

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

注射用ボルテゾミブ

ボルテゾミブ^注注射用 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)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 ボルテゾミブ 3mg
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日： 2021 年 12 月 10 日
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 2025 年 10 月改訂（第 4 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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	52
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	53
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	53
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	54
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	55
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	55
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	56
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	60
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	61
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	90
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	90
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	90
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	91
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	92
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	92
1. 剤 形	5	2. 毒性試験	93
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	95
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	95
4. 力価	5	2. 有効期間	95
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	95
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	95
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	5. 患者向け資材	95
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	6. 同一成分・同効薬	95
9. 溶出性	6	7. 国際誕生年月日	95
10. 容器・包装	6	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	95
11. 別途提供される資材類	7	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	96
12. その他	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	97
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	97
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	97
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	97
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	97
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文 献	98
5. 臨床成績	14	1. 引用文献	98
VI. 薬効薬理に関する項目	34	2. その他の参考文献	100
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34	XII. 参考資料	101
2. 薬理作用	34	1. 主な外国での発売状況	101
VII. 薬物動態に関する項目	45	2. 海外における臨床支援情報	101
1. 血中濃度の推移	45	XIII. 備 考	102
2. 薬物速度論的パラメータ	48	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	102
3. 母集団（ポピュレーション）解析	48	2. その他の関連資料	102
4. 吸 収	49		
5. 分 布	49		
6. 代 謝	51		
7. 排 泄	52		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
AL	immunoglobulin light chain	免疫グロブリン軽鎖
CR	complete response	完全奏効
DMPB	daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone/ prednisolone	ダラツムマブ、ボルテゾミブ、メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫作業部会
ISS	International Staging System	国際病期分類基準
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MP	melphalan-prednisone/prednisolone	メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン
MPB	bortezomib-melphalan-prednisone/prednisolone	ボルテゾミブ、メルファラン及び prednisone/プレ ドニゾロン
MR	mild respnce	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
PAD	bortezomib-doxorubicin-dexamethasone	ボルテゾミブ、ドキソルビシン及びデキサメタゾ ン
PD	progressive disease	進行
PR	partial response	部分奏効
R-CHOP	rituximab-cyclophosphamide-doxorubicin- vincristine-prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキ ソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone/プレ ドニゾロン
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
TD	thalidomide-dexamethasone	サリドマイド及びデキサメタゾン
VAD	vincristine-doxorubicin-dexamethasone	ビンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタ ゾン
VcR-CAP	bortezomib-rituximab-cyclophosphamide- doxorubicin-prednisone/prednisolone	ボルテゾミブ、リツキシマブ、シクロホスファミ ド水和物、ドキソルビシン及び prednisone/プレド ニゾロン
VD	bortezomib-dexamethasone	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VTD	bortezomib-thalidomide-dexamethasone	ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボルテゾミブ注射剤は、プロテアソームを選択的かつ可逆的に阻害することで抗腫瘍作用を発揮する抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）であり、本邦では 2006 年 12 月に上市されている。

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、添加剤及び製法等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、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づいて承認申請を行い、2019 年 2 月に「多発性骨髄腫」を効能又は効果として承認を取得した。

その後、2019 年 4 月に「原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫」に対する効能又は効果、用法及び用量の一部変更、2019 年 12 月に「多発性骨髄腫」に対する用法及び用量の一部変更の承認を取得し、2021 年 12 月より販売を開始した。

その後、「マントル細胞リンパ腫」の効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認申請を行い、2025 年 10 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1)ボルテゾミブは、

- ・ 腫瘍細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- ・ 細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子 NF- κ B の活性化を阻害する。
- ・ NF- κ B の活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6 等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。（「Ⅵ.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(2) 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。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

原薬、添加剤及び製法等は、ベルケイド®注射用 3mg と同一である。

（「Ⅰ.1.開発の経緯」の項を参照）

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	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ.6.RMP の概要」の項を参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料：適正使用ガイドハンドブック （「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項を参照）
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（「I.6.RMPの概要」の項を参照）

(2)流通・使用上の制限事項

安全対策の一環として、がん化学療法の専門医が常勤し、緊急時に十分な措置を行うことが可能な医療機関で、かつ事前に登録された施設・医師のみ治療が可能な体制としている。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
- 末梢神経障害 - 自律神経ニューロパチー - 骨髄抑制 - 感染症 - 心障害 - 肺障害 - 腫瘍崩壊症候群 - 可逆性後白質脳症症候群 - 視神経症及び視力障害 - 肝機能障害 - 低血圧 - イレウス - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN） - ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー	肺高血圧症	該当なし
有効性に関する検討事項		
マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイドハンドブック）による情報提供

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」

(2)洋 名

BORTEZOMIB FOR INJECTION 「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）

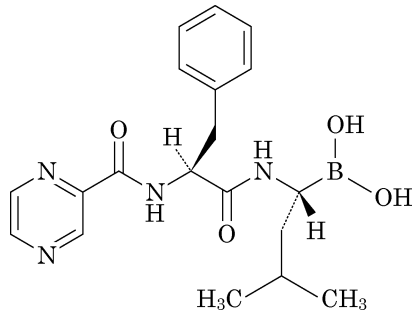
Bortezomib（JAN）

bortezomib（INN）

(3)ステム

-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）又は本質

{(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

該当資料なし

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： $[\alpha]_D^{25}:-52^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		-20℃	24 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	一部のロットで、類縁物質が増加した。
加速試験		5℃	6 ヶ月		外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。
苛酷試験	温度	25℃/60%RH	6 ヶ月		外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。
	光	白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプによる照射*	12 日	ペトリ皿	外観に変化がみられ、類縁物質が増加し、含量が低下した。

*総照度として 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200W・hr/m² 以上の光に曝す

試験項目：性状、類縁物質、水分、微生物限度、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)赤外吸収スペクトル測定法

(2)液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1)剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2)製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の塊又は粉末

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

pH：4.0～7.0（本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき）

(5)その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」	(1 バイアル中) ボルテゾミブ 3mg 含有	D-マンニトール 30mg

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

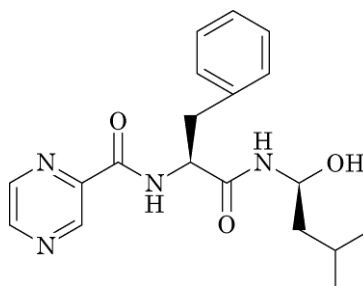
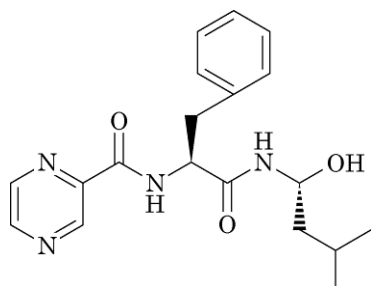
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤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（3.0mg 含有製剤）

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル、 ゴム栓、 遮光（紙箱）	36 ヶ月	規格内
	30℃/65%RH		36 ヶ月	
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、調製時間、含量、容器の完全性

<参考> 海外市販製剤（1 バイアル中ボルテゾミブ 3.5mg 含有）の安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
光安定性試験	白色蛍光ランプと 近紫外蛍光ランプ による照射	ガラスバイアル、 ゴム栓	総照度として 120 万 lx・hr 以上、総近紫外 放射エネルギーとし て 200W・hr/m ² 以上	外観が変化し、不溶性異物 が生じ、類縁物質の総量が 規格値を超えて増加し、不 溶性微粒子が規格を逸脱 し、含量が規格値を下回っ た。

試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、調製時間、含量、容器の完全性

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解方法は、「Ⅷ.11.適用上の注意」の項を参照

溶解後の安定性

該当資料なし

<参考> 海外市販製剤（1 バイアル中ボルテゾミブ 3.5mg 含有）を生理食塩液 3.5mL で
溶解した場合の安定性¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室内散光下/室温、5℃	ガラスバイアル、倒立	8 時間	規格内

試験項目：性状、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、含量

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包 装

3 mg 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

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

溶解には10～120秒程度を要する。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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

〈多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫〉

「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。〔17.1.1-17.1.5 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

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

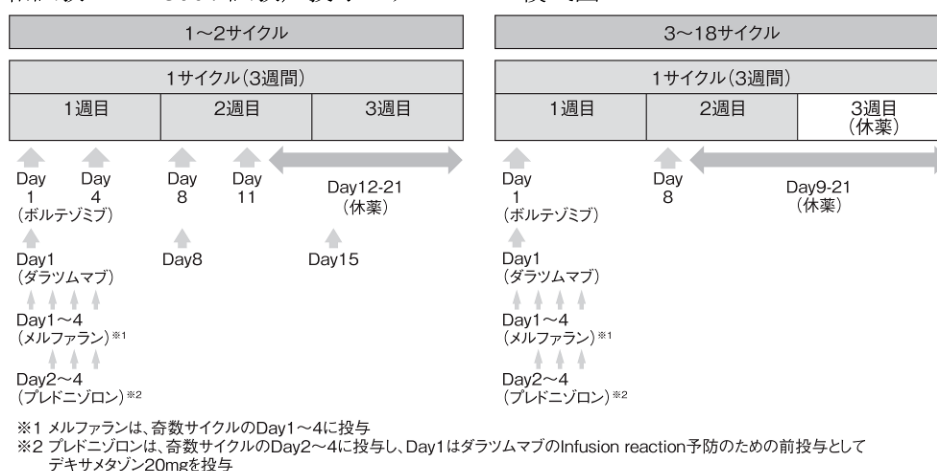
〈多発性骨髄腫〉

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

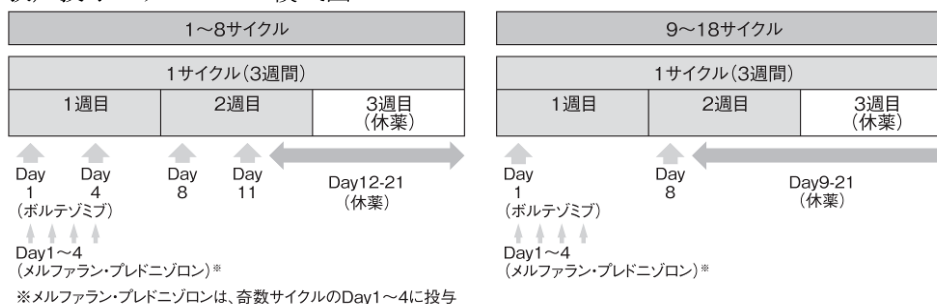
A法：

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。

＜参考：ダラツムマブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法（先発品の国際共同第Ⅲ相試験 MMY3007 試験）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ンとの併用療法（先発品の海外第Ⅲ相試験 MMY3002 試験）投与スケジュール模式図＞

