14.1.3 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 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートに留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。

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。

4. 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。

5. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」の安定性試験

試 験	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 ヶ月	規格内
	30℃/65%RH		36 ヶ月	
加 速 試 験	40℃/75%RH		6 ヶ月	

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	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 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

<バイアル製剤の溶解後の安定性>

海外市販製剤（バイアル製剤：1 バイアル中にボルテゾミブ 3.5mg 含有）の溶解後の安定性

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

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

<参考：「IV.5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照>

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. カ 価

該当しない

10.混入する可能性のある夾雑物

「III.2.(2)主な分解生成物」の項を参照

11.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

ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」：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

個 装 箱：紙

12.別途提供される資材類

該当資料なし

13.その他

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
- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<多発性骨髄腫>

「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。〔17.1.1-17.1.4 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、先発品においても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

6. 用法及び用量

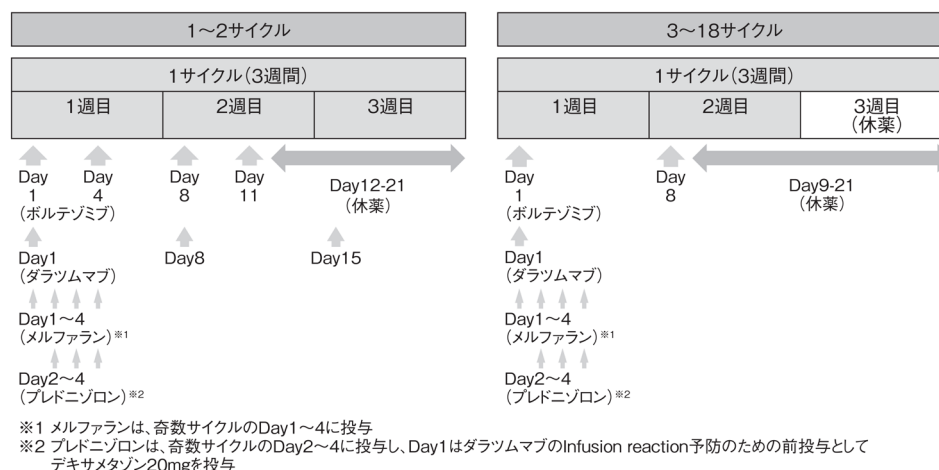
<多発性骨髄腫>

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。

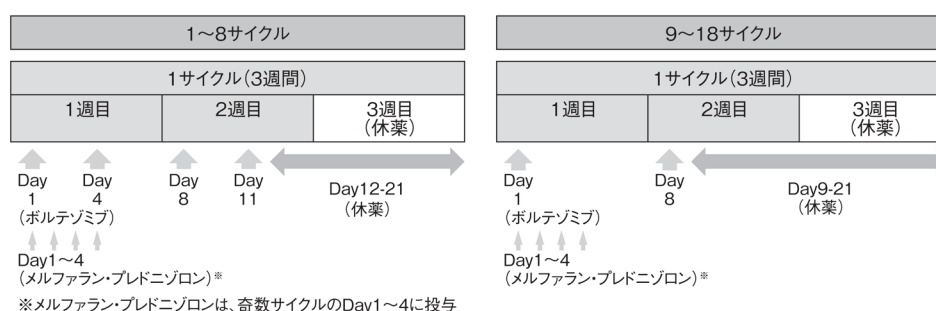
A法：

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、メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法投与スケジュール模式図>



<参考：メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法投与スケジュール模式図>

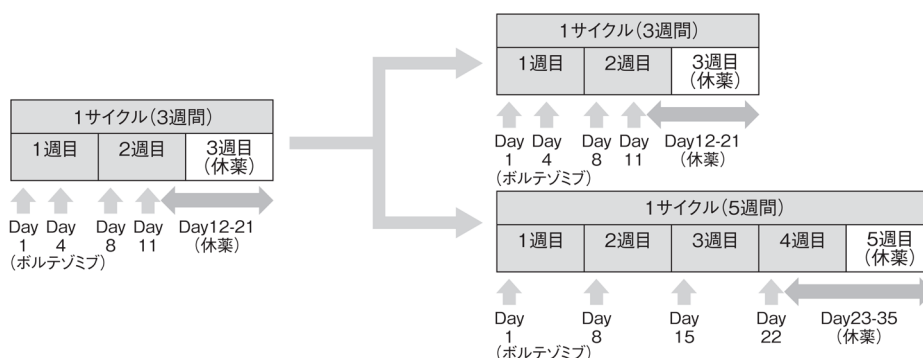


B 法（再発又は難治性の場合に限る）：

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。

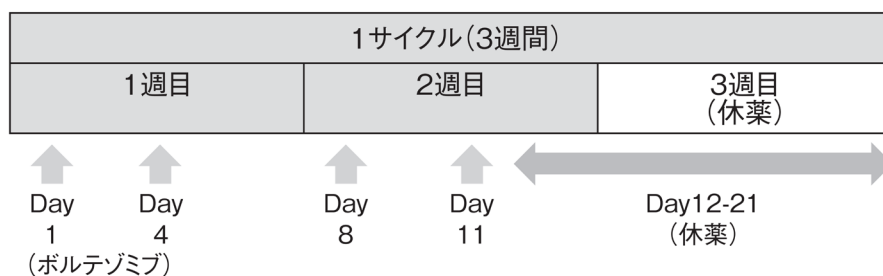
<参考：投与スケジュール模式図>



<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>



根拠：

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項を参照。

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」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7.用法・用量に関連する使用上の注意

<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。

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）に対する減量を目安

副作用発現時の投与量	減量を目安
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を目安に従って減量、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を目安

NCI-CTCAE Grade ^{注)} （症状）	用法及び用量変更を目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade1 （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 Grade1 又は Grade2 （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

※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]

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

＜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 (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 (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2,3)}。

注1：日本骨髄腫研究会編,多発性骨髄腫の診療指針,第4版,東京：文光堂,2016

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 (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

＜未治療の多発性骨髄腫に対する DMPB 療法の用法・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 I b 相 (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 (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なら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2,3)}。

注1：日本骨髄腫研究会編,多発性骨髄腫の診療指針,第4版,東京：文光堂,2016

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・効果を取得した医薬品である）

(2)臨床薬理試験

1) 忍容性試験＜外国人データ＞

固形癌^{2,3)}、血液腫瘍患者⁴⁾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	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	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	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・効果

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

忍容性試験＜海外データ＞（MMY1001 試験⁵⁾）

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。

忍容性試験＜日本人データ＞（JPN-101 試験^{6,7)}）

第Ⅰ/Ⅱ相試験（JPN-101 試験）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・効果

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

本剤の用法・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

(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^{6,7)}

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。

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与＞（JPN-102 試験⁸⁾

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^{注2)} 9mg/m²、プレドニゾン^{注2)} 60mg/m²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・用量（多発性骨髄腫、A 法）

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。

注 2) メルファラン及びプレドニゾロンの用法・用量

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

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⁹⁾及び 025 試験^{10,11)}

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 ヶ月に対して約 17 ヶ月（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。

本剤の用法・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

(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)

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 ヶ月 (中央値) に対して、本剤群で 6.2 ヶ月 (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 ヶ月であった以外は、追跡期間が短く全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	デキサ メタゾン	本 剤	デキサ メタゾン	本 剤	デキサ メタゾン	
	n=333	n=336	n=132	n=119	n=200	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		0.55		0.54		
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)		
p値 ^{注1)}	<0.0001		0.0019		<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		0.39		0.65		
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)		
p値 ^{注1)}	<0.05		<0.05		<0.05		
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 ^{注2)}		<0.0001		0.0035		<0.0001	
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

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

<未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ> (MMY3002 試験^{12,13,14)})

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 カ月、MP 群 16.6 カ月) 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 カ月 (中央値) に対して、MPB 群で 20.7 カ月 (中央値) であった。最終解析 (観察期間中央値: 60.1 カ月) における生存期間は、MP 群の 43.1 カ月 (中央値) に対して、MPB 群で 56.4 カ月 (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。

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 (%)		109 (32)	148 (44)
中央値 (月)		NE (46.2, NE)	43.1 (34.8, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.65 (0.51, 0.84)	
p値 ^{注1)}		0.00084	
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 χ^2 検定により算出

<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^{15,16}試験)

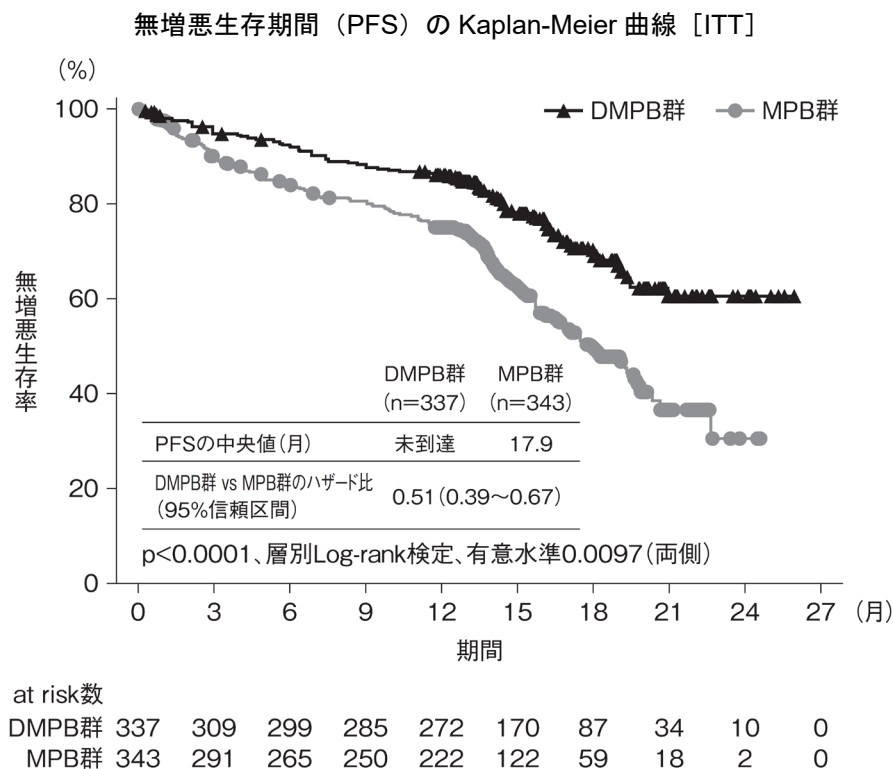
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例 [※] (DMPB群337例、MPB群343例。うち、日本人患者はDMPB群11例、MPB群13例。) ※無作為化された706例（DMPB群350例、MPB群356例）のうち、使用された本剤のロット番号が特定できなかった日本人症例26例は本試験の有効性・安全性の解析対象集団から除外
主な登録基準	- 新たに多発性骨髄腫と診断され、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植の適応とならないと考えられる患者 ◇65歳以上 ◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容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ぶ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	<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）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
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^{17,18)}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^{17,18)}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、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）
----------	---

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群未到達、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。



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、有意水準0.0244（両側）

b 層別Mantel-Haenszel推定

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。

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⁹⁾、025 試験^{10,11)}、029 試験¹⁹⁾)

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 Grade3/4 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 Grade3/4 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。

＜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^{20,21,22,23)})

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群及び皮下投与群では本剤 1.3mg/m²を投与した。全奏効率は静脈内投与群、皮下投与群ともにサイクル 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 (皮下投与群)－ORR (静脈内投与群)×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、静脈内投与に対する皮下投与の非劣性が確認された (p=0.00201、Farrington and Manning 検定)。17.5 カ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、静脈内投与群の 9.6 カ月 (中央値) に対して、皮下投与群で 9.7 カ月 (中央値) であった。1 年生存率は、静脈内投与群 78.0%に対して、皮下投与群 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（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。]。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

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ＞（MMY3002 試験^{12),13),14)}）

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）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、プレドニゾンが広く臨床使用されている。

3) 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 ²⁴⁾	HOVON-65/ GMMG-HD4 ²⁵⁾	— ²⁶⁾
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.9.高齢者への投与」の項を参照

＜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²⁷⁾)及び第Ⅲ相試験(MMY3021試験^{20,21)})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²⁸⁾。

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時間クレアチニークリアランス(CrCL)に応じて正常腎機能（ $\geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$ ）15例、軽度腎障害（ $40\sim 59\text{mL/min/1.73m}^2$ ）17例、中等度腎障害（ $20\sim 39\text{mL/min/1.73m}^2$ ）18例、重度腎障害（ $<20\text{mL/min/1.73m}^2$ ）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（ $0.7\sim 1.5\text{mg/m}^2$ ）を3週毎に第1、4、8、11日に静脈内投与した結果、CrCLが 20mL/min/1.73m^2 以上の症例では、ボルテゾミブ標準用量 1.3mg/m^2 まで良好な忍容性を示した。CrCLが 20mL/min/1.73m^2 未満の重度

腎障害 3 例はボルテゾミブ $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ に対して、2 例が $1\text{mg}/\text{m}^2$ に対して、4 例が $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 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²⁹⁾。前治療歴のある多発性骨髄腫に対する第 I 相試験²⁷⁾ (CAN-1004 試験) 及び第 III 相試験 (MMY3021^{20,21)} 試験) におけるベースライン時に中等度の腎機能障害 ($\text{CrCL} > 30 \sim 60\text{mL}/\text{min}$) 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 ($\text{CrCL} > 60\text{mL}/\text{min}$) 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³⁰⁾。

注) 本剤の効能・効果

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

本剤の用法・用量

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (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) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査 (未治療の多発性骨髄腫)