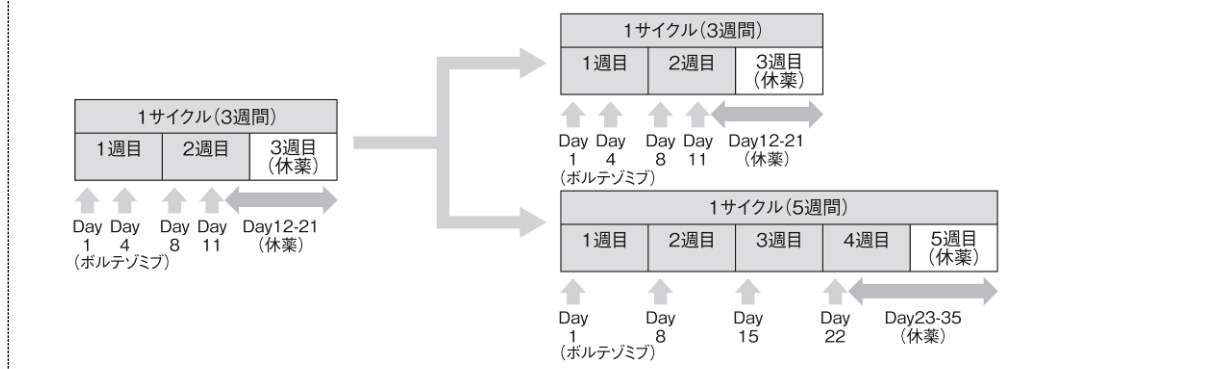


B 法（再発又は難治性の場合に限る）：

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

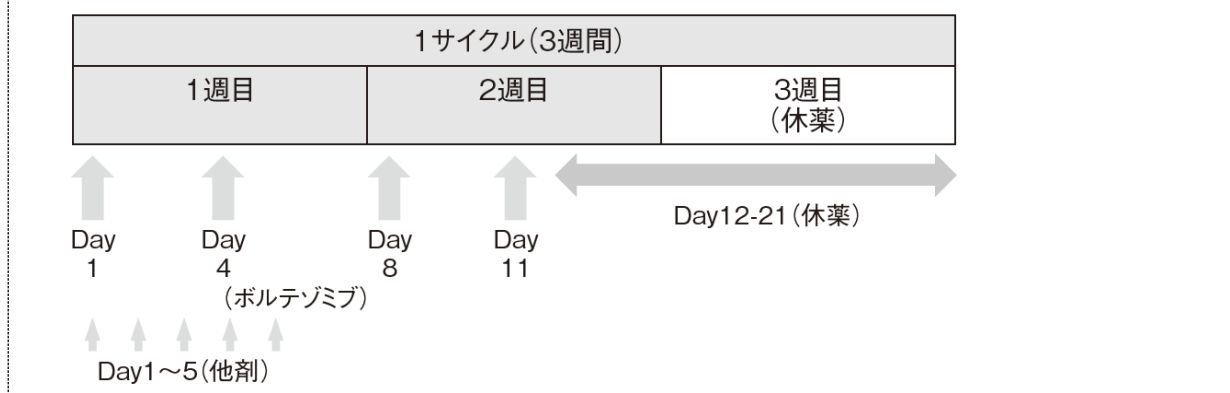
8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

<参考：投与スケジュール模式図>

**〈マンツル細胞リンパ腫〉**

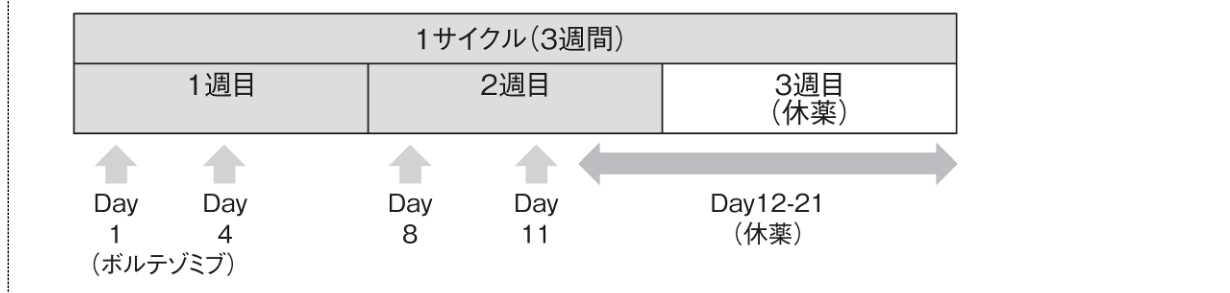
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

<参考：投与スケジュール模式図>

**〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉**

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ （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。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>



注射液の調製法は以下のとおりである。

14.1 薬剤調製時の注意（抜粋）

14.1.1 静脈内投与

1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。

14.1.2 皮下投与

1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

注射液の調製法

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項を参照。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

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

Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。

投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。[8.6 参照]

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

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

- 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

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

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

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

7.1.2 マントル細胞リンパ腫

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

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

副作用発現時の用法及び用量変更の目安

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

※NCI-CTCAE v4.0

〈多発性骨髄腫〉

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

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

〈マントル細胞リンパ腫〉

7.4 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

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

7.6 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

解説：

7.1 副作用発現時の減量、休薬、投与中止について

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫患者を対象とした先発品の臨床試験における用量調節基準は、多発性骨髄腫における用量調節基準とほぼ同様であった。詳細は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 (ボルテゾミブ：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫)」 (<https://www.pmda.go.jp/files/000220102.pdf>) を参照すること。

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

末梢神経障害以外の副作用が発現した際の休薬、減量の目安を記載した。

Grade 3 以上の非血液毒性 (末梢神経障害を除く) 又は Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、本剤の投与量にかかわらずその時点で投与を休止 (休薬) すること。投与を再開する場合は、休薬により副作用が回復 (非血液毒性：Grade 2 以下、血液毒性：好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$) したことを確認し、リスク・ベネフィットを慎重に検討した上で、表を参考に休

薬前の用量を 25%減量して投与を再開すること。副作用が回復しない場合又は最低用量（0.7mg/m²）でも副作用が再発する場合は本剤の投与中止を考慮する。

●参考：次サイクル開始判断基準

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

・末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

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

7.1.2 マントル細胞リンパ腫

新たなサイクルを開始する前に、血小板数が 100,000/ μL 以上、好中球数が 1,500/ μL 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること及び非血液毒性が Grade 1 又は投与前値に回復していることを確認する。

発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/ μL 未満が発現した場合は、好中球数が 750/ μL 以上、血小板数が 25,000/ μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与すること（1.3mg/m² の場合 1.0mg/m² へ減量、1.0mg/m² の場合 0.7mg/m² へ減量）。

本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/ μL 未満又は好中球数が 750/ μL 未満の場合は本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を超える延期を要する場合は本剤を休薬すること。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合は、Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与すること（1.3mg/m² の場合 1.0mg/m² へ減量、1.0mg/m² の場合 0.7mg/m² へ減量）。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫の用量調整の「末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安」に従うこと。

7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。臨床成績を併せて参照すること。

7.3 多発性骨髄腫の場合は、週 1 回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.4 マントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。臨床成績を併せて参照すること。

7.5 マントル細胞リンパ腫の場合は、本剤を含むがん化学療法について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

7.6 マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

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 ²⁾ (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 ボルテゾミブを上乗せしたMPB療法の非盲検 、非ランダム化、用量漸増試験
第Ⅲ相 ^{3)、4)、5)} (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*療法にボル テゾミブを上乗せしたMPB療法の非盲検、ラン ダム化、並行群間比較試験

◎：評価資料、—：非検討又は当該評価の資料とせず

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

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

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

注3) AHFS Drug Information®: 2738, 2000

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

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅲ相 ^{6)、7)、8)、9)} (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＞ボルテゾミブの皮下投与及び静脈内投 与の非盲検、ランダム化、国際多施設共同試験

◎：評価資料

＜マント細胞リンパ腫の適応追加申請に係る臨床データパッケージ＞

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅱ相 (053) ^{注)}	再発又は難治性のマン ト細胞リンパ腫患者 155 例	◎ ^{注)}	◎ ^{注)}	—	＜海外＞ボルテゾミブ単剤投与の単群、多施設 共同試験
第Ⅲ相 ^{10)、11)} (LYM3002)	造血幹細胞移植の適応と ならない未治療のマン ト細胞リンパ腫患者 487 例（日本人患者 7 例）	◎	◎	—	＜国際共同＞リツキシマブ/シクロホスファミ ド水和物/ドキシソルビン/ボルテゾミブ /prednisone*又はプレドニゾンの併用療法 （VcR-CAP 療法）の非盲検、ランダム化、多 施設共同比較試験〔試験実施地域：北米、南 米、欧州、アジア太平洋地域（日本を含む）〕