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）、帯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。
----	---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

特定使用成績調査^{注)}（再発又は難治性の多発性骨髄腫）

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。

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

(6)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＞³¹⁾

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 ヶ月 (中央値)、奏効持続期間 (PR 以上) は 10.0 ヶ月 (中央値)、SD の持続期間は 14.3 ヶ月 (中央値) であった。

有効性解析の要約

	n=27
全奏効率 (CR+PR) ^{注)}	7 (26%)
CR	0
PR	7 (26%)
SD	19 (70%)
PD	1 (4%)

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＞³²⁾

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 ヶ月 (中央値)、奏効例において 7.9 ヶ月 (中央値) であった。

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（カルフィルゾミブ、イキサゾミブクエン酸エステル）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序^{33,34,35,36,37,38)}

〔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＞

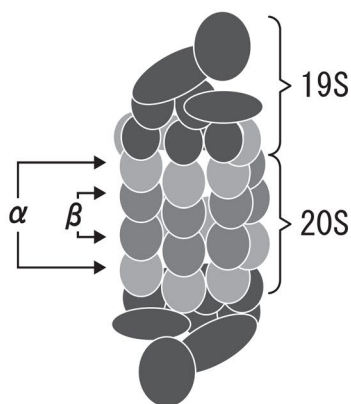
ユビキチンはユビキチンリガーゼにより基質蛋白と結合するが、そこに新たなユビキチンがさらに結合することでポリユビキチン化する。ポリユビキチン化された基質蛋白質は、26S プロテアソームにより認識されて分解される。

＜プロテアソーム系＞

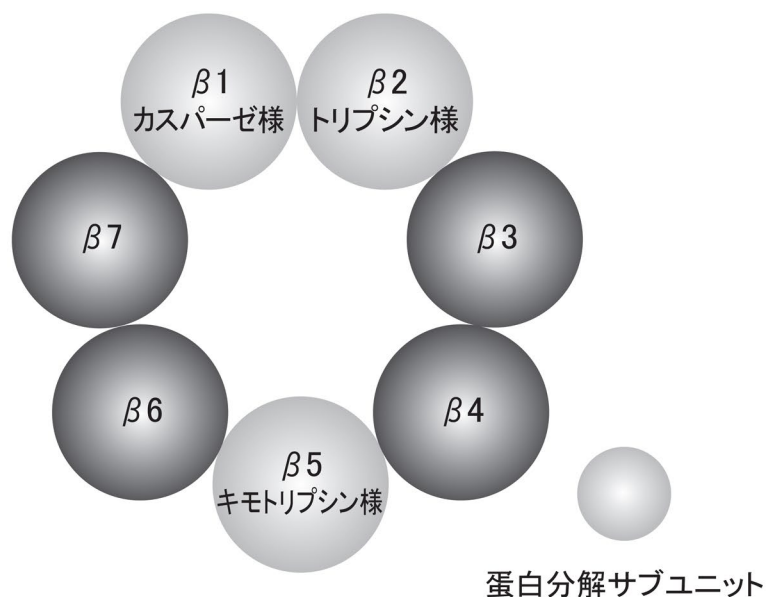
20S プロテアソームは α リングと β リングが会合した円筒形粒子で、カスパーゼ様、トリプシン様及びキモトリプシン様活性を示す $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及び $\beta 5$ の3種の触媒サブユニットは、それぞれアミノ酸のC末端側のペプチド結合を切断する。これらのサブユニットの活性中心は20S プロテアソーム β サブユニットの空洞内表面に存在する。20S プロテアソームはユビキチン化蛋白を識別し、活性化を調節する19S 複合体と会合して26S プロテアソームを形成する。ポリユビキチン化された基質蛋白質は、26S プロテアソームにより特異的に分解される。

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

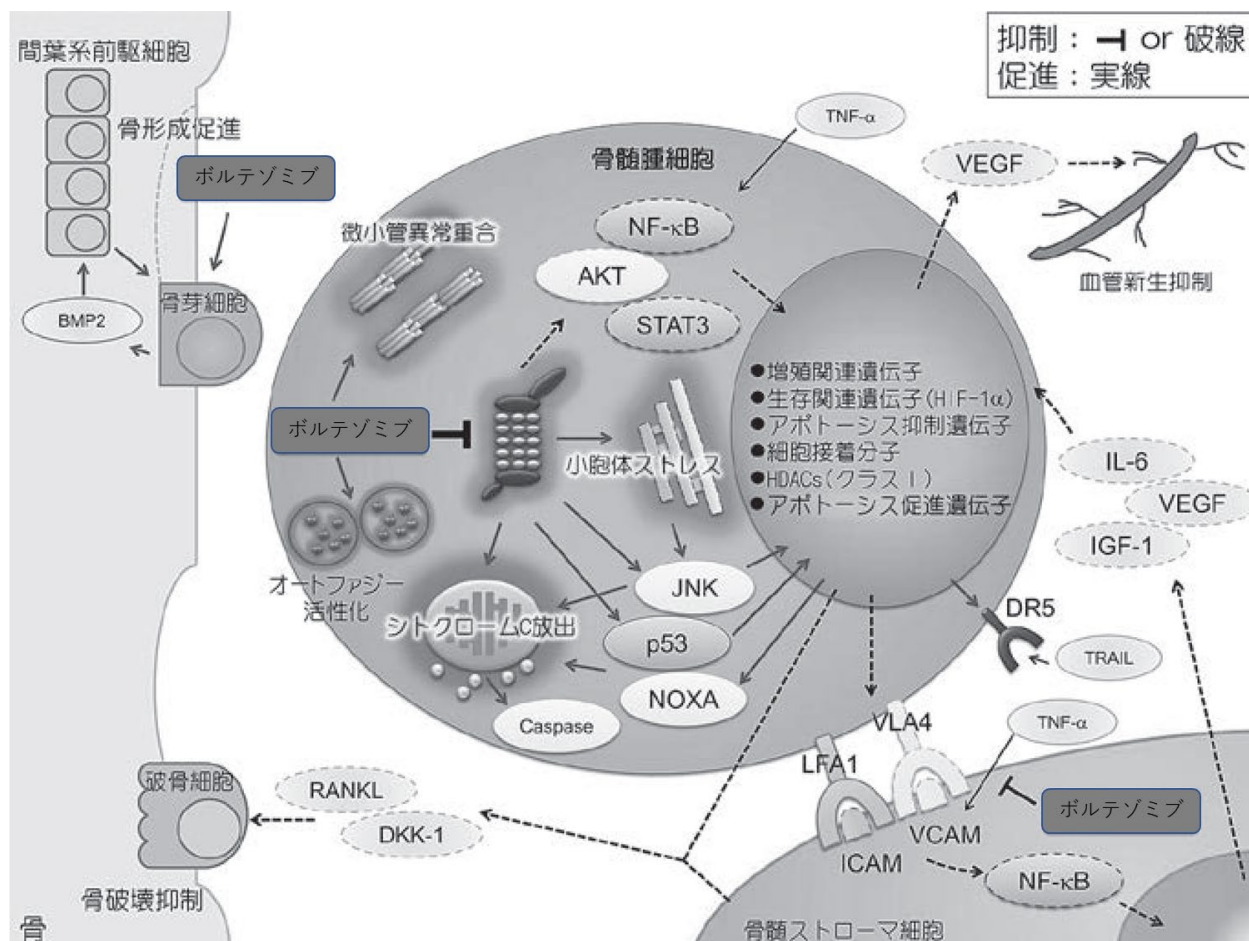


〔ボルテゾミブの作用機序〕

ボルテゾミブは、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、破骨細胞におけるボルテゾミブの作用機序に関する知見は以下のとおりである。

ボルテゾミブ作用機構推定モデル



ボルテゾミブにより

- ① NF- 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³⁹⁾。
- 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³⁹⁾。
- ③ JNK 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⁴⁰⁾。
- 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³⁹⁾。
- ⑤ JAK/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³⁹⁾。
- 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）⁴¹⁾。
- 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⁴²⁾。

- 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⁴⁰⁾。
- ⑨ MM 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⁴⁰⁾。
- ⑩ MM 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するサイトカインの分泌が抑制され、骨破壊が抑制される⁴³⁾。
- 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⁴³⁾。
- ⑫ HDACs (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ると考えられる）⁴⁴⁾。
- ⑬ Death 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⁴⁵⁾。

(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*)⁴⁵⁾

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
パパイン (パパイヤ)	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。

② 20S プロテアソーム活性阻害作用 (カニクイザル)⁴⁶⁾

< 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：mean±SD (n=4)

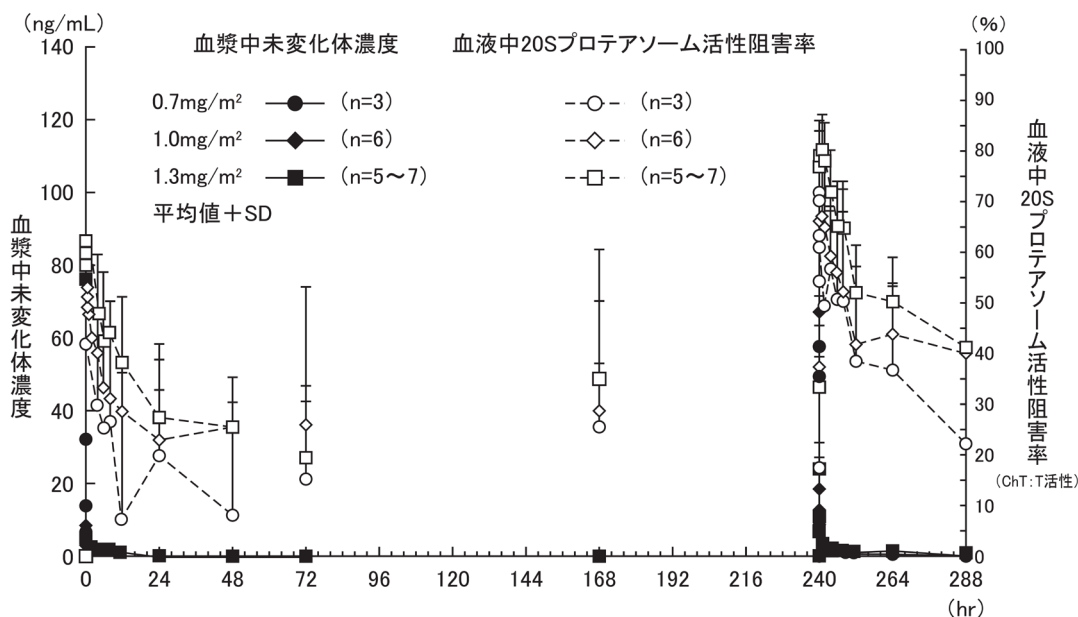
SpA：比活性

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。

③ 20S プロテアソーム活性阻害作用 (国内第 I 相試験) ^{6,7)}

再発又は難治性多発性骨髄腫患者 16 例にボルテゾミブ 0.7、1.0 又は 1.3mg/m² を静脈内投与したところ、血液中 20S プロテアソーム活性阻害率は血漿中未変化体濃度より持続し、4、8 及び 11 日目の投与前 (それぞれ投与開始 72、168 及び 240 時間後) において活性阻害が認められた。また、Simple E_{max} モデルによる解析により算出した E_{max} から、用量の増加に伴う血液中 20S プロテアソーム活性阻害の増強が認められた。

血液中 20S プロテアソーム活性阻害率と血漿中未変化体濃度の推移



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

mean±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

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）及び第Ⅲ相試験

（MMY3021 試験）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
	IV (n=10)	平均値	71.3	0.03	1297
		SD	7.28	(0.03～0.97)	734
11日目	SC (n=10)	平均値	57.0	2.00	1619
		SD	12.8	(1.00～4.00)	804
	IV (n=10)	平均値	68.8	0.05	1283
		SD	6.49	(0.03～0.50)	595

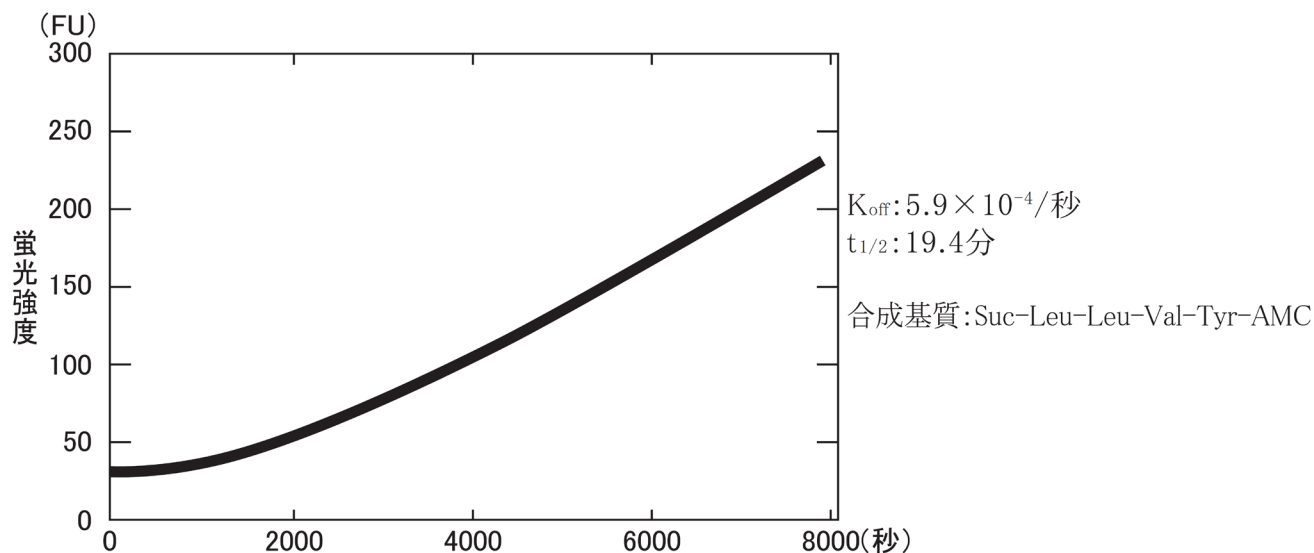
■MMY3021 試験

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
	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（Min～Max）