◎：評価資料、—：非検討又は当該評価の資料とせず

注) 本試験は先発品の承認時評価資料ではあるが、再発又は難治性のマント細胞リンパ腫患者へのボルテゾミブ単剤投与
による有効性及び安全性が示されたものではない。

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

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

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

注3) AHFS Drug Information®: 2738, 2000

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

該当しない（先発品が公知申請に基づき、原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫の効能又は効果を取得している）

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

phase (試験番号)	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I b相 ¹²⁾ (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 ^{13)、14)} (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/ボルテゾミブ/メル ファラン/prednisone ^{*3} 又はプレドニゾロンの 併用療法（DMPB療法）の非盲検、ランダム 化、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験 〔試験実施地域：北米、南米、欧州、アジア太 平洋地域（日本を含む）〕

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討又は当該評価の資料とせず

*1 造血幹細胞移植を伴う大量化学療法に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}＋ボルテゾミブ〕の12例

*2 *1 の症例のうちの9例

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

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

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

注3) AHFS Drug Information®: 2738, 2000

(2)臨床薬理試験

忍容性試験＜海外データ＞

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

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

MTD : Maximum Tolerated Dose (最大耐量)

DLT : Dose Limiting Toxicity (用量制限毒性)

注) 本剤の効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

忍容性試験＜海外データ＞ (MMY1001 試験¹²⁾)

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、ボルテゾミブ、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、ボルテゾミブ 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、プレドニゾンが広く臨床使用されている。

(「V.5.(1)臨床データパッケージ」の項を参照)

忍容性試験＜国内データ＞（JPN-101 試験^{18), 19)}

第 I / II 相試験（JPN-101 試験）^{18), 19)}の第 I 相部分は国内推奨用量を決定することを目的に、海外推奨用量の 1.3mg/m² を上限として 0.7、1.0、1.3mg/m² の 3 段階で漸増して実施された。サイクル 1 の観察期間中における DLT（Dose Limiting Toxicity：用量制限毒性）の発現は 1.3mg/m² 群の 1 例（発熱性好中球減少症）のみであった。推奨用量（1 日投与量）は 1.3mg/m² とされた。

注）本剤の効能又は効果

○多発性骨髄腫

○マントル細胞リンパ腫

○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

本剤の用法及び用量〔多発性骨髄腫、B 法（再発又は難治性の場合に限る）〕

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m²（体表面積）を 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^{18), 19)}

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

国内第 I / II 相試験における有効性解析の要約

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

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

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

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与＞（JPN-102 試験²⁾）

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ボルテゾミブ^{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²⁰⁾に従った。

国内第Ⅰ／Ⅱ相試験における有効性解析の要約

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

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

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

注 1) 本剤の用法及び用量（多発性骨髄腫）

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m²（体表面積）を以下の A 法又は B 法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。

A 法：

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

B 法（再発又は難治性の場合に限る）：

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

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

注 2) メルファラン及びプレドニゾロンの投与方法

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

2) 海外臨床試験成績

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

過去 1 回の前治療歴を有する患者に 1.0mg/m²又は 1.3mg/m²を単独投与した 024 試験と、2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療で病勢の進行が認められた患者に 1.3mg/m²を単独投与した 025 試験を実施した。奏効率（CR+PR）は、それぞれ 34.0%（18/53 例）及び 27.5%（53/193 例）であった。025 試験に登録された患者集団の生存期間は、推定 6～9 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 試験ではボルテゾミブ単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としていた。デキサメタゾン併用時の奏効率は、024 試験の 1.0mg/m²投与群では 37%（10/27 例）、1.3mg/m²投与群では 50%（13/26 例）、025 試験では 30%（58/193 例）であった。

注）本剤の用法及び用量〔多発性骨髄腫、B 法（再発又は難治性の場合に限る）〕

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m²（体表面積）を 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²⁴⁾、²⁵⁾）

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ボルテゾミブ群では 1.3mg/m² を静脈内投与した。ボルテゾミブ群での奏効率（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 カ月（中央値）に対して、ボルテゾミブ群で 6.2 カ月（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、全患者のボルテゾミブ群で 16.6 カ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第Ⅲ相比較試験（039 試験）における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数 > 1 回	
	ボルテゾミブ (n=333)	デキサ メタゾン (n=336)	ボルテゾミブ (n=132)	デキサ メタゾン (n=119)	ボルテゾミブ (n=200)	デキサ メタゾン (n=217)
TTP						
イベント数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 (月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		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	<0.0001 ^a		0.0035 ^b		<0.0001 ^b	
奏効持続期間の中央値 (月)						
CR	9.9	NE	9.9	NE	6.3	NA
CR ^{IF+}	11.5	9.2	NE	NE	11.5	9.2
CR+PR	8.0	5.6	8.1	6.2	7.8	4.1

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

注 1) 無作為化の層別因子により調整した log-rank 検定での p 値

a 奏効率（CR+PR）について、前治療の施行回数、試験参加前の直近の前治療に対する治療抵抗性及び $\beta 2$ ミクログロブリン値を層別化因子とする Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定

b 奏効率（CR+PR）について、試験参加前の直近の前治療に対する治療抵抗性及び $\beta 2$ ミクログロブリン値を層別化因子とする Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定

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

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

ボルテゾミブ最終投与後 30 日以内に 12 例（4%）、デキサメタゾン最終投与後 30 日以内に 23 例（7%）が死亡した。そのうちボルテゾミブ群の死亡は 4 例（1%）であり、死因は心原性ショック、呼吸不全、うつ血性心不全、心停止が各 1 例であった。デキサメタゾン群の死亡は 5 例（2%）であり、死因は敗血症及び両側性肺炎、細菌性髄膜炎、突然死（原因不明）、肺炎球菌性敗血症、心肺停止及び腹腔内出血が各 1 例であった。

投与中止に至った副作用はボルテゾミブ群 331 例中 84 例（25%）、デキサメタゾン群 332 例中 61 例（18%）に認められた。主な事象は、ボルテゾミブ群で末梢性ニューロパチー 21 例（6%）、悪心、下痢、血小板減少症が各 7 例（2%）、疲労 6 例（2%）、末梢性感覚ニューロパチー、嘔吐が各 5 例（2%）、神経痛 4 例（1%）であった。デキサメタゾン群では精神病性障害、高血糖が各 7 例（2%）、うつ病 4 例（1%）であった。

<未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ>（MMY3002 試験^{3), 4), 5)}

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫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 療法にボルテゾミブ（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。

（「V.5.(1)臨床データパッケージ」の項を参照）

海外第Ⅲ相比較試験（MMY3002 試験）における有効性解析の要約

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

TTP：腫瘍増殖抑制期間、CR：完全奏効、PR：部分奏効、

CR^{IF+}：CRの効果判定基準のうち、免疫固定法陰性のみ該当しない患者

中間解析時の観察期間中央値：MPB群16.1ヵ月、MP群16.6ヵ月

最終解析時の観察期間中央値：60.1ヵ月

注1) 無作為化の層別因子により調整したlog-rank検定でのp値

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

- ・ 副作用

副作用の発現頻度は、MPB 群 97% (331/340 例)、MP 群 84% (283/337 例) であった。器官別大分類で報告が多かったのは「血液及びリンパ系障害」(MPB 群 83%、MP 群 77%)、「胃腸障害」(MPB 群 78%、MP 群 55%)、「神経系障害」(MPB 群 74%、MP 群 37%) 等であった。MPB 群の主な副作用は、血小板減少症 53%、好中球減少症及び悪心 49%、貧血及び末梢性感覚ニューロパチー44%等であった。MP 群の主な副作用は、貧血 56%、血小板減少症 47%、好中球減少症 46%等であった。

最終投与後 30 日以内に疾患進行以外の理由により死亡に至った副作用は、MPB 群で肺炎 3 例、うっ血性心不全 2 例、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、好中球減少症、敗血症性ショック及び不整脈各 1 例であった。MP 群では敗血症 3 例、肺炎 2 例、気管支肺炎、循環虚脱、心肺停止、多臓器不全、敗血症性ショック及び呼吸困難各 1 例であった。

- ・ 有害事象

重篤な有害事象は、MPB 群 46% (158/340 例)、MP 群 36% (122/337 例) に認められた。主な重篤な有害事象は、MPB 群で肺炎 11% (38/340 例)、下痢 5% (18/340 例)、血小板減少症及び脱水各 4% (13/340 例)、MP 群で肺炎 7% (24/337 例)、発熱 3% (11/337 例)、貧血、血小板減少症及び腎機能障害各 2% (8/337 例) であった。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、MPB 群 15% (52/340 例)、MP 群 14% (48/337 例) であった。主なものは MPB 群で血小板減少症 4% (12/340 例)、末梢性感覚ニューロパチー3% (11/340 例)、神経痛 2% (6/340 例)、MP 群で血小板減少症 6% (20/337 例)、貧血、好中球減少症各 2% (7/337 例)、腎機能障害 1% (4/337 例) であった。

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与又は皮下投与、国際共同試験（日本人及び海外データ）＞

(MMY3007 試験^{13), 14)})

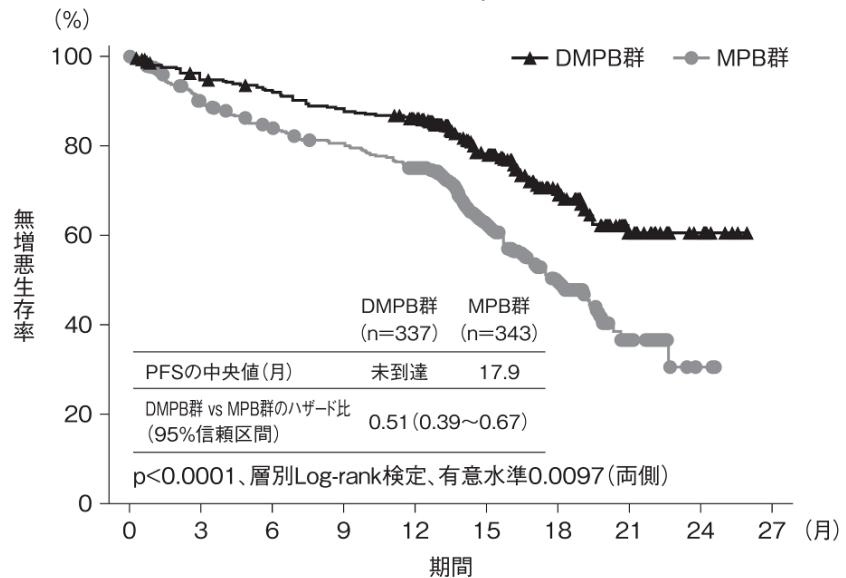
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 680 例^{*1} [ダラツムマブ/ボルテゾミブ/メルファラン/prednisone^{*2}又はプレドニゾロンの併用療法 (DMPB) 群 337 例、ボルテゾミブ/メルファラン/prednisone^{*2}又はプレドニゾロンの併用療法 (MPB) 群 343 例。うち、日本人患者は DMPB 群 11 例、MPB 群 13 例] ^{*1} 無作為化された 706 例 (DMPB 群 350 例、MPB 群 356 例) のうち、使用されたボルテゾミブのロット番号が特定できなかった日本人症例 26 例は本試験の有効性・安全性の解析対象集団から除外 ^{*2} 本邦において prednisone は製造販売されておらず、プレドニゾロンが広く臨床使用されている。
主な登録基準	- 新たに多発性骨髄腫と診断され、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植の適応とならないと考えられる患者 ◇65 歳以上 ◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する 65 歳未満の患者 • ECOG Performance status 0～2
主な除外基準	• 原発性アミロイドーシス、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症又はくす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	「V.3.(1)用法及び用量の解説」〈多発性骨髄腫〉〈参考：ダラツムマブ、メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法（国際共同第Ⅲ相試験 MMY3007 試験）〉の項を参照。
主要評価項目	無増悪生存期間 (PFS) * *ランダム化された日から国際骨髄腫作業部会 (IMWG) の治療効果判定規準^{26), 27)}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^{26), 27)}を使用
解析計画	約 216 件の PFS イベント (総イベント数の 60%) が累積した時点で実施した中間解析において、PFS に関して MPB 療法に対する DMPB 療法の優越性を検証するための有意水準は、O' Brien-Fleming 型の α 消費関数を用い、中間解析時の PFS イベント数に基づき決定した。p 値 (両側) がこの有意水準を下回った場合、優越性が確立することとした。主要評価項目である PFS について、MPB 群と比較して DMPB 群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した [ORR、VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率、微小残存病変の陰性率、全生存期間 (OS) の順で副次評価項目の階層的検定を実施]。
サブグループ解析	PFS の部分集団解析 (年齢、性別、人種、地域、ISS の病期、腎機能、細胞遺伝学的データ等)

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

無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線 [ITT]



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

主な副次評価項目：奏効率

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

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

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

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

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

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

安全性評価	有害事象： DMPB 群 75.1% (250/333 例)、MPB 群 79.8% (272/341 例) でボルテゾミブ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ボルテゾミブ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。
-------	--

<未治療のマントル細胞リンパ腫：静脈内投与、国際共同試験> (LYM3002 試験^{10), 11)}

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

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

(「V.5.(1)臨床データパッケージ」の項を参照)

国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002 試験）における有効性解析の要約

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

ORR：全奏効率、PFS：無増悪生存期間

NE：推定不能

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

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

注3) CR+CRu（骨髄浸潤の消失及び LDH の正常化を確認）

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

CR：完全奏効、CRu：不確定完全奏効、PR：部分奏効

・副作用

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

VcR-CAP 群の主な薬剤との因果関係が否定できない有害事象（発現頻度 10%以上）は、好中球減少症 209 例（87.1%）、血小板減少症 172 例（71.7%）、白血球減少症 116 例（48.3%）、貧血 106 例（44.2%）、リンパ球減少症 68 例（28.3%）、下痢 59 例（24.6%）、悪心 54 例（22.5%）、末梢性感覚ニューロパチー 53 例（22.1%）、発熱 48 例（20.0%）、疲労 43 例（17.9%）、便秘 42 例（17.5%）、発熱性好中球減少症 41 例（17.1%）、食欲減退 36 例（15.0%）、脱毛症 31 例（12.9%）、無力症 29 例（12.1%）、神経痛 25 例（10.4%）、嘔吐 24 例（10.0%）であった。

R-CHOP 群の主な薬剤との因果関係が否定できない有害事象（発現頻度 10%以上）は、好中球減少症 172 例（71.1%）、白血球減少症 87 例（36.0%）、貧血 71 例（29.3%）、末梢性感覚ニューロパチー 45 例（18.6%）、血小板減少症 42 例（17.4%）、疲労 38 例（15.7%）、発熱性好中球減少症 33 例（13.6%）、脱毛症 33 例（13.6%）、リンパ球減少症 28 例（11.6%）、悪心 28 例（11.6%）であった。

・有害事象

VcR-CAP 群 37.5%（90/240 例）、R-CHOP 群 29.8%（72/242 例）で重篤な有害事象が発現した。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 [VcR-CAP 群 11%（26/240 例）、R-CHOP 群 8%（20/242 例）、以下同順]、好中球減少症 [5%（12/240 例）、5%（13/242 例）]、肺炎 [8%（19/240 例）、3%（7/242 例）] であった。薬剤最終投与後 30 日以内に R-CHOP 群 7 例（2.9%）、VcR-CAP 群 5 例（2.1%）が因果関係が否定できない有害事象により死亡した。このうち 2 例以上に認められた死因は、肺炎 4 例及び敗血症 2 例であった。

VcR-CAP 群 8.8% (21/240 例)、R-CHOP 群 7.0% (17/242 例) で投与中止に至った有害事象が発現した。VcR-CAP 群の主な投与中止に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー、肺炎各 3 例 (1.3%)、末梢性感覚運動ニューロパチー、好中球減少症、血小板減少症、無力症、左室不全各 2 例 (0.8%) であった。R-CHOP 群の主な投与中止に至った有害事象は発熱性好中球減少症 2 例 (0.8%) であった。

* ボルテゾミブ、リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン、prednisone 又はプレドニゾロン、ビンクリスチンのいずれかと因果関係が否定できない有害事象を集計。

2) 安全性試験

<再発又は難治性の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ> (024 試験²¹⁾、025 試験²²⁾、029 試験²⁸⁾)

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ボルテゾミブ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) のボルテゾミブ投与が行われ、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相試験時よりボルテゾミブ単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としており、47 例 (75%) がデキサメタゾンの併用を開始し、5 サイクル (中央値) 投与された。49 例 (78%) が延長試験時の開始用量と同用量又はより高用量で試験を終了し、56 例 (89%) が週 2 回の投与スケジュールを維持した。安全性プロファイルは第Ⅱ相試験と同様で、新たな累積毒性は認められなかった。治療下で最も多く発現した Grade 3/4 の有害事象は血小板減少症 18 例 (29%) であったが、各サイクルの休薬期間 (12～21 日目) に第Ⅱ相試験と同様のパターンで回復した。その他の主な治療下で発現した Grade 3/4 の有害事象は、下痢 7 例 (11%)、貧血 7 例 (11%)、好中球減少症 6 例 (10%) 等であった。

<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⁶⁾、⁷⁾、⁸⁾、⁹⁾)

1～3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の静脈内投与 (IV) 群及び皮下投与 (SC) 群ではボルテゾミブ 1.3mg/m² を投与した。全奏効率は IV 群、SC 群ともにサイクル 4 までは 42%、サイクル 8 までは 52% であった。サイクル 4 までの ORR (SC 群) – ORR (IV 群) × 0.60 の 95% 信頼区間は 6.1～27.1% であり、0 は含まれないため、IV 投与に対する SC 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、IV 群の 9.6 カ月 (中央値) に対して、SC 群で 9.7 カ月 (中央値) であった。1 年生存率は、IV 群 78.0% に対して、SC 群 76.4% であった。

海外第Ⅲ相比較試験（MMY3021 試験）における有効性解析の要約

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

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

TTP：腫瘍増殖抑制期間、PFS：無増悪生存期間

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

注2) 無作為化の層別因子により調整したlog-rank検定でのp値

注3) 両群の1年生存率に違いがないとする仮説に基づく

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

なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。

重篤な有害事象は SC 群では 36%（53/147 例）、IV 群では 35%（26/74 例）であり、その主なものは、SC 群では肺炎 6%（9/147 例）、発熱 3%（4/147 例）、下痢及び腎不全各 2%（3/147 例）、IV 群では肺炎 7%（5/74 例）、下痢 4%（3/74 例）、末梢性感覚ニューロパチー及び腎不全各 3%（2/74 例）であった。このうちボルテゾミブとの因果関係が否定できないものは、SC 群の肺炎及び発熱各 2%（3/147 例）、IV 群の下痢、肺炎及び末梢性感覚ニューロパチー各 3%（2/74 例）であった。SC 群及び IV 群各 2 例は、因果関係が否定できない有害事象により死亡した（SC 群：肺炎、突然死各 1 例、IV 群：冠動脈不全 1 例、肺炎及び敗血症 1 例）。