2) 20S プロテアソーム活性阻害作用の可逆性（*in vitro*）

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。

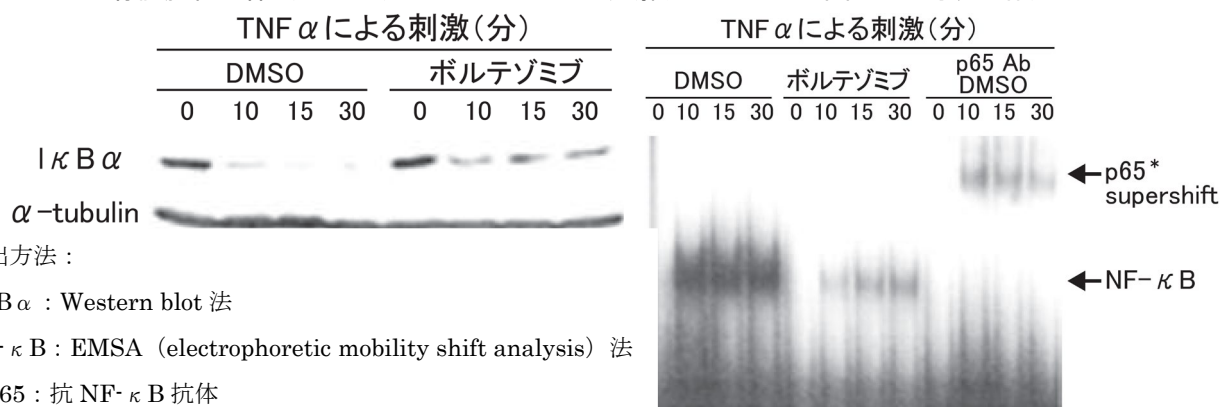


試験方法：ボルテゾミブ 152nM を 20S プロテアソームに添加し、37℃で 1 時間インキュベーションして 20S プロテアソーム活性を阻害した（キモトリプシン様活性阻害率：>95%）。ボルテゾミブで活性を阻害した 20S プロテアソーム溶液を 500 倍希釈して 37℃でインキュベーションし、経時的に 20S プロテアソームのキモトリプシン様活性を合成基質を用いて測定して蛍光強度で示した。また、蛍光強度の変化からボルテゾミブと 20S プロテアソームの解離反応定数（ K_{off} ）を算出した。

3) NF- κ B 活性化抑制作用 (*in vitro*)⁴⁷⁾

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



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*)⁴⁷⁾

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*)⁴⁷⁾

化学療法剤に抵抗を有する骨髄腫細胞株（ドキソルビシン耐性 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（ドキソルビシン耐性）	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

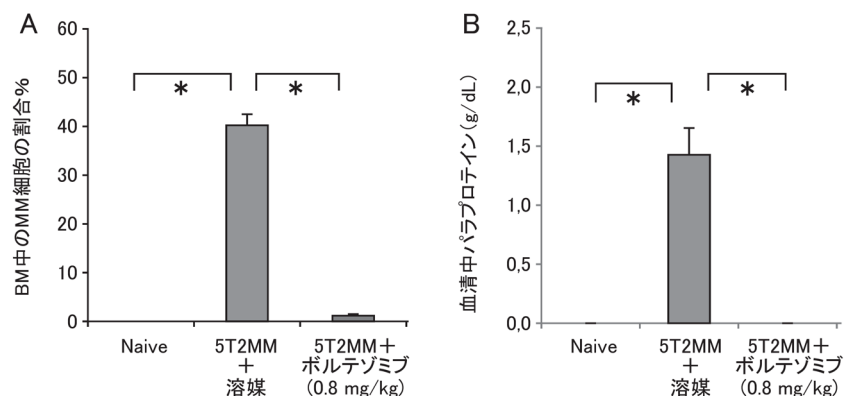
試験方法：MTT法

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）⁴⁸⁾

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、临床上、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

5) アポトーシス誘導作用

骨髓腫細胞株におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)⁴⁷⁾

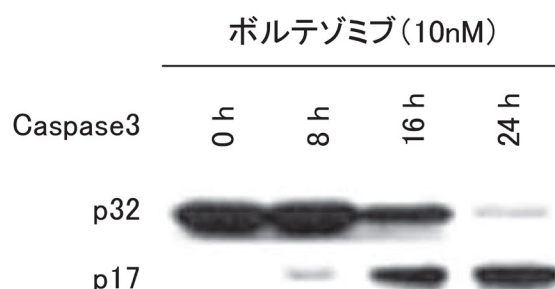
骨髓腫細胞株 (U266) 及び患者由来骨髓腫細胞 (Pat.MM) を用いて細胞周期及びカスパーゼ 3 を指標として、ボルテゾミブのアポトーシス誘導作用について検討した。ボルテゾミブにより、U266、Pat.MM の sub-G₀/G₁ 期細胞の増加が認められた。また、U266 にボルテゾミブを添加して培養すると、カスパーゼ 3 (p32、p17) の活性化が培養時間に依存して認められた。これらの結果から、ボルテゾミブは腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することが示された。

骨髓腫細胞株 (U266) 及び骨髓腫患者由来細胞 (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：骨髓腫細胞株 (U266) 及び患者由来骨髓腫細胞 (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。

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

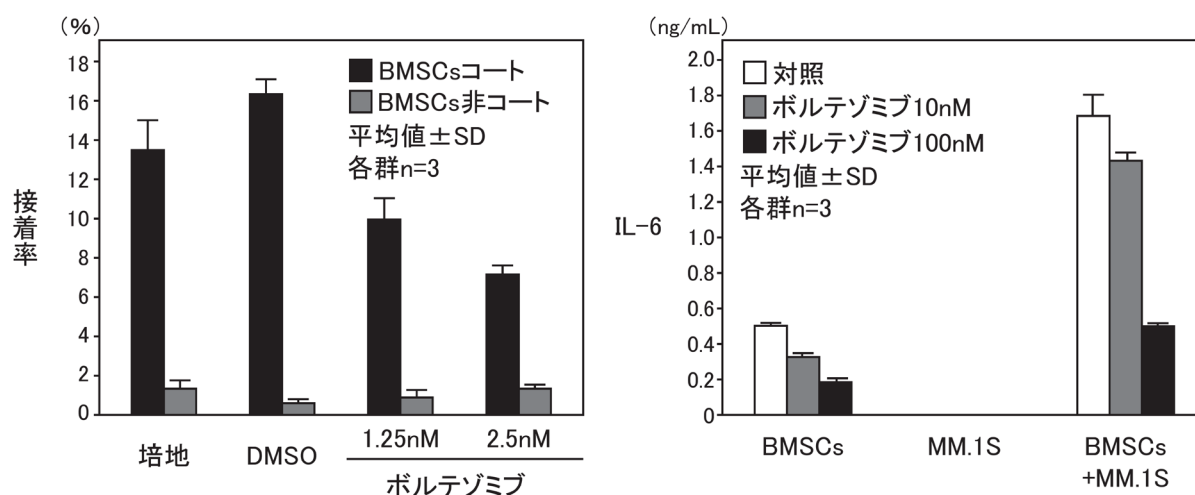


試験方法：骨髓腫細胞株 (U266) 及び患者由来骨髓腫細胞 (Pat.MM) にボルテゾミブ 10nM を添加して培養した後、前駆体カスパーゼ 3 分子 (p32) 及び活性化カスパーゼ 3 分子 (p17) を Western blot 法により検出した。

6) 腫瘍周囲微小環境に及ぼす影響 (*in vitro*)⁴⁷⁾

骨髓腫細胞と骨髓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、骨髓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 添加時には骨髓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、骨髓腫細胞の骨髓ストローマ細胞への接着及び骨髓ストローマ細胞からの IL-6 分泌を阻害し、骨髓腫細胞の増殖を抑制することが示唆された。

骨髓腫細胞と骨髓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：骨髓腫細胞株 (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、Na₂⁵¹CrO₄ でラベルした。この MM.1S を骨髓ストローマ細胞 (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。

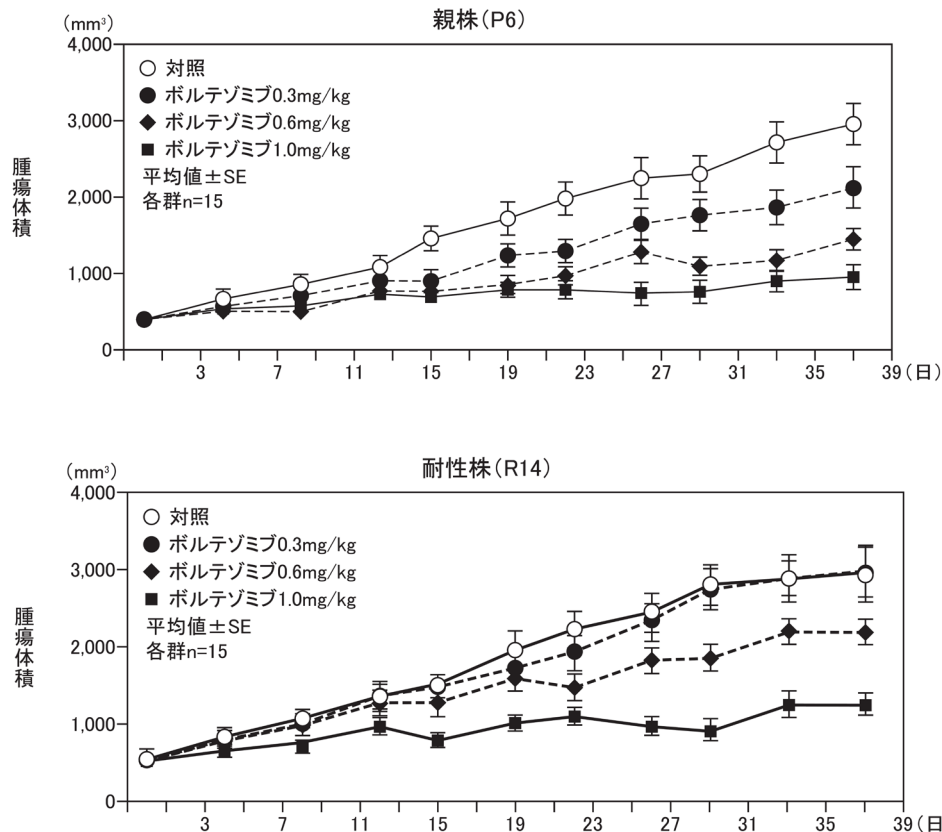
IL-6 分泌の試験方法: 骨髓腫細胞及び骨髓ストローマ細胞にボルテゾミブ 10 又は 100nM を添加して培養し、培養液中の IL-6 を ELISA 法で測定した。

7) 抗腫瘍作用⁴⁹⁾

ヒト骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用 (マウス)

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



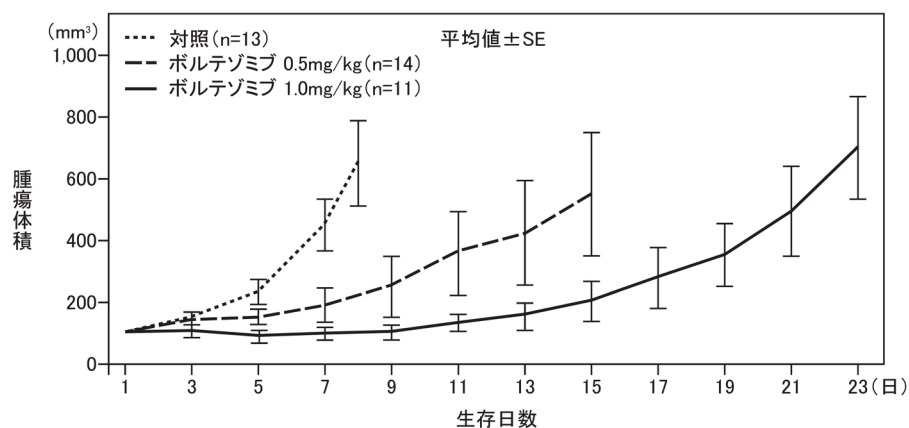
試験方法: ヒト骨髓腫細胞株 RPMI8226 細胞 (親株: P6、ボルテゾミブ耐性株: R14) を BALB/c ノードマウスの皮下に移植し、腫瘍が 500mm³ に達したときにボルテゾミブ 0.3、0.6 及び 1.0mg/kg を週 2 回静脈内投与し、腫瘍体積を週 2 回、37 日間測定した。

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 ヶ月間で順次上昇 (0.5~100nM) させた中で生育した株