投与中止に至った副作用は SC 群では主に末梢性感覚ニューロパチー5%（8/147 例）及び神経痛 5%（7/147 例）、IV 群では末梢性感覚ニューロパチー及び神経痛各 9%（7/74 例）であった。

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ＞（MMY3002 試験³⁾、⁴⁾、⁵⁾）

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 療法にボルテゾミブを加えた 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³⁾、⁴⁾、⁵⁾）では、54 週間の MPB 療法の安全性プロファイルは、MP 療法及びボルテゾミブ単剤療法の安全性プロファイルとほぼ同様であった。

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

（「V.5.(1)臨床データパッケージ」の項を参照）

(5)患者・病態別試験

＜造血幹細胞移植の適応のある未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、海外データ＞

治療レジメン	VD	PAD	VTD
試験番号	IFM2005-01 ²⁹⁾	HOVON-65/ GMMG-HD4 ³⁰⁾	— ³¹⁾
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 ・ボルテゾミブ 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 ・ボルテゾミブ 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 ・ボルテゾミブ 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 カ月、VAD 群 29.7 カ月であった（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：ドキソルビシン

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫：静脈内投与＞

「Ⅷ.6.(8)高齢者」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³²⁾及び第Ⅲ相試験（MMY3021 試験⁶⁾、⁷⁾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³³⁾。

② 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う成人癌患者を対象としたボルテゾミブの用量漸増薬理学的試験において、悪性腫瘍 62 例（多発性骨髄腫 14 例を含む）を 24 時間クレアチニンクリアランス（CrCL）に応じて正常腎機能（ $\geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$ ）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 0.7mg/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 0.7mg/m^2 に対して、2 例が 1mg/m^2 に対して、4 例が 1.3mg/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³⁴⁾。

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）³²⁾及び第 III 相試験（MMY3021 試験）^{6), 7)}におけるベースライン時に中等度の腎機能障害（CrCL $>30\sim 60\text{mL/min}$ ）を有する部分集団において、有害事象の発現率は皮下投与（SC）群 95%、静脈内投与（IV）群 100%、重篤な有害事象の発現率は SC 群 33%、IV 群 30%であった。Grade 3 以上の有害事象発現率は SC 群 67%、IV 群 65%、投与中止に至った有害事象の発現率は SC 群 22%、IV 群 17%であった。

ベースライン時に腎機能障害が認められなかった部分集団（CrCL $>60\text{mL/min}$ ）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³⁵⁾。

注) 本剤の効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

本剤の用法及び用量（多発性骨髄腫）

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/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。

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜使用成績調査（未治療の多発性骨髄腫、静脈内投与）＞³⁶⁾

調査の目的	未治療の多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブ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	ボルテゾミブの静脈内投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者
実施期間	2011 年 11 月～2014 年 5 月
収集症例数	186 例
施設数	63 施設
結果	＜安全性＞ 安全性解析対象 186 例において、副作用発現率は 56.5%（105/186 例）であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、感染症および寄生虫症 15.1%（28/186 例）、胃腸障害 13.4%（25/186 例）、臨床検査 12.9%（24/186 例）であり、主な副作用は、発熱（14 件）、血小板数減少（11 件）、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。

＜使用成績調査（未治療の多発性骨髄腫、皮下投与）＞³⁷⁾

調査の目的	国内の多発性骨髄腫患者に対するボルテゾミブの皮下投与時の使用実態下における安全性を把握する。
調査方式	中央登録方式
調査対象	ボルテゾミブの皮下投与を受けた未治療の多発性骨髄腫患者
実施期間	2013 年 3 月～2015 年 6 月
収集症例数	124 例
施設数	37 施設
結果	＜安全性＞ 安全性解析対象 124 例において、副作用発現率は 71.0%（88/124 例）であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」45.2%（56/124 例）、「臨床検査」及び「胃腸障害」各 12.1%（15/124 例）、「感染症および寄生虫症」8.1%（10/124 例）であり、主な副作用は、注射部位紅斑 37.9%（47 例）、白血球数減少及び血小板数減少各 5.6%（7 例）であった。 重点調査項目である注射部位反応※の副作用発現率は 41.1%（51/124 例、62 件）であった。 ※ 注射部位反応の定義（基本語）：注射部位膿瘍、注射部位皮膚炎、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位腫脹等

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

＜特定使用成績調査^{注)}（再発又は難治性の多発性骨髄腫）＞³⁶⁾

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ボルテゾミブ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	ボルテゾミブ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
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) 先発品の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

(7)その他

＜未治療又は前治療歴のある原発性マクログロブリン血症：静脈内投与、海外データ＞³⁸⁾

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、ボルテゾミブ 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 カ月（中央値）、奏効持続期間（PR 以上）は 10.0 カ月（中央値）、SD の持続期間は 14.3 カ月（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³⁹⁾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＞⁴⁰⁾

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、ボルテゾミブ 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 Macroglobulinemia⁴¹⁾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 カ月（中央値）、奏効例において 7.9 カ月（中央値）であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロテアソーム阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の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^{42)、43)、44)、45)、46)、47)}

[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>

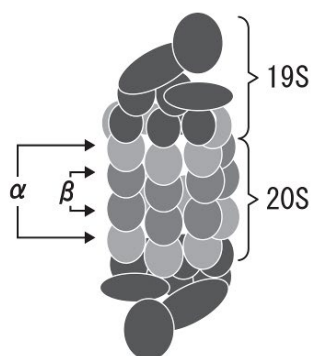
ユビキチンはユビキチンリガーゼにより基質蛋白と結合するが、そこに新たなユビキチンがさらに結合することでポリユビキチン化する。ポリユビキチン化された基質蛋白質は、26S プロテアソームにより認識されて分解される。

<プロテアソーム系>

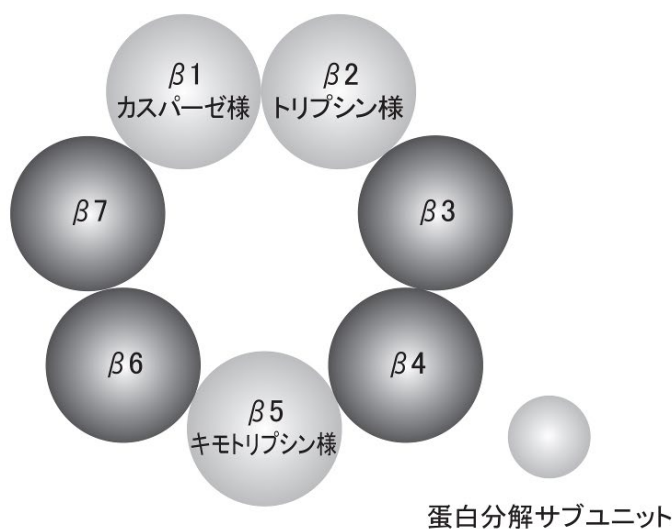
20S プロテアソームは α リングと β リングが会合した円筒形粒子で、カスパーゼ様、トリプシン様及びキモトリプシン様活性を示す $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 及び $\beta 5$ の3種の触媒サブユニットは、それぞれアミノ酸のC末端側のペプチド結合を切断する。これらのサブユニットの活性中心は20S プロテアソーム β サブユニットの空洞内表面に存在する。20S プロテアソームはユビキチン化蛋白を識別し、活性化を調節する19S 複合体と会合して26S プロテアソームを形成する。ポリユビキチン化された基質蛋白質は、26S プロテアソームにより特異的に分解される。

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

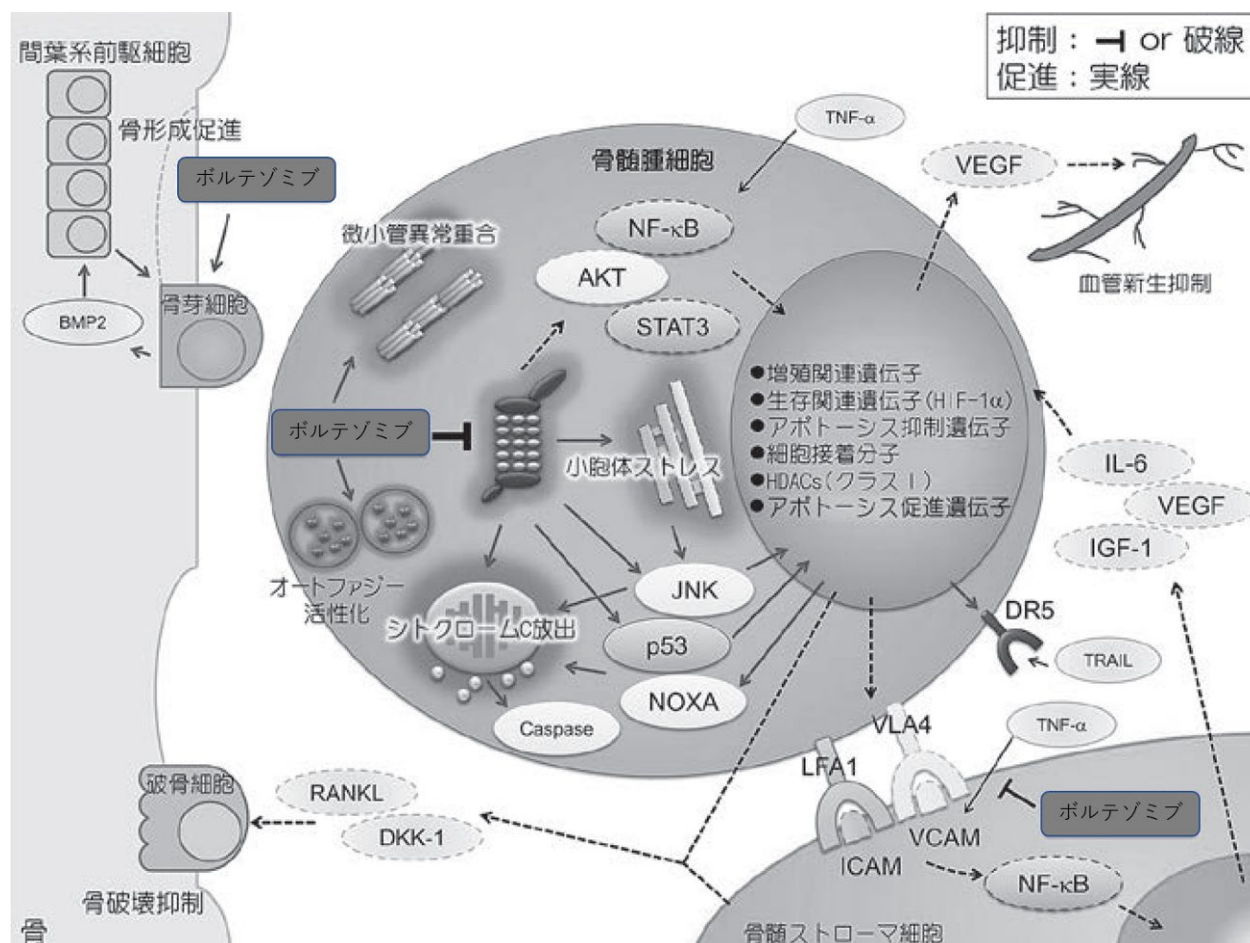


[ボルテゾミブの作用機序]

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 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ を抑制する $\text{I}\kappa\text{B}$ の分解が阻害され、活性型 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 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⁴⁸⁾。
- 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⁴⁸⁾。
- 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⁴⁹⁾。
- 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⁴⁸⁾。
- 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⁴⁸⁾。
- 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）⁵⁰⁾。
- 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⁵¹⁾。

- 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⁴⁹⁾。
- 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⁴⁹⁾。
- 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⁵²⁾。
- 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⁵²⁾。
- 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)⁵³⁾。
- 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⁵⁴⁾。

(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*) ⁵⁵⁾

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。

②20S プロテアソーム活性阻害作用 (カニクイザル) ⁵⁶⁾

<単回投与>

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

<反復投与>

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

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

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

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

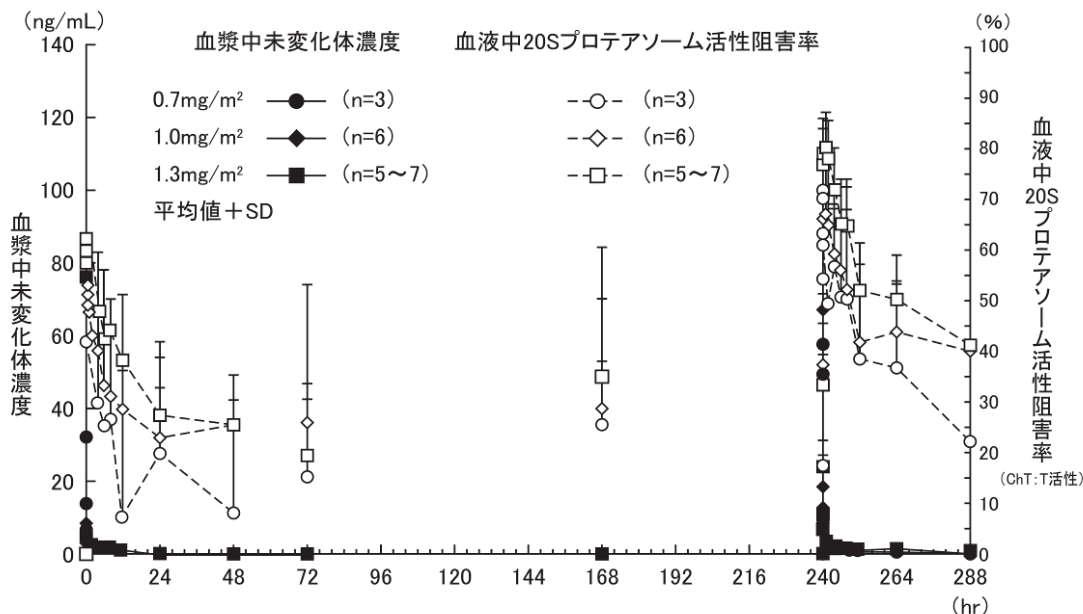
SpA：比活性

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

③20S プロテアソーム活性阻害作用（国内第 I 相試験）18)、19)

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

血液中 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

平均値±SE E_{max}：最大効果 EC₅₀：50%有効濃度

測定方法

血漿中未変化体濃度：LC/MS/MS 法

20S プロテアソーム活性：合成蛍光基質法

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）³²⁾及び第Ⅲ相試験（MMY3021 試験）⁶⁾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

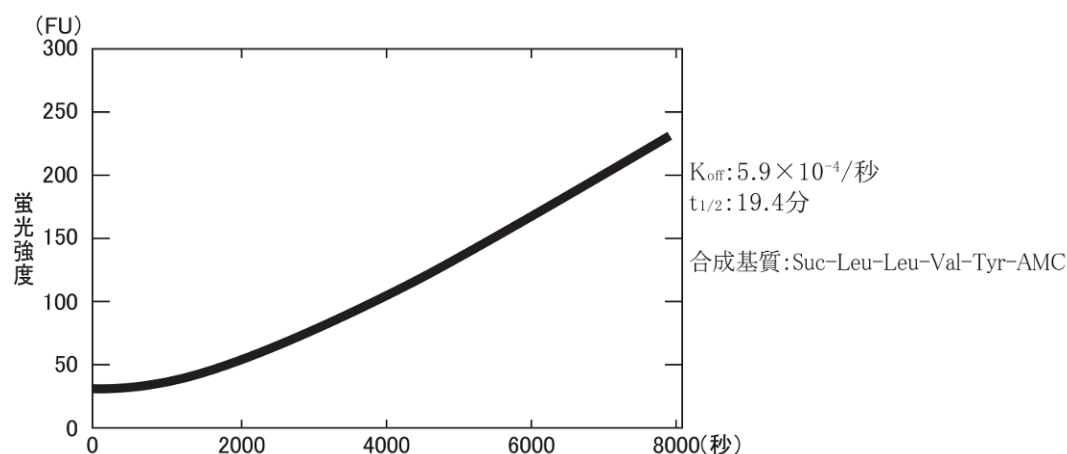
■MMY3021 試験

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（最小値～最大値）

2) 20S プロテアソーム活性阻害作用の可逆性（*in vitro*）⁵⁷⁾

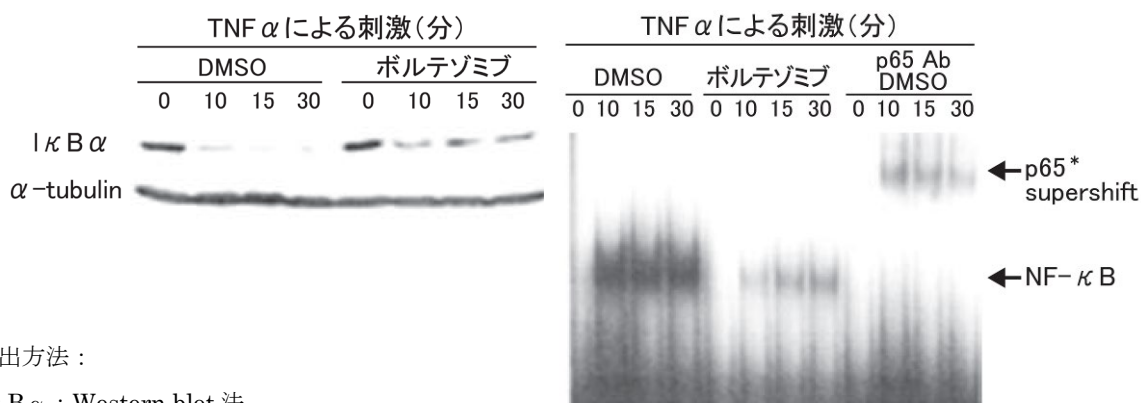
ボルテゾミブで活性を阻害した 20S プロテアソームを希釈し、活性の回復を合成基質を用いて測定した結果、キモトリプシン様活性の経時的な上昇がみられ、ボルテゾミブの 20S プロテアソーム阻害作用は可逆的であることが示された。



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*)⁵⁸⁾

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

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

検出方法：

I κ B α : Western blot 法

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

* p65 : 抗 NF- κ B 抗体

4) 細胞増殖抑制作用

① 骨髄腫細胞株及び多発性骨髄腫患者由来細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)⁵⁸⁾

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*)⁵⁸⁾

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

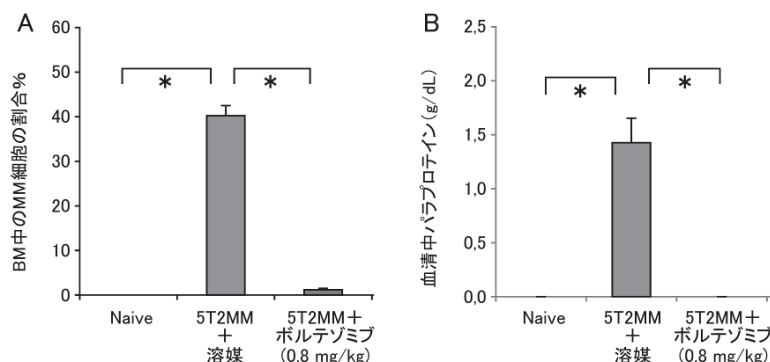
試験方法：MTT法

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）⁵⁹⁾

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

注) 多発性骨髄腫などの形質細胞性腫瘍から分泌される単クローン性の免疫グロブリンなどの蛋白であり、臨床上、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