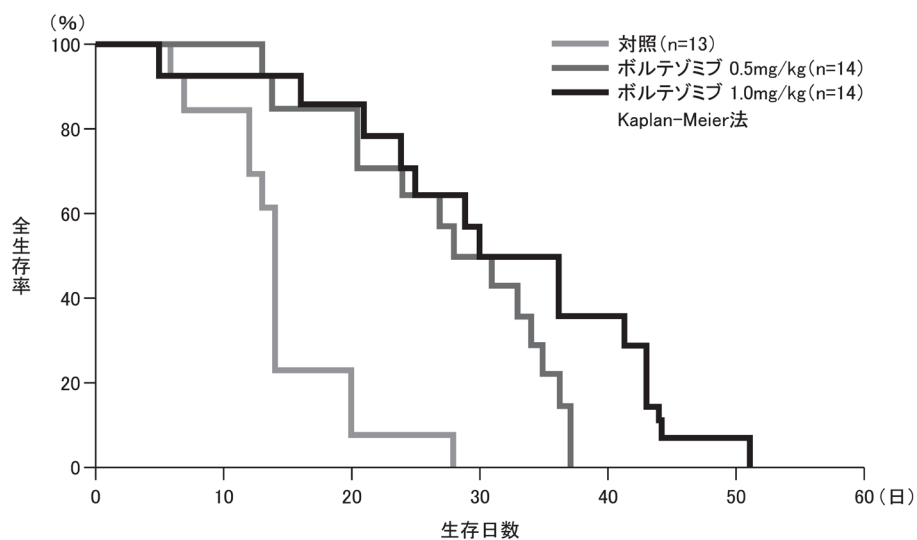
7) ヒト骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用と腫瘍中の血管新生抑制作用 (マウス)⁵⁰⁾

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。

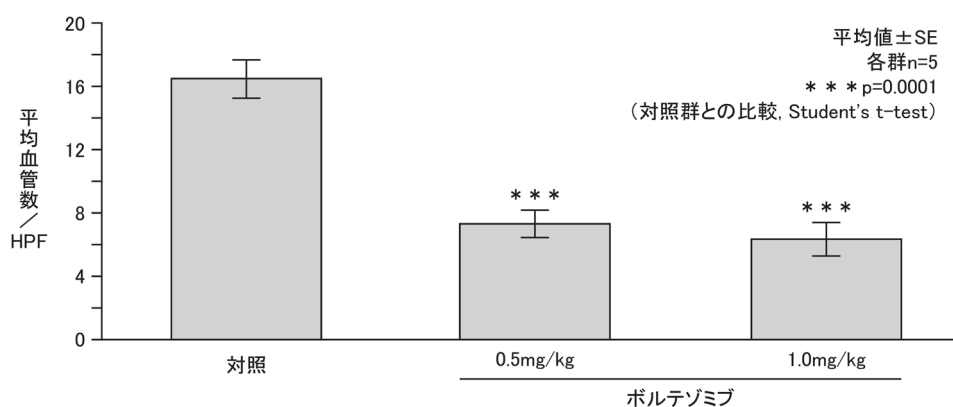
骨髄腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用



骨髄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：ヒト骨髄腫細胞株 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

1) 単独投与

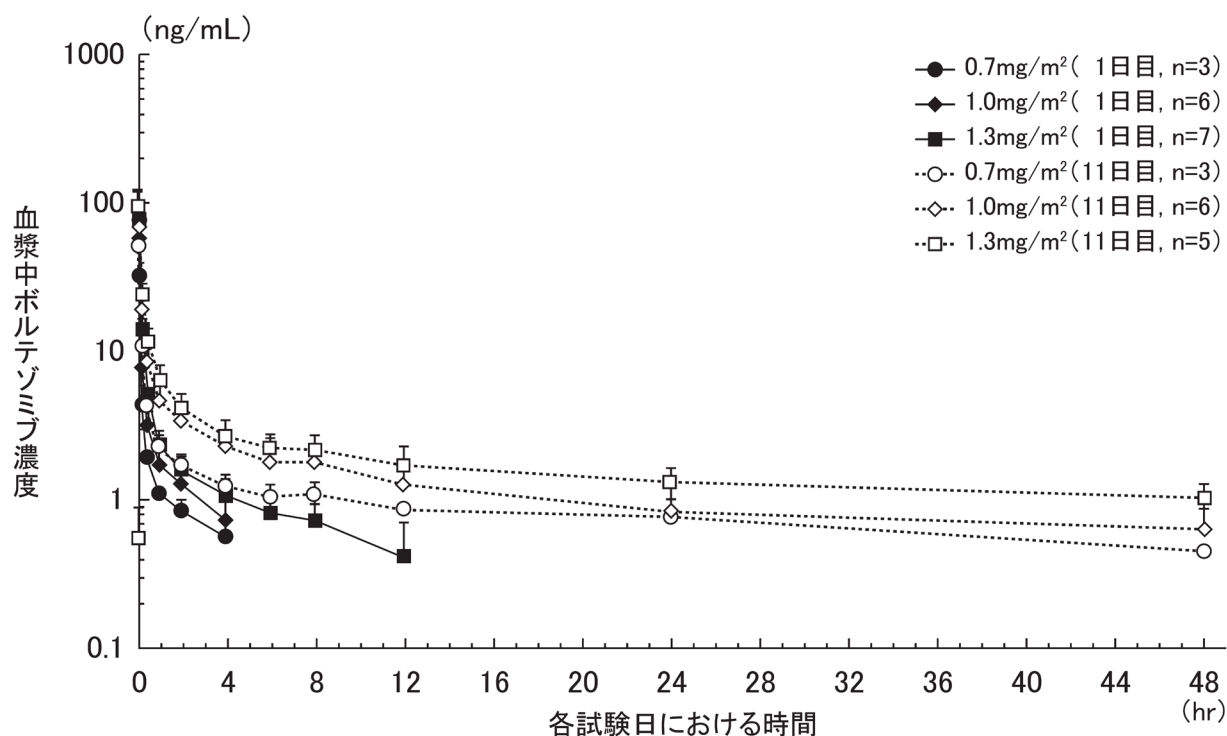
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤 0.7、1.0 又は 1.3mg/m² (各 n=3、6 又は 5~7) を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与したときの 1 日目及び 11 日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

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見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度 (C₀) 並びに血漿中濃度-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^{6,7)}。

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の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)}	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
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

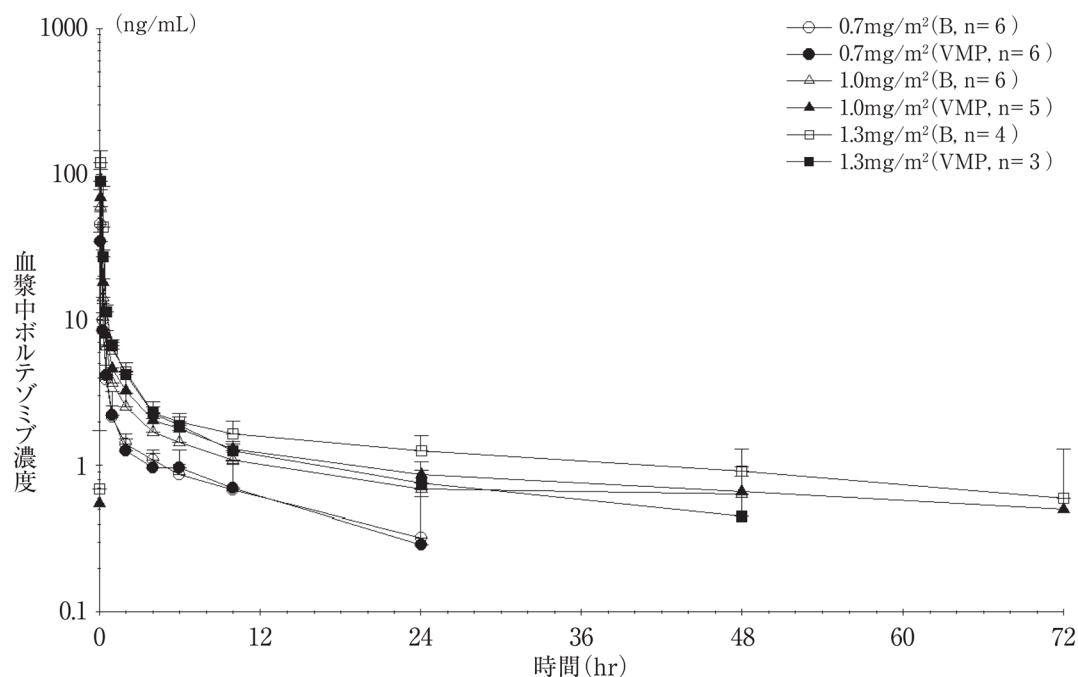
注) 1 日目: n=7、11 日目: n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にボルテゾミブを 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)

2) 単独又は併用投与

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。



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 (VMP) 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)

未治療の多発性骨髄腫患者に本剤 0.7、1.0 又は 1.3mg/m² を単独又はメルファラン及びプレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの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	投与方法	0.7mg/m ² (n=6)		1.0mg/m ² (n=5~6) 注1)		1.3mg/m ² (n=3~4) 注2)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C _{0.08h} (ng/mL) a)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC _{last} (ng・hr/mL) a)	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.04	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1) ボルテゾミブ注射用単独投与時：n=6、メルファラン及びプレドニゾン併用時：n=5

注2) ボルテゾミブ注射用単独投与時：n=4、メルファラン及びプレドニゾン併用時：n=3

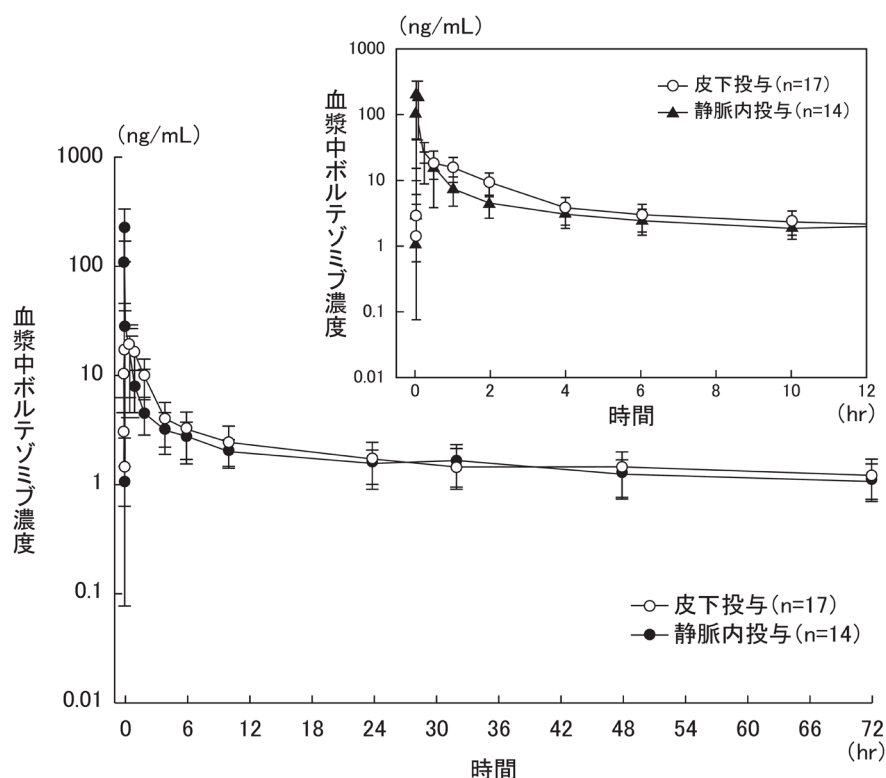
3) 単独投与

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）及び静脈内投与（n=14）したとき 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 であったが、AUC_{last} は両投与間で大きく異ならなかった¹⁴⁾。（外国人データ）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者にボルテゾミブ注射用 1.3mg/m² を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの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=17)		静脈内投与(n=14)	
	平均値	SD	平均値	SD
C _{max} (ng/mL)	20.4	8.87	223	101
t _{max} (hr)	0.50	(0.08~1.00)	0.03	(0.03~0.08)
AUC _{0-24h} (ng・hr/mL)	155	56.8	151	42.9

注)：中央値（最小値～最大値）



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（mean±SD、12hr 及び 72hr）

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VII.7.相互作用」の項を参照

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： $\lambda z=0.088\pm0.058$ (L/hr) 11日目： $\lambda z=0.014\pm0.006$ (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)

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)

mean±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)

試験日	Vd (L)	Vd/F (L/hr)
	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)

mean±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)

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)

mean±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、mean±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)

(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

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

該当資料なし

<参考：外国人データ>

第I相試験（CAN-1004 試験）及び第III相試験（MMY3021 試験）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：動物（ラット）>⁵¹⁾

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

組織/器官	組織内放射能濃度（ μ g eq./g）				AUC ₀₋₇₂ （ μ g 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 腦	0.0066 ±0.0035	0.0037 ±0.0003	0.0032 ±0.0001	0.0025 ±0.0003	0.2240	0.04
小 腦	0.0104 ±0.0058	0.0054 ±0.0020	0.0046 ±0.0005	0.0033 ±0.0004	0.3134	0.05