④マントル細胞リンパ腫細胞株に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)⁶⁰⁾

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

5) アポトーシス誘導作用

①骨髄腫細胞株におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)⁵⁸⁾

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

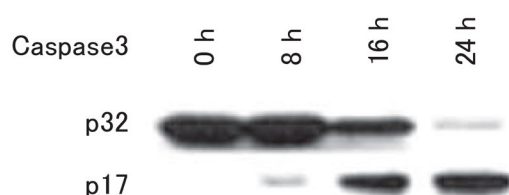
骨髄腫細胞株 (U266) 及び骨髄腫患者由来細胞 (Pat.MM) の細胞周期に及ぼすボルテゾミブの影響

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

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

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

ボルテゾミブ (10nM)



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

②マントル細胞リンパ腫細胞株におけるアポトーシス誘導作用 (*in vitro*)⁶⁰⁾

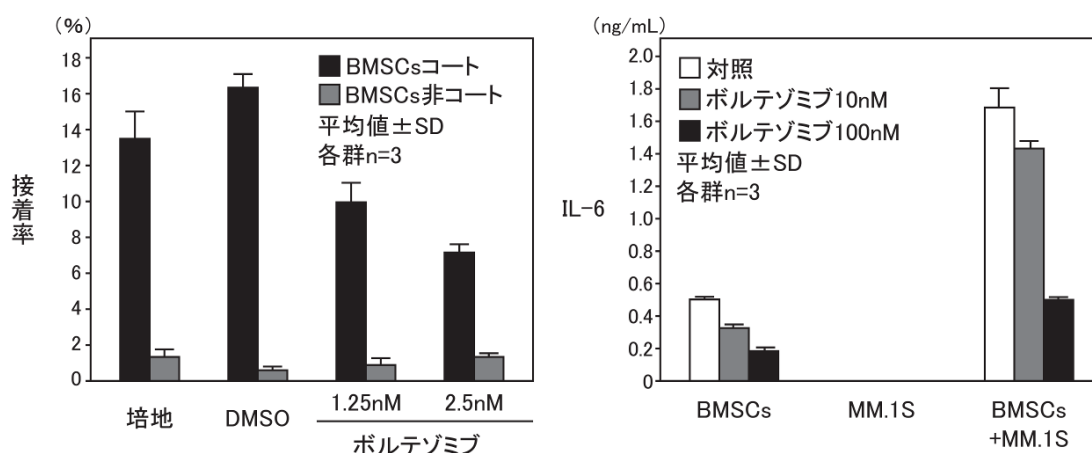
マントル細胞リンパ腫細胞 4 株 (SP53、MINO、Grant519 及び Jeko-1) 及びマントル細胞リンパ腫患者 3 例から分離した細胞に対するボルテゾミブのアポトーシス誘導作用を検討した。これらのマントル細胞リンパ腫細胞株及び患者から分離した細胞をボルテゾミブ 5~80nM と 24 時間培養後、アポトーシスが誘導された細胞をアネキシン V で染色して測定したところ、ボルテゾミブは用量依存的にアポトーシスを誘導した。

マントル細胞リンパ腫患者から分離した細胞は、10 及び 20nM で対照群と比較して有意なアポトーシス誘導が認められ ($p < 0.05$, Student's t-test)、10nM におけるアポトーシス誘導率は 53~74%であった。

6) 腫瘍周囲微小環境に及ぼす影響 (*in vitro*)⁵⁸⁾

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

骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の相互作用に対するボルテゾミブの影響



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

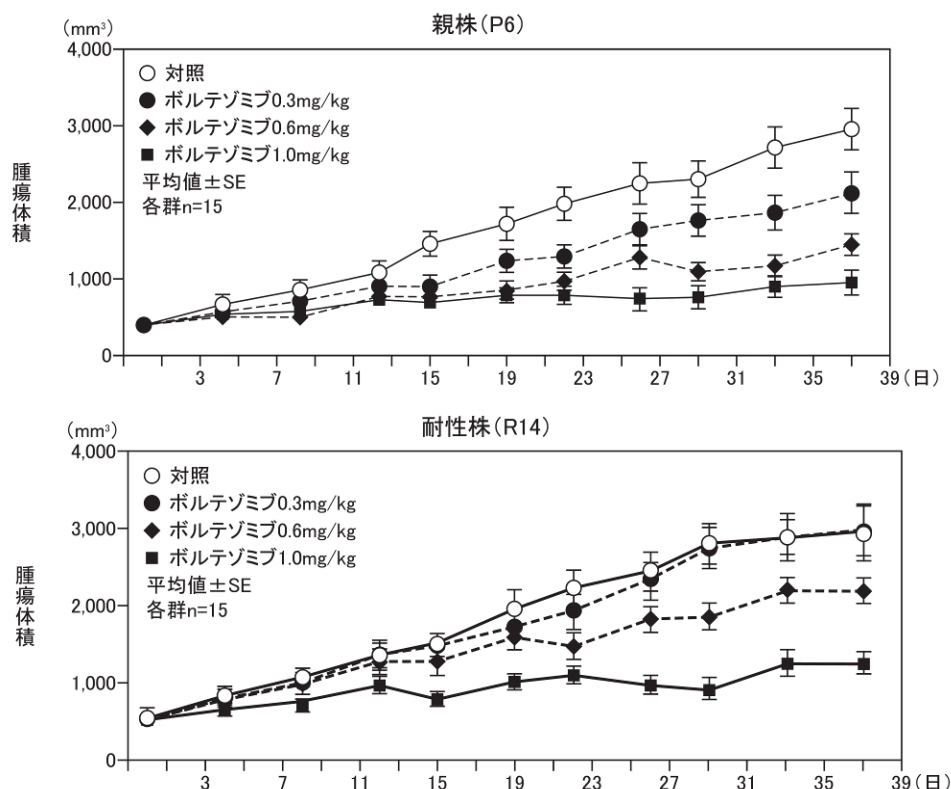
IL-6 分泌の試験方法：骨髄腫細胞及び骨髄ストローマ細胞にボルテゾミブ 10 又は 100nM を添加して培養し、培養液中の IL-6 を ELISA 法で測定した。

7) 抗腫瘍作用

①ヒト骨髄腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用 (マウス)⁶¹⁾

ヒト骨髄腫細胞株 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

②ヒトマントル細胞リンパ腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用（マウス）⁶⁰⁾

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

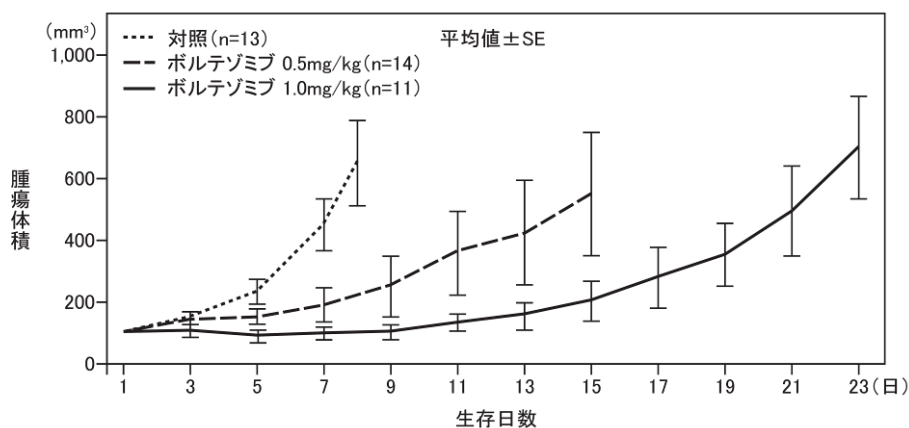
ボルテゾミブ、リツキシマブ及びシクロホスファミド水和物の 3 剤併用群（n=10）の腫瘍体積は、ボルテゾミブ、リツキシマブ又はシクロホスファミド水和物の単剤群（各 n=10）、リツキシマブ及びシクロホスファミド水和物の 2 剤併用群（n=10）ならびに対照群（n=10）よりも有意に小さかった（ $p < 0.01$ 、Student's t-test）。

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

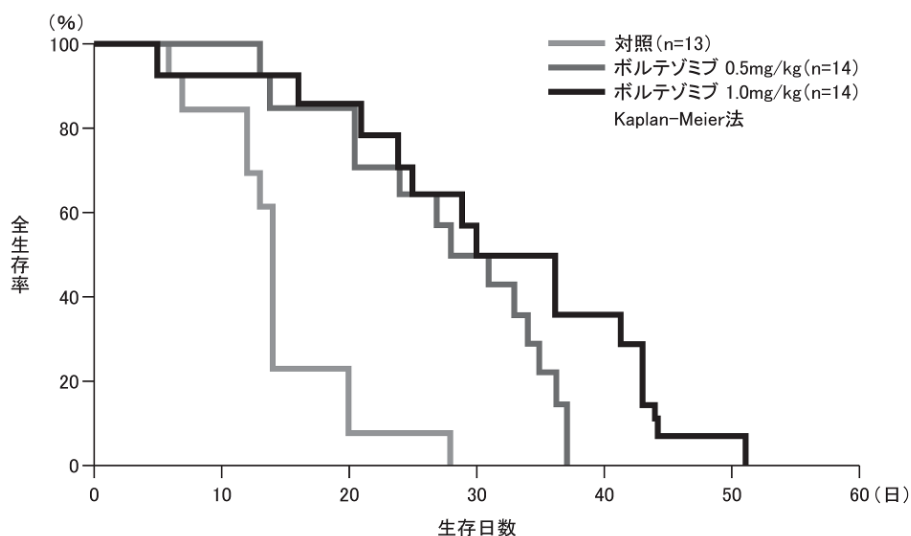
8) ヒト骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用と腫瘍中の血管新生抑制作用（マウス）⁶²⁾