摘出法 n=3 mean±SD ※：AUC₀₋₇₂比

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物（ウサギ）>⁵²⁾

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）

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

n=3 mean ※：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

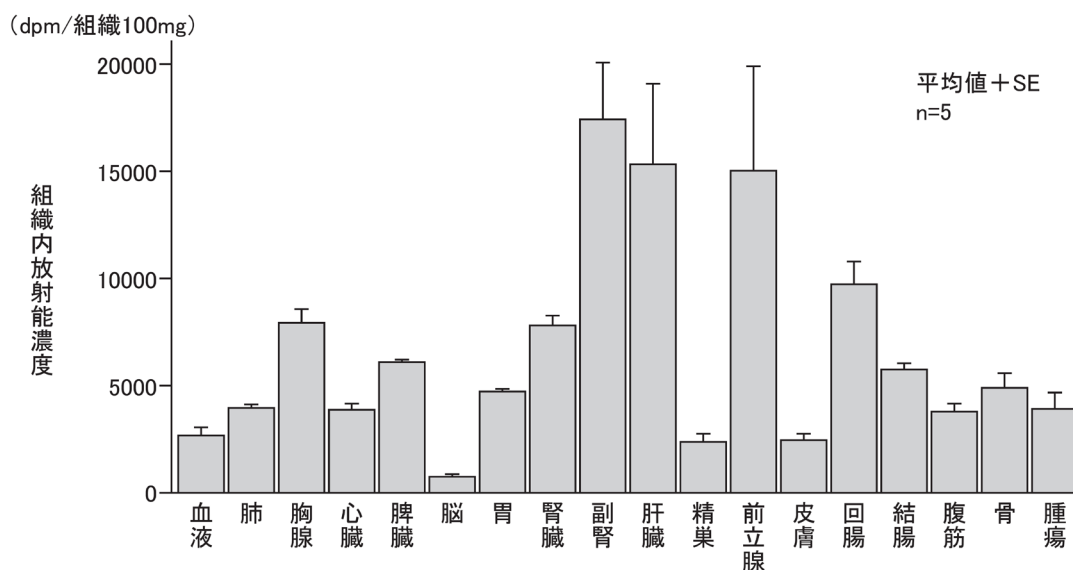
(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：動物（マウス）＞⁵³⁾

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 時間後の組織中放射能濃度（肺癌細胞移植マウス）



＜参考：動物（ラット）＞

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 時間の値とほぼ同程度であった。

雄ラットにおける ^{14}C -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 ($\mu\text{g eq./g}$)		
	投与回数		
	1回	3回	4回
血液	0.0816 ± 0.0075	0.1324 ± 0.0019	0.1540 ± 0.0060
血漿	0.0059 ± 0.0001	0.0124 ± 0.0007	0.0150 ± 0.0010
大脳	0.0032 ± 0.0001	0.0062 ± 0.0004	0.0086 ± 0.0005
小脳	0.0046 ± 0.0005	0.0075 ± 0.0012	0.0098 ± 0.0016
脳髄質	0.0034 ± 0.0005	0.0089 ± 0.0016	0.0111 ± 0.0022
脊髄	0.0044 ± 0.0010	0.0092 ± 0.0007	0.0104 ± 0.0012
骨髓	0.2606 ± 0.0070	0.3657 ± 0.0116	0.4167 ± 0.0146
肺	0.2131 ± 0.0240	0.2818 ± 0.0142	0.3264 ± 0.0102
心臓	0.1113 ± 0.0011	0.1464 ± 0.0109	0.1582 ± 0.0064
横隔膜	0.0864 ± 0.0034	0.1220 ± 0.0070	0.1346 ± 0.0119
肝臓	0.4552 ± 0.0163	0.7295 ± 0.0596	0.7304 ± 0.0804
腎臓	0.3140 ± 0.0264	0.4583 ± 0.0320	0.4565 ± 0.0394
筋肉	0.0688 ± 0.0065	0.1148 ± 0.0028	0.1262 ± 0.0094
坐骨神経	0.0298 ± 0.0021	0.0554 ± 0.0052	0.0520 ± 0.0017
胃粘膜	0.1173 ± 0.0053	0.1886 ± 0.0079	0.2010 ± 0.0019
小腸粘膜	0.2015 ± 0.0039	0.2520 ± 0.0072	0.2631 ± 0.0049
大腸粘膜	0.1848 ± 0.0011	0.2408 ± 0.0032	0.2446 ± 0.0203

摘出法 n=3 mean $\pm$ SD(6)血漿蛋白結合率⁵⁴⁾

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)

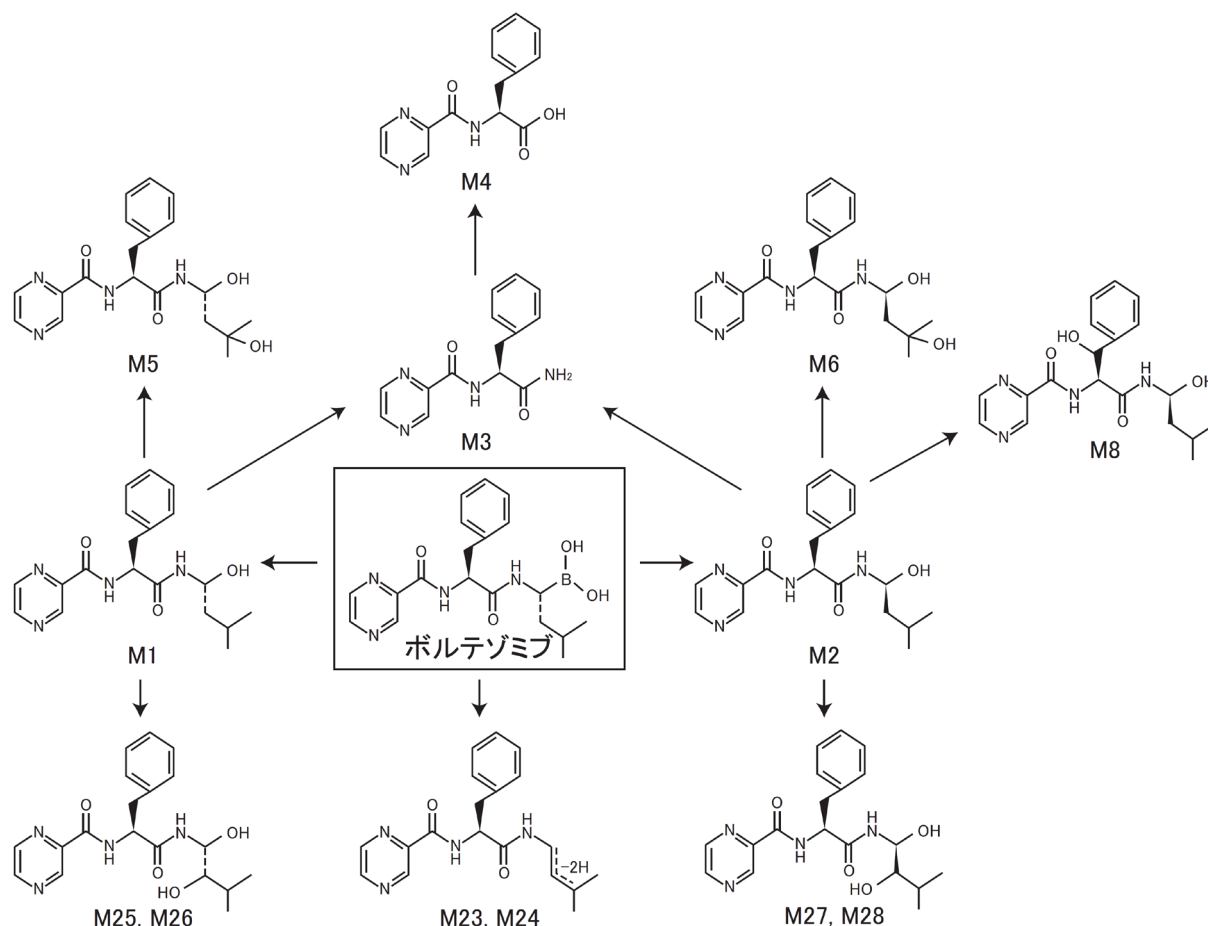
6. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人、in vitro データ>⁵⁵⁾

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次図のとおりである。

なお、脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない (in vitro)。

ボルテゾミブの主な推定代謝経路 ⁵⁶⁾(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率 ⁵⁷⁾

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 ($2\mu\text{M}$) 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 IC_{50}

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

$30\mu\text{M}$: $11.5\mu\text{g/mL}$ $18\mu\text{M}$: $6.9\mu\text{g/mL}$

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 ($0.000508\sim 30\mu\text{M}$) 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 ($2.5\sim 50\mu\text{M}$ 、 $0.96\sim 19.2\mu\text{g/mL}$) 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。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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 (*in vitro*)。

7. 排 泄

(1)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：動物（ラット）＞⁵⁸⁾

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。

(2)排泄率

該当資料なし

＜参考：動物（ラット、サル）＞

雄ラットに ¹⁴C-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⁵⁹⁾。

雌雄サルに ¹⁴C-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⁶⁰⁾。

(3)排泄速度

該当資料なし

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＜参考：外国人データ＞⁶¹⁾

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/m² 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。

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	40～59	20～39	<20	透析群
	mL/min/1.73m ²	mL/min/1.73m ²	mL/min/1.73m ²	mL/min/1.73m ²	
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

注)：薬物動態評価対象例数

肝機能障害患者＜参考：外国人データ＞⁶²⁾

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/m² 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。

VII. 薬物動態に関する項目

※：用量で規格化した AUC : AUC を用量 (1.0mg/m²) 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。

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
薬物動態評価対象例数	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動計数 (%)	25.7	90.7	26.6	57.1

11. その他

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ハウ素が遊離するので、ハ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

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

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、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、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。
- 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）⁶³⁾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

9.1 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（「VIII.1.警告」、「VIII.8.重要な基本的注意」、「VIII.11.1 重大な副作用」）の項を参照
- 9.1.2 B型肝炎、肝機能障害（「VIII.8.重要な基本的注意」、「VIII.11.1 重大な副作用」）の項を参照
- 9.1.3 末梢神経障害（「VIII.8.重要な基本的注意」、「VIII.11.1 重大な副作用」）の項を参照
- 9.1.4 失神、低血圧（「VIII.8.重要な基本的注意」、「VIII.11.1 重大な副作用」）の項を参照
- 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、塩酸メトホルミン等）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：

- 9.3 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、「VII.薬物動態」の項を参照。

(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：

- 9.4 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。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。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。

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先発品の海外第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⁶⁴⁾。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

該当しない

(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 ⁷¹⁾ 。	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 ⁷²⁾ 。	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。また、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、塩酸メトホルミン等）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。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）との併用により、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.副作用

11.1 重大な副作用（頻度不明）

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)}）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^{65,66)}、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、ダウノルビン塩酸塩及び高用量シタラビンの 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 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%）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、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）

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（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

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 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。
- 11.1.12 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。
- 11.1.13 進行性多発性白質脳症（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先発品の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先発品の国内第 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先発メーカーが開催している。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、ボルテゾミブ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。ボルテゾミブ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。

11.1.2 心障害：多発性骨髄腫患者を対象とした先発品の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、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 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。

11.1.3 末梢神経障害：多発性骨髄腫患者を対象とした先発品の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、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。

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー：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先発品の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。

11.1.6 イレウス：多発性骨髄腫患者を対象とした先発品の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、0.7%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 F2 α 製剤、ワゴスチグミン）の投与、胃管挿入を行うこと。

11.1.7 肝機能障害：多発性骨髄腫患者を対象とした先発品の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、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先発品の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、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。

11.1.9 腫瘍崩壊症候群：多発性骨髄腫患者を対象とした先発品の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、先発品の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先発品の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、先発品の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。

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。

(2) その他の副作用

11.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、 高アミラーゼ血症	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	咯血、上気道の炎症、咽 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	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 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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)	MMY3007試験 ^{※2} 未治療の 多発性骨髄腫 (国際共同第Ⅲ相試験)	合計
安全性解析対象症例数	331	340	221	333	1225
副作用発現症例数	324	331	191	250	1096
副作用発現症例率 (%)	97.89	97.35	86.43	75.08	89.47

※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

副作用の種類	副作用発現症例率 (%)					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
血液及びリンパ系障害	167 (50.45)	264 (77.65)	100 (45.25)	210 (87.50)	175 (52.55)	916 (62.53)
貧血	63 (19.03)	109 (32.06)	45 (20.36)	86 (35.83)	39 (11.71)	342 (23.34)
凝血異常	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
好酸球増加症	—	—	1 (0.45)	1 (0.42)	—	2 (0.14)
発熱性好中球減少症	—	8 (2.35)	—	36 (15.00)	3 (0.90)	47 (3.21)
顆粒球減少症	1 (0.30)	6 (1.76)	—	—	—	7 (0.48)
白血球増加症	—	1 (0.29)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	3 (0.20)
白血球減少症	22 (6.65)	108 (31.76)	41 (18.55)	100 (41.67)	21 (6.31)	292 (19.93)
リンパ節症	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	3 (0.20)
リンパ球減少症	13 (3.93)	78 (22.94)	1 (0.45)	48 (20.00)	18 (5.41)	158 (10.78)
単球増加症	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
好中球減少症	58 (17.52)	160 (47.06)	54 (24.43)	190 (79.17)	104 (31.23)	566 (38.63)
好中球増加症	—	—	2 (0.90)	—	—	2 (0.14)
汎血球減少症	2 (0.60)	—	—	—	—	2 (0.14)
血小板減少症	109 (32.93)	164 (48.24)	69 (31.22)	163 (67.92)	115 (34.53)	620 (42.32)
血小板減少性紫斑病	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
血小板増加症	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
血液毒性	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
血液障害	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
出血性素因	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
骨髓機能不全	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
心臓障害	23 (6.95)	21 (6.18)	8 (3.62)	13 (5.42)	4 (1.20)	69 (4.71)
急性心筋梗塞	—	1 (0.29)	—	—	1 (0.30)	2 (0.14)
狭心症	1 (0.30)	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	3 (0.20)
不安定狭心症	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
不整脈	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	3 (0.20)
上室性不整脈	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
心房細動	3 (0.91)	5 (1.47)	1 (0.45)	3 (1.25)	2 (0.60)	14 (0.96)
心房粗動	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
心停止	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
心臓性喘息	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
心不全	2 (0.60)	2 (0.59)	—	2 (0.83)	1 (0.30)	7 (0.48)
うつ血性心不全	3 (0.91)	3 (0.88)	—	—	—	6 (0.41)
心原性ショック	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
心筋症	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
心筋虚血	—	—	—	2 (0.83)	—	2 (0.14)
動悸	4 (1.21)	5 (1.47)	—	—	—	9 (0.61)
心嚢液貯留	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
洞停止	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
洞性徐脈	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
洞性頻脈	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
上室性期外収縮	—	1 (0.29)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	3 (0.20)
上室性頻脈	1 (0.30)	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	3 (0.20)
頻脈	4 (1.21)	2 (0.59)	—	—	—	6 (0.41)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
トルサード ド ポアント	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
心室性期外収縮	—	—	—	2 (0.83)	—	2 (0.14)
心室性頻脈	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
左室機能不全	—	2 (0.59)	1 (0.45)	2 (0.83)	—	5 (0.34)
冠動脈不全	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
心細動	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
先天性、家族性及び遺伝性障害	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
魚鱗癬	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
耳及び迷路障害	10 (3.02)	17 (5.00)	2 (0.90)	7 (2.92)	—	36 (2.46)
難聴	—	2 (0.59)	—	1 (0.42)	—	3 (0.20)
耳出血	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
耳鳴	3 (0.91)	1 (0.29)	—	2 (0.83)	—	6 (0.41)
回転性めまい	6 (1.81)	13 (3.82)	1 (0.45)	2 (0.83)	—	22 (1.50)
聴力低下	1 (0.30)	—	—	2 (0.83)	—	3 (0.20)
耳異常感覚	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
急性前庭症候群	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
内分泌障害	2 (0.60)	6 (1.76)	1 (0.45)	—	—	9 (0.61)
副腎機能不全	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
クッシング症候群	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
クッシング様症状	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
甲状腺機能亢進症	2 (0.60)	—	—	—	—	2 (0.14)
下垂体機能低下症	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
ステロイド離脱症候群	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
抗利尿ホルモン不適合分泌	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
眼障害	24 (7.25)	26 (7.65)	7 (3.17)	3 (1.25)	2 (0.60)	62 (4.23)
眼精疲労	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
眼瞼炎	1 (0.30)	3 (0.88)	1 (0.45)	—	1 (0.30)	6 (0.41)
霰粒腫	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
結膜出血	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.14)
角膜病変	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
眼乾燥	3 (0.91)	4 (1.18)	—	—	—	7 (0.48)
眼脂	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
眼の障害	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
眼出血	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
眼刺激	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.14)
眼痛	7 (2.11)	1 (0.29)	—	—	—	8 (0.55)
眼部腫脹	3 (0.91)	—	—	—	—	3 (0.20)
眼瞼浮腫	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	2 (0.14)
流涙増加	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
眼充血	2 (0.60)	—	—	—	—	2 (0.14)
眼窩周囲浮腫	5 (1.51)	1 (0.29)	—	—	—	6 (0.41)
光視症	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
網膜症	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
眼瞼腫脹	2 (0.60)	—	—	—	—	2 (0.14)
霧視	6 (1.81)	8 (2.35)	1 (0.45)	1 (0.42)	1 (0.30)	17 (1.16)
視力低下	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
視力障害	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
硝子体出血	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
眼そう痒症	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
眼瞼刺激	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
胃腸障害	264 (79.76)	225 (66.18)	77 (34.84)	106 (44.17)	80 (24.02)	752 (51.33)
腹部不快感	4 (1.21)	6 (1.76)	—	3 (1.25)	5 (1.50)	18 (1.23)
腹部膨満	10 (3.02)	8 (2.35)	—	8 (3.33)	3 (0.90)	29 (1.98)
腹痛	35 (10.57)	32 (9.41)	7 (3.17)	4 (1.67)	1 (0.30)	79 (5.39)

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
下腹部痛	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	3 (0.20)
上腹部痛	17 (5.14)	34 (10.00)	6 (2.71)	4 (1.67)	2 (0.60)	63 (4.30)
腹部圧痛	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
異常便	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
アフタ性潰瘍	2 (0.60)	1 (0.29)	—	—	—	3 (0.20)
バレット食道	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
大腸炎	1 (0.30)	—	—	2 (0.83)	—	3 (0.20)
便秘	99 (29.91)	77 (22.65)	15 (6.79)	41 (17.08)	29 (8.71)	261 (17.82)
下痢	173 (52.27)	119 (35.00)	49 (22.17)	57 (23.75)	33 (9.91)	431 (29.42)
口内乾燥	9 (2.72)	5 (1.47)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	16 (1.09)
十二指腸潰瘍	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
消化不良	19 (5.74)	23 (6.76)	5 (2.26)	5 (2.08)	7 (2.10)	59 (4.03)
嚥下障害	2 (0.60)	3 (0.88)	—	2 (0.83)	—	7 (0.48)
小腸炎	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
腸炎	—	—	—	—	2 (0.60)	2 (0.14)
おくび	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
鼓腸	9 (2.72)	6 (1.76)	—	1 (0.42)	—	16 (1.09)
胃炎	1 (0.30)	12 (3.53)	2 (0.90)	2 (0.83)	—	17 (1.16)
胃食道逆流性疾患	2 (0.60)	5 (1.47)	—	—	—	7 (0.48)
胃腸障害	1 (0.30)	—	2 (0.90)	—	—	3 (0.20)
胃腸出血	—	4 (1.18)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	6 (0.41)
消化器痛	2 (0.60)	2 (0.59)	1 (0.45)	—	—	5 (0.34)
歯肉出血	4 (1.21)	2 (0.59)	1 (0.45)	—	—	7 (0.48)
歯肉肥厚	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
歯肉痛	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
歯肉腫脹	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
舌痛	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
吐血	1 (0.30)	2 (0.59)	1 (0.45)	—	—	4 (0.27)
血便排泄	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	2 (0.14)
痔核	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
裂孔ヘルニア	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
イレウス	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.14)
麻痺性イレウス	—	5 (1.47)	—	—	1 (0.30)	6 (0.41)
腸閉塞	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	2 (0.14)
過敏性腸症候群	2 (0.60)	1 (0.29)	—	—	—	3 (0.20)
口唇腫脹	2 (0.60)	—	—	—	—	2 (0.14)
口唇潰瘍	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
マロリー・ワイス症候群	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
口腔内出血	3 (0.91)	—	—	—	—	3 (0.20)
口腔内潰瘍形成	3 (0.91)	2 (0.59)	1 (0.45)	3 (1.25)	1 (0.30)	10 (0.68)
悪心	172 (51.96)	134 (39.41)	34 (15.38)	44 (18.33)	30 (9.01)	414 (28.26)
嚥下痛	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
食道痛	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
食道炎	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	3 (0.20)
口腔内痛	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
腭炎	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
急性腭炎	—	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	2 (0.14)
慢性腭炎	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	2 (0.14)
歯周病	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
直腸出血	3 (0.91)	2 (0.59)	—	—	1 (0.30)	6 (0.41)
レッチング	2 (0.60)	—	—	—	—	2 (0.14)
唾液腺痛	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
流涎過多	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
口内炎	7 (2.11)	15 (4.41)	1 (0.45)	11 (4.58)	2 (0.60)	36 (2.46)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
舌苔	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	2（0.14）
舌潰瘍	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	2（0.14）
歯痛	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
嘔吐	96（29.00）	87（25.59）	21（9.50）	21（8.75）	22（6.61）	247（16.86）
肛門括約筋無緊張症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
亜イレウス	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
下部消化管出血	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
心窩部不快感	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
口の感覚鈍麻	—	—	—	1（0.83）	—	1（0.07）
口の錯感覚	3（0.91）	1（0.29）	—	—	—	4（0.27）
胃腸毒性	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
腸出血	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
吐き戻し	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
口腔粘膜紅斑	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
口の感覚消失	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
一般・全身障害及び投与部位の状態	218（65.86）	175（51.47）	78（35.29）	93（38.75）	64（19.22）	628（42.46）
無力症	64（19.34）	54（15.88）	22（9.95）	29（12.08）	9（2.70）	178（12.15）
胸部不快感	3（0.91）	—	—	—	—	3（0.20）
胸痛	4（1.21）	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	—	7（0.48）
悪寒	25（7.55）	14（4.12）	7（3.17）	3（1.25）	—	49（3.34）
不快感	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
溢出	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	2（0.14）
顔面浮腫	3（0.91）	1（0.29）	—	1（0.42）	1（0.30）	6（0.41）
疲労	131（39.58）	85（25.00）	22（9.95）	42（17.50）	21（6.31）	301（20.55）
冷感	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	3（0.20）
熱感	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
歩行障害	1（0.30）	2（0.59）	—	—	—	3（0.20）
高体温症	1（0.30）	1（0.29）	6（2.71）	1（0.42）	2（0.60）	11（0.75）
インフルエンザ様疾患	10（3.02）	2（0.59）	—	2（0.83）	3（0.90）	17（1.16）
注射部位内出血	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
注射部位紅斑	—	—	5（2.26）	—	10（3.00）	15（1.02）
注射部位漏出	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
注射部位血腫	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
注射部位硬結	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
注射部位疼痛	—	—	2（0.90）	—	1（0.30）	3（0.20）
注射部位静脈炎	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
注射部位そう痒感	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
注射部位発疹	—	1（0.29）	—	—	2（0.60）	3（0.20）
注射部位反応	—	—	1（0.45）	1（0.42）	—	2（0.14）
倦怠感	11（3.32）	5（1.47）	—	2（0.83）	2（0.60）	20（1.37）
粘膜の炎症	4（1.21）	4（1.18）	1（0.45）	1（0.42）	—	10（0.68）
浮腫	8（2.42）	2（0.59）	—	2（0.83）	—	12（0.82）
末梢性浮腫	18（5.44）	29（8.53）	4（1.81）	11（4.58）	12（3.60）	74（5.05）
疼痛	18（5.44）	2（0.59）	2（0.90）	1（0.42）	—	23（1.57）
発熱	66（19.94）	53（15.59）	24（10.86）	32（13.33）	17（5.11）	192（13.11）
突然死	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
腫脹	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
潰瘍	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
活動状態低下	3（0.91）	—	—	—	—	3（0.20）
末梢腫脹	2（0.60）	—	—	—	1（0.30）	3（0.20）
限局性浮腫	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
急性期反応	—	3（0.88）	—	1（0.42）	—	4（0.27）
全身健康状態低下	2（0.60）	5（1.47）	—	2（0.83）	—	9（0.61）
心疾患による浮腫	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）