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

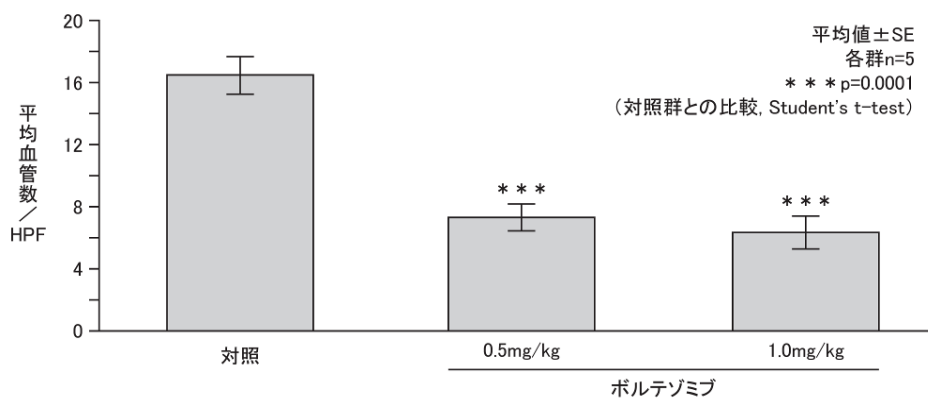
骨髓腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍作用



骨髓腫細胞移植マウスの生存日数に及ぼす影響



摘出腫瘍中の血管新生抑制作用



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

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫：静脈内投与、反復投与＞

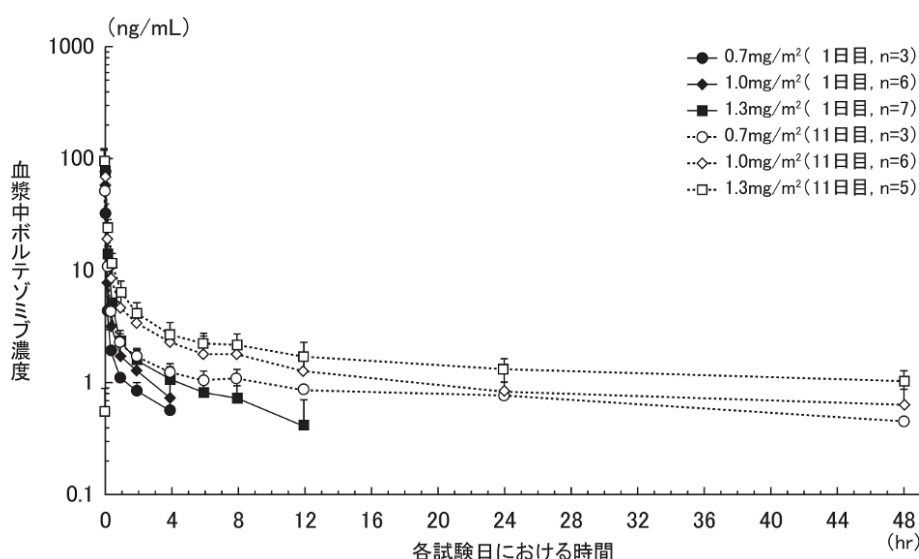
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ 0.7、1.0 又は 1.3mg/m²（各 n=3、6 又は 5～7）を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）静脈内投与したときの 1 日目及び 11 日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

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

薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

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

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



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にボルテゾミブを 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）

＜未治療の多発性骨髄腫：静脈内投与、単回投与＞

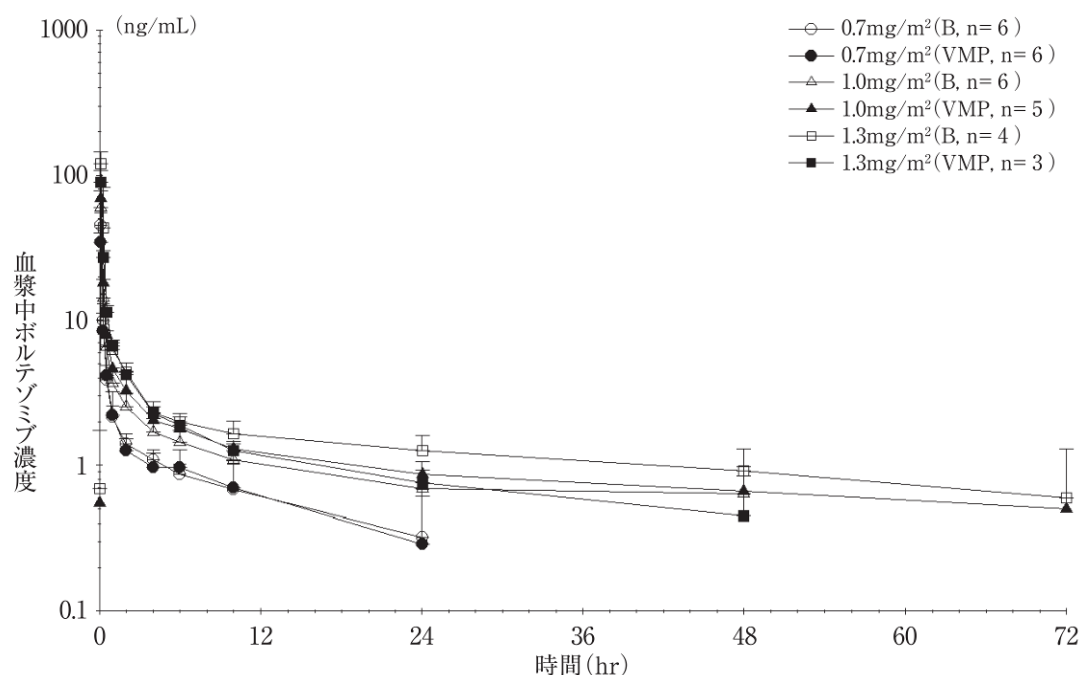
造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ 0.7、1.0 又は 1.3mg/m²

（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ボルテゾミブ単独投与時とメルファラン及びプレドニゾン併用で大きく異ならなかった²⁾。

薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

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

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



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者にボルテゾミブ 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ン併用 (MPB) で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移 (平均値+SD)

<未治療の多発性骨髄腫患者：皮下投与、反復投与、外国人データ>

未治療の多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ 1.3mg/m²をダラツムマブ、メルファラン及び prednisone*との併用療法（DMPB 療法）にて反復投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、ボルテゾミブの曝露量は、ボルテゾミブを単剤として、若しくはメルファラン及び prednisone*との併用療法（MPB 療法）として投与したときの曝露量との明らかな差は認められなかった¹²⁾。

* 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。

（「V.5.(1)臨床データパッケージ」の項を参照）

薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

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

a) 平均値±SD、b) 中央値（最小値～最大値）

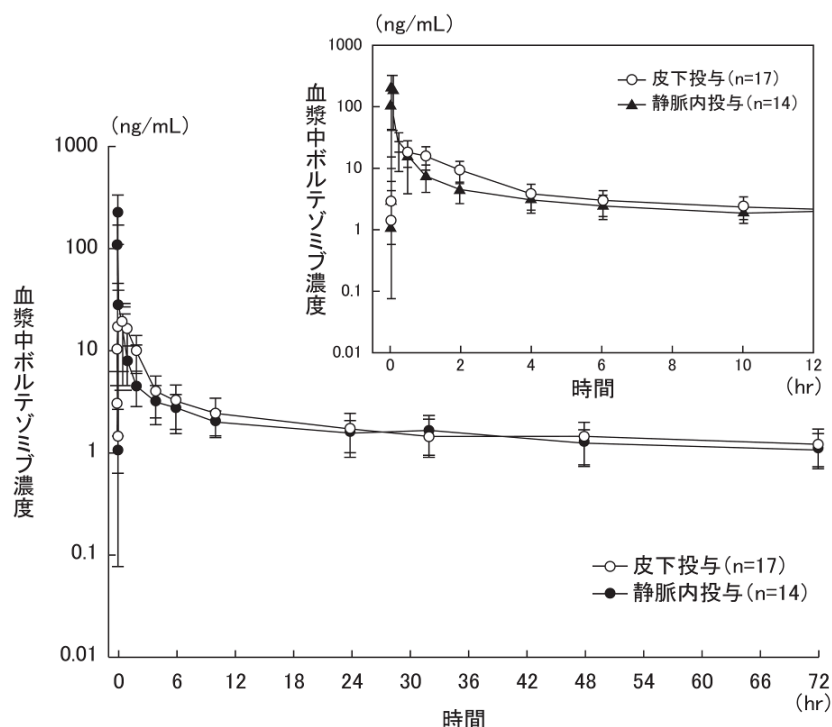
<前治療歴のある多発性骨髄腫：静脈内投与、皮下投与、反復投与、外国人データ>（MMY3021 試験^{6), 7)}

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

薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	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サイクル1の11日目の血漿中ボルテゾミブ濃度－時間推移（平均値±SD、12hr及び72hr）

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「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)

平均値±SD (解析法：ノンコンパートメントモデル)

(5)分布容積

最終消失相における分布容積

1日目： 894.41 ± 682.35 (L) 11日目： 957.81 ± 350.40 (L) ^{a)}

(解析法：ノンコンパートメントモデル)

試験日	Vd (L)	Vd/F (L)
	静脈内投与 ^{b)}	皮下投与 ^{b)}
1日目	1636 ± 850 (n=10)	1330 ± 578 (n=10)
11日目	538 ± 194 (n=10)	765 ± 322 (n=10)

平均値±SD (解析法：ノンコンパートメントモデル