副作用の種類	副作用発現症例率 (%)					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
カテーテル留置部位出血	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
小結節	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
炎症	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
非心臓性胸痛	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
滲出液	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
肝胆道系障害	—	11 (3.24)	9 (4.07)	9 (3.75)	2 (0.60)	31 (2.12)
胆石症	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
胆汁うっ滞	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
胆嚢痛	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
肝不全	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
肝機能異常	—	8 (2.35)	5 (2.26)	8 (3.33)	—	21 (1.43)
慢性活動性肝炎	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.07)
中毒性肝炎	—	—	2 (0.90)	—	1 (0.30)	3 (0.20)
肝毒性	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
高ビリルビン血症	—	1 (0.29)	2 (0.90)	2 (0.83)	1 (0.30)	6 (0.41)
胆嚢ポリープ	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
免疫系障害	2 (0.60)	1 (0.29)	—	2 (0.83)	1 (0.30)	6 (0.41)
免疫応答低下	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
薬物過敏症	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	2 (0.14)
過敏症	1 (0.30)	—	—	1 (0.42)	—	2 (0.14)
低γグロブリン血症	—	—	—	—	1 (0.30)	1 (0.07)
感染症及び寄生虫症	86 (25.98)	128 (37.65)	43 (19.46)	56 (23.33)	50 (15.02)	363 (24.78)
菌血症	1 (0.30)	2 (0.59)	—	—	—	3 (0.20)
気管支炎	7 (2.11)	14 (4.12)	3 (1.36)	5 (2.08)	5 (1.50)	34 (2.32)
気管支肺アスペルギルス症	—	—	—	—	1 (0.30)	1 (0.07)
蜂巣炎	—	2 (0.59)	—	—	—	2 (0.14)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
結膜炎	4 (1.21)	8 (2.35)	—	—	—	12 (0.82)
膀胱炎	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	3 (0.20)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.30)	—	—	—	2 (0.60)	3 (0.20)
憩室炎	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
脳炎	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
精巣上体炎	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
丹毒	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
眼瞼感染	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
毛包炎	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.07)
真菌感染	1 (0.30)	1 (0.29)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	4 (0.27)
皮膚真菌感染	1 (0.30)	2 (0.59)	—	—	—	3 (0.20)
胃腸炎	2 (0.60)	3 (0.88)	—	—	—	5 (0.34)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.30)	—	—	—	—	1 (0.07)
消化器カンジダ症	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
消化管感染	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
歯肉炎	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
B型肝炎	—	—	—	1 (0.42)	—	1 (0.07)
単純ヘルペス	5 (1.51)	4 (1.18)	3 (1.36)	1 (0.42)	—	13 (0.89)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.30)	1 (0.29)	1 (0.45)	4 (1.67)	—	7 (0.48)
帯状疱疹	21 (6.34)	39 (11.47)	17 (7.69)	9 (3.75)	8 (2.40)	94 (6.42)
麦粒腫	2 (0.60)	4 (1.18)	1 (0.45)	—	—	7 (0.48)
感染	2 (0.60)	2 (0.59)	—	—	1 (0.30)	5 (0.34)
インフルエンザ	4 (1.21)	—	—	—	—	4 (0.27)
限局性感染	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	2 (0.14)
下気道感染	1 (0.30)	—	—	1 (0.42)	4 (1.20)	6 (0.41)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
乳様突起炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
粘膜皮膚カンジダ症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
食道カンジダ症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
口腔カンジダ症	2（0.60）	10（2.94）	—	—	—	12（0.82）
中耳炎	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
爪囲炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
歯周炎	—	1（0.29）	1（0.45）	—	1（0.30）	3（0.20）
百日咳	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
咽頭炎	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	4（0.27）
レンサ球菌性咽頭炎	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
肺炎	6（1.81）	27（7.94）	6（2.71）	21（8.75）	15（4.50）	75（5.12）
サイトメガロウイルス性肺炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
マイコプラズマ性肺炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
肺炎球菌性肺炎	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
レンサ球菌性肺炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
術後創感染	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
偽膜性大腸炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
肺真菌症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
腎盂腎炎	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
膿疱性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
鼻炎	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	3（0.20）
サルモネラ症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
敗血症	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	2（0.83）	3（0.90）	8（0.55）
敗血症性ショック	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
副鼻腔炎	8（2.42）	1（0.29）	—	—	—	9（0.61）
皮膚感染	—	2（0.59）	—	—	1（0.30）	3（0.20）
扁桃炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
気管炎	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
気管気管支炎	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
上気道感染	4（1.21）	15（4.41）	1（0.45）	5（2.08）	15（4.50）	40（2.73）
尿路感染	1（0.30）	4（1.18）	1（0.45）	1（0.42）	3（0.90）	10（0.68）
腸球菌性尿路感染	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
水痘	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
前庭神経炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
ウイルス感染	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
ウイルス性上気道感染	4（1.21）	7（2.06）	3（1.36）	—	1（0.30）	15（1.02）
外陰部炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
口腔感染	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
真菌性尿路感染	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
真菌性消化管感染	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
真菌性食道炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
膿性痰	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
四肢膿瘍	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
熱性感染症	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
頸部膿瘍	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
肺炎球菌性敗血症	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
クレブシエラ性敗血症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
クロストリジウム性大腸炎	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	2（0.14）
B型肝炎再活性化	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
好中球減少性感染	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
細菌感染	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
細菌性肺炎	—	—	—	2（0.83）	1（0.30）	3（0.20）
ヘモフィルス感染	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
肺感染	—	1（0.29）	—	4（1.67）	—	5（0.34）
口腔真菌感染	1（0.30）	4（1.18）	—	—	—	5（0.34）
軟骨膜炎	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
ウイルス性気道感染	—	—	2（0.90）	—	—	2（0.14）
モラクセラ感染	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
気道感染	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	1（0.30）	6（0.41）
医療機器関連感染	3（0.91）	—	—	—	—	3（0.20）
播種性帯状疱疹	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	2（0.14）
皮膚皮下組織炎	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
メタニューモウイルス感染	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
口腔ヘルペス	4（1.21）	8（2.35）	2（0.90）	—	1（0.30）	15（1.02）
真菌性肛門感染	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
H1N1インフルエンザ	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
カンジダ感染	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
傷害、中毒及び処置合併症	6（1.81）	13（3.82）	1（0.45）	1（0.42）	3（0.90）	24（1.64）
転倒	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	2（0.14）
裂傷	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
軟部組織損傷	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
脊椎骨折	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
くも膜下出血	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
皮下血腫	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
腎周囲血腫	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
挫傷	4（1.21）	9（2.65）	—	—	1（0.30）	14（0.96）
創傷出血	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
注入に伴う反応	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
関節損傷	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
処置による疼痛	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
臨床検査	42（12.69）	17（5.00）	13（5.88）	12（5.00）	12（3.60）	96（6.55）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（0.60）	—	—	—	6（1.80）	8（0.55）
アミラーゼ増加	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（0.91）	—	—	—	5（1.50）	8（0.55）
血中重炭酸塩減少	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血中ビリルビン増加	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血中カルシウム増加	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血中クレアチニン増加	4（1.21）	—	—	—	—	4（0.27）
血中カリウム減少	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
血圧異常	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血中尿素増加	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血中尿酸減少	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
体温上昇	—	1（0.29）	2（0.90）	—	—	3（0.20）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.30）	—	—	—	6（1.80）	7（0.48）
糸球体濾過率減少	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
ヘマトクリット減少	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
心拍数不整	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
リンパ球数減少	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血小板凝集亢進	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
血清フェリチン増加	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
体重減少	22（6.65）	15（4.41）	8（3.62）	6（2.50）	3（0.90）	54（3.69）
体重増加	1（0.30）	1（0.29）	—	2（0.83）	—	4（0.27）
白血球数減少	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血中リン減少	1（0.30）	—	1（0.45）	—	—	2（0.14）
医学的観察	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
真菌検査陽性	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
血中アルカリホスファターゼ増加	4（1.21）	—	—	—	2（0.60）	6（0.41）
尿量減少	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
肝酵素上昇	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
代謝及び栄養障害	114（34.44）	115（33.82）	25（11.31）	43（17.92）	17（5.11）	314（21.43）
アシドーシス	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
悪液質	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
脱水	19（5.74）	12（3.53）	2（0.90）	1（0.42）	—	34（2.32）
糖尿病	—	1（0.29）	1（0.45）	—	—	2（0.14）
酵素異常	—	5（1.47）	2（0.90）	2（0.83）	—	9（0.61）
成長障害	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
体液貯留	—	2（0.59）	—	1（0.42）	—	3（0.20）
痛風	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
高カルシウム血症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
高血糖	—	14（4.12）	2（0.90）	3（1.25）	—	19（1.30）
高カリウム血症	—	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	1（0.30）	4（0.27）
高リン酸塩血症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
高トリグリセリド血症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
高尿酸血症	2（0.60）	5（1.47）	2（0.90）	1（0.42）	4（1.20）	14（0.96）
低アルブミン血症	—	—	1（0.45）	3（1.25）	2（0.60）	6（0.41）
低カルシウム血症	3（0.91）	6（1.76）	2（0.90）	1（0.42）	—	12（0.82）
低クロール血症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
低血糖	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	4（0.27）
低カリウム血症	6（1.81）	15（4.41）	2（0.90）	9（3.75）	—	32（2.18）
低マグネシウム血症	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	3（0.20）
低ナトリウム血症	4（1.21）	9（2.65）	—	3（1.25）	—	16（1.09）
低リン酸血症	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	3（0.20）
低蛋白血症	—	2（0.59）	1（0.45）	1（0.42）	—	4（0.27）
食欲亢進	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
腫瘍崩壊症候群	—	—	3（1.36）	1（0.42）	1（0.30）	5（0.34）
ビタミンB12欠乏	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
代謝障害	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
食欲障害	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
栄養障害	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
食欲減退	100（30.21）	70（20.59）	13（5.88）	31（12.92）	11（3.30）	225（15.36）
高脂血症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
高アミラーゼ血症	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
筋骨格系及び結合組織障害	120（36.25）	62（18.24）	27（12.22）	24（10.00）	15（4.50）	248（16.93）
関節痛	13（3.93）	10（2.94）	3（1.36）	3（1.25）	1（0.30）	30（2.05）
関節炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
背部痛	15（4.53）	7（2.06）	3（1.36）	2（0.83）	1（0.30）	28（1.91）
骨痛	17（5.14）	8（2.35）	3（1.36）	3（1.25）	—	31（2.12）
側腹部痛	2（0.60）	—	—	1（0.42）	—	3（0.20）
単径部痛	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
関節硬直	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
関節腫脹	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
筋痙縮	33（9.97）	6（1.76）	8（3.62）	4（1.67）	—	51（3.48）
筋攣縮	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
筋力低下	14（4.23）	11（3.24）	2（0.90）	—	2（0.60）	29（1.98）
筋骨格痛	17（5.14）	3（0.88）	1（0.45）	—	1（0.30）	22（1.50）
筋肉痛	32（9.67）	5（1.47）	4（1.81）	5（2.08）	3（0.90）	49（3.34）
四肢痛	30（9.06）	25（7.35）	7（3.17）	10（4.17）	6（1.80）	78（5.32）
顎痛	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
シェーグレン症候群	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
筋肉疲労	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
筋緊張	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
筋骨格系胸痛	4（1.21）	—	—	—	—	4（0.27）
筋骨格硬直	4（1.21）	—	—	—	—	4（0.27）
筋骨格不快感	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
四肢不快感	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
指炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
脊椎痛	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
良性、悪性及び詳細不明の新生物 （嚢胞及びポリープを含む）	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	2（0.14）
良性腺腫	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
胃腸管腺腫	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
神経系障害	214（64.65）	223（65.59）	120（54.30）	103（42.92）	114（34.23）	774（52.83）
味覚消失	2（0.60）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	4（0.27）
無感覚	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
失語症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
運動失調	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
自律神経失調	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
軸索型ニューロパチー	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
灼熱感	3（0.91）	1（0.29）	2（0.90）	—	—	6（0.41）
脳出血	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
脳血管障害	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
局在性痙攣	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
注意力障害	1（0.30）	—	—	—	1（0.30）	2（0.14）
浮動性めまい	30（9.06）	22（6.47）	1（0.45）	9（3.75）	5（1.50）	67（4.57）
体位性めまい	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
よだれ	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
異常感覚	7（2.11）	2（0.59）	2（0.90）	1（0.42）	—	12（0.82）
味覚異常	13（3.93）	15（4.41）	—	5（2.08）	3（0.90）	36（2.46）
ジスキネジア	3（0.91）	—	—	—	—	3（0.20）
脳症	—	2（0.59）	1（0.45）	—	—	3（0.20）
頭痛	62（18.73）	12（3.53）	6（2.71）	2（0.83）	2（0.60）	84（5.73）
知覚過敏	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
感覚鈍麻	20（6.04）	12（3.53）	6（2.71）	14（5.83）	4（1.20）	56（3.82）
運動低下	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
反射減弱	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
第3脳神経麻痺	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
嗜眠	8（2.42）	—	5（2.26）	—	—	13（0.89）
意識消失	—	2（0.59）	—	2（0.83）	—	4（0.27）
記憶障害	—	—	1（0.45）	1（0.42）	—	2（0.14）
片頭痛	3（0.91）	—	—	—	—	3（0.20）
不全単麻痺	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
運動障害	—	—	2（0.90）	—	—	2（0.14）
神経痛	19（5.74）	117（34.41）	51（23.08）	25（10.42）	23（6.91）	235（16.04）
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）	121（8.26）
神経毒性	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
錯感覚	64（19.34）	41（12.06）	14（6.33）	13（5.42）	5（1.50）	137（9.35）
不全対麻痺	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
不全麻痺	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
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（2.53）
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）	415（28.33）
多発ニューロパチー	9（2.72）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	11（0.75）
ヘルペス後神経痛	2（0.60）	4（1.18）	1（0.45）	1（0.42）	—	8（0.55）
失神寸前の状態	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	2（0.14）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
精神運動亢進	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
坐骨神経痛	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
痙攣発作	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	3（0.20）
感覚障害	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
傾眠	2（0.60）	—	1（0.45）	—	—	3（0.20）
会話障害	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
失神	2（0.60）	5（1.47）	3（1.36）	3（1.25）	4（1.20）	17（1.16）
緊張性頭痛	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
中毒性脳症	—	—	2（0.90）	3（1.25）	—	5（0.34）
一過性脳虚血発作	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
振戦	3（0.91）	4（1.18）	1（0.45）	—	—	8（0.55）
平衡障害	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
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）	18（1.23）
認知障害	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
末梢神経麻痺	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
下肢静止不能症候群	1（0.30）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	3（0.20）
自律神経ニューロパチー	—	—	—	3（1.25）	—	3（0.20）
単ニューロパチー	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
精神障害	51（15.41）	54（15.88）	18（8.14）	5（2.08）	2（0.60）	130（8.87）
異常な夢	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
激越	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
不安	6（1.81）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	8（0.55）
錯乱状態	5（1.51）	4（1.18）	—	—	—	9（0.61）
譫妄	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
抑うつ気分	2（0.60）	3（0.88）	—	—	—	5（0.34）
うつ病	10（3.02）	11（3.24）	—	—	—	21（1.43）
失見当識	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
幻覚	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
不眠症	29（8.76）	35（10.29）	14（6.33）	4（1.67）	1（0.30）	83（5.67）
易刺激性	2（0.60）	—	1（0.45）	—	—	3（0.20）
気分変化	—	4（1.18）	—	—	—	4（0.27）
神経症	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
落ち着きのなさ	1（0.30）	3（0.88）	—	—	—	4（0.27）
睡眠障害	2（0.60）	2（0.59）	1（0.45）	—	—	5（0.34）
精神状態変化	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
精神障害	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
腎及び尿路障害	21（6.34）	16（4.71）	6（2.71）	3（1.25）	1（0.30）	47（3.21）
高窒素血症	—	3（0.88）	1（0.45）	—	—	4（0.27）
排尿困難	5（1.51）	1（0.29）	—	—	—	6（0.41）
血尿	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
排尿異常	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
尿意切迫	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
乏尿	1（0.30）	—	—	1（0.42）	—	2（0.14）
頻尿	3（0.91）	1（0.29）	—	—	—	4（0.27）
腎不全	4（1.21）	—	1（0.45）	—	—	5（0.34）
腎血腫	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
排尿躊躇	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
尿失禁	1（0.30）	—	—	—	1（0.30）	2（0.14）
尿閉	4（1.21）	1（0.29）	—	—	—	5（0.34）
腎機能障害	2（0.60）	8（2.35）	4（1.81）	2（0.83）	—	16（1.09）
急性腎障害	3（0.91）	3（0.88）	—	—	—	6（0.41）
生殖系及び乳房障害	4（1.21）	3（0.88）	4（1.81）	—	—	11（0.75）
乳房嚢胞	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
精巣障害	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
精巣痛	3（0.91）	1（0.29）	2（0.90）	—	—	6（0.41）
女性外陰部潰瘍	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
勃起不全	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	2（0.14）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	70（21.15）	38（11.18）	16（7.24）	27（11.25）	13（3.90）	164（11.19）
急性肺水腫	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
急性呼吸窮迫症候群	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
急性呼吸不全	—	—	—	—	2（0.60）	2（0.14）
誤嚥	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
喘息	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
気管支閉塞	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
慢性気管支炎	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
気管支痙攣	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
咳嗽	15（4.53）	6（1.76）	2（0.90）	9（3.75）	6（1.80）	38（2.59）
発声障害	1（0.30）	—	1（0.45）	—	—	2（0.14）
呼吸困難	35（10.57）	21（6.18）	8（3.62）	5（2.08）	—	69（4.71）
労作性呼吸困難	8（2.42）	—	—	2（0.83）	—	10（0.68）
鼻出血	11（3.32）	6（1.76）	1（0.45）	1（0.42）	2（0.60）	21（1.43）
しゃっくり	—	—	1（0.45）	1（0.42）	—	2（0.14）
過換気	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
低酸素症	1（0.30）	2（0.59）	—	—	—	3（0.20）
間質性肺疾患	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
鼻閉	3（0.91）	—	—	—	—	3（0.20）
起坐呼吸	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
胸水	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	2（0.14）
肺臓炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
湿性咳嗽	3（0.91）	1（0.29）	—	2（0.83）	—	6（0.41）
肺塞栓症	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（0.14）
肺線維症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
肺高血圧症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
肺水腫	4（1.21）	2（0.59）	—	1（0.42）	1（0.30）	8（0.55）
呼吸不全	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
鼻漏	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
副鼻腔痛	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
咽喉絞扼感	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
喘鳴	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
胸水症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
気道うっ血	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
高酸素症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
咽頭の炎症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
口腔咽頭痛	9（2.72）	2（0.59）	1（0.45）	6（2.50）	2（0.60）	20（1.37）
皮膚及び皮下組織障害	95（28.70）	77（22.65）	28（12.67）	26（10.83）	12（3.60）	238（16.25）
急性熱性好中球性皮膚症	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
脱毛症	4（1.21）	8（2.35）	—	10（4.17）	1（0.30）	23（1.57）
全頭脱毛症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
褥瘡性潰瘍	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
皮膚炎	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	4（0.27）
アレルギー性皮膚炎	1（0.30）	2（0.59）	3（1.36）	3（1.25）	—	9（0.61）
剥脱性皮膚炎	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
薬疹	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
皮膚乾燥	5（1.51）	9（2.65）	2（0.90）	—	—	16（1.09）
斑状出血	3（0.91）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	6（0.41）
湿疹	5（1.51）	2（0.59）	—	—	—	7（0.48）
紅斑	6（1.81）	8（2.35）	4（1.81）	—	—	18（1.23）
多形紅斑	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
毛質異常	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
多汗症	4（1.21）	5（1.47）	—	1（0.42）	—	10（0.68）
間擦疹	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
斑	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
汗疹	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
爪変色	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
爪の障害	1（0.30）	2（0.59）	—	1（0.42）	—	4（0.27）
寝汗	1（0.30）	—	1（0.45）	1（0.42）	—	3（0.20）
点状出血	3（0.91）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	6（0.41）
光線過敏性反応	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
そう痒症	11（3.32）	15（4.41）	6（2.71）	5（2.08）	—	37（2.53）
乾癬	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
紫斑	3（0.91）	1（0.29）	—	—	—	4（0.27）
発疹	51（15.41）	38（11.18）	10（4.52）	5（2.08）	5（1.50）	109（7.44）
紅斑性皮疹	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	3（0.20）
全身性皮疹	1（0.30）	2（0.59）	—	1（0.42）	1（0.30）	5（0.34）
斑状皮疹	3（0.91）	3（0.88）	—	—	—	6（0.41）
斑状丘疹状皮疹	—	2（0.59）	1（0.45）	—	—	3（0.20）
丘疹性皮疹	2（0.60）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	4（0.27）
そう痒性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
小水疱性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
脂漏性皮膚炎	—	1（0.29）	1（0.45）	—	—	2（0.14）
皮膚萎縮	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.07）
皮膚変色	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
皮膚障害	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
皮膚色素過剰	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
皮膚病変	5（1.51）	—	—	—	—	5（0.34）
皮膚反応	1（0.30）	—	1（0.45）	—	—	2（0.14）
皮膚潰瘍	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
顔面腫脹	4（1.21）	—	1（0.45）	—	—	5（0.34）
蕁麻疹	7（2.11）	1（0.29）	—	—	1（0.30）	9（0.61）
血管炎性皮疹	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
全身性そう痒症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
皮膚灼熱感	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
中毒性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
アレルギー性そう痒症	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
皮膚出血	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.07）
剥脱性発疹	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
皮膚腫瘍	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
血管障害	56（16.92）	48（14.12）	21（9.50）	12（5.00）	13（3.90）	150（10.24）
循環虚脱	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
潮紅	1（0.30）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	4（0.27）
血腫	5（1.51）	—	1（0.45）	1（0.42）	—	7（0.48）
高血圧	12（3.63）	17（5.00）	4（1.81）	3（1.25）	1（0.30）	37（2.53）
低血圧	11（3.32）	17（5.00）	5（2.26）	5（2.08）	7（2.10）	45（3.07）
血液量減少性ショック	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	2（0.14）
間欠性跛行	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
起立性低血圧	17（5.14）	5（1.47）	8（3.62）	3（1.25）	3（0.90）	36（2.46）
蒼白	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.07）
末梢冷感	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
静脈炎	6（1.81）	1（0.29）	2（0.90）	—	—	9（0.61）
末梢循環不良	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
血栓性静脈炎	2（0.60）	—	—	—	—	2（0.14）
血管炎	1（0.30）	—	1（0.45）	1（0.42）	—	3（0.20）

副作用の種類	副作用発現症例率（％）					
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	合計
血管拡張	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
静脈退色	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.07）
深部静脈血栓症	—	2（0.59）	—	—	—	2（0.14）
出血	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.07）
ほてり	2（0.60）	2（0.59）	—	—	—	4（0.27）

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。

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。

注射剤の調製法

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

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、直ちに石鹼でよく洗うこと。

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。

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

15.2 非臨床使用に基づく情報

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⁵⁷⁾。

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⁵⁸⁾。

15.2.3. チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125μg/mL以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した⁵⁹⁾。

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。

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. *in vitro*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。

IX. 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」参照）

(2)安全性薬理試験⁷³⁾

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、0.25mg/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、 0.2mg/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並びに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、 0.5mg/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、 0.25mg/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⁷⁴⁾

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)反復投与毒性試験

- 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。認められた全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。

(3)遺伝毒性試験⁶⁷⁾

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 μ g/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 マウスの骨髓塗抹標本において小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な上昇を認めず、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⁶⁸⁾

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並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並びに胎児に対して 0.025mg/kg/日であった。

(6)局所刺激性試験⁶⁹⁾

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

抗原性試験⁷⁰⁾

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。

免疫毒性試験⁷¹⁾

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：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：毒薬

2. 有効期間

使用期限：36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

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。

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

その他の患者向け資材：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ベルケイド注射用 3mg（ヤンセンファーマ株式会社）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00223000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 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

追加年月日：2019 年 4 月 10 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
○ 多発性骨髄腫 ○ <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u>	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/m ² （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。 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/m ² （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。 3. <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u> 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m ² （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。

（_____：追加部分）

追加年月日：2019 年 12 月 4 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
○ 多発性骨髄腫 ○ <u>原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u>	1. <u>多発性骨髄腫</u> 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m ² （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。 <u>A 法：</u> 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。

	<u>B 法（再発又は難治性の場合に限る）：</u> <u>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。</u> <u>2. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫</u> 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/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。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
--	---

(_____ : 追加部分)

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	HOT（13 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
ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」	1287264010101（1 パイアル）	4291412D1032	622872601

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) Papandreou C.N., et al. : J. Clin. Oncol., 22, 2108, 2004
- 3) Aghajanian C., et al. : Clin. Cancer Res., 8, 2505, 2002
- 4) Orlowski R.Z., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 4420, 2002
- 5) 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)
- 6) Ogawa Y., et al. : Cancer Sci., 99, 140, 2008
- 7) ボルテゾミブの国内第 I / II 相臨床試験 (JPN-101 試験)
- 8) ボルテゾミブの国内第 I / II 相臨床試験 (JPN-102 試験)
- 9) Jagannath S., et al. : Br. J. Haematol., 127, 165, 2004
- 10) Richardson P.G., et al. : N. Engl. J. Med., 348, 2609, 2003
- 11) Richardson P.G., et al. : Cancer, 106, 1316, 2006
- 12) San Miguel J.F., et al. : N. Engl. J. Med., 359, 906, 2008
- 13) Mateos M.V., et al. : J. Clin. Oncol., 28, 2259, 2010
- 14) San Miguel J.F., et al. : J. Clin. Oncol., 31, 448, 2013
- 15) DMPB 療法を検討した国際共同第 III 相試験 (MMY3007 試験)
- 16) Mateos M.V., et al. : N. Engl. J. Med., 378, 518, 2018
- 17) Durie B. G. M., et al. : Leukemia, 20: 1467, 2006
Corrigenda/Erratum in: Leukemia, 21: 1134, 2007
- 18) Rajkumar S. V., et al. : Blood, 117: 4691, 2011
- 22) Berenson J.R., et al. : Cancer, 104, 2141, 2005
- 23) Moreau P., et al. : Lancet Oncol., 12, 431, 2011
- 24) ボルテゾミブの海外第 III 相試験 (MMY3021 試験) 中間報告
- 25) ボルテゾミブの海外第 III 相試験 (MMY3021 試験) 最終報告
- 26) Arnulf B., et al. : Haematologica, 97, 1925, 2012
- 28) Harousseau J.L., et al. : J. Clin. Oncol., 28, 4621, 2010
- 29) Sonneveld P., et al. : J. Clin. Oncol., 30, 2946, 2012
- 30) Cavo M., et al. : Lancet, 376, 2075, 2010
- 31) Moreau P., et al. : Haematologica, 93, 1908, 2008
- 33) ボルテゾミブの年齢別の有害事象 (MMY3021 試験、CAN-1004 試験)
- 34) Leal T.B., et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 68, 1439, 2011
- 35) 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)
- 36) Chen C.I., et al. : J. Clin. Oncol., 25, 1570, 2007
- 37) Treon S.P., et al. : Clin. Cancer Res., 13, 3320, 2007
- 39) Adams J. : Cancer Treat. Rev., 29 (Suppl.1) , 3, 2003
- 40) Hideshima T., et al. : Blood, 101, 1530, 2003
- 41) Hideshima T., et al. : Nat. Rev. Cancer, 2, 927, 2002
- 42) Hideshima T., et al. : J. Biol. Chem., 277, 16639, 2002
- 43) Palombella V. J., et al. : Cell, 78, 773, 1994

- 44) Kisselev A.F., et al. : Chem. Biol., 8, 739, 2001
- 45) Mujtaba T., et al. : Discov. Med., 12, 471, 2011
- 46) 平恵子, 他 : Medical Science Digest, 36, 730, 2010
- 47) Fang J., et al. : Blood, 120, 858, 2012
- 48) Poruchynsky M.S., et al. : Cell Cycle, 7, 940, 2008
- 49) Roodman G.D. : J. Clin. Invest., 118, 462, 2008
- 50) Kikuchi J., et al. : Blood, 116, 406, 2010
- 51) ベルケイド : 酵素活性阻害作用 (in vitro)
- 52) 血液中 20S プロテアソーム活性阻害作用 (in vivo)
- 53) Hideshima T. : Cancer Res., 61, 3071, 2001
- 54) Deleu S., et al. : Cancer Res., 69, 5307, 2009
- 55) ベルケイド : ヒト骨髄腫細胞移植マウスに対する作用
- 56) LeBlanc R., et al. : Cancer Res., 62, 4996, 2002
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) 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)
- 62) Pekol T., et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 771, 2005
- 63) ベルケイド : ヒト CYP 分子種に対する IC50, 酵素誘導 (社内資料、2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.5)
- 64) 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)
- 65) ベルケイド適正使用ガイド (肺障害発現例の情報含む)
- 66) 向井陽美, 他 : 臨床血液 52, 1859, 2011
- 67) 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)
- 68) 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)
- 69) 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)
- 70) 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)
- 71) 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)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

該当資料なし

(2) 経管通過性試験

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・ ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」の投与を受けられる皆様とご家族の方へ
- ・ 神経症状チェックシート
- ・ 治療日誌
- ・ 高額療養費冊子

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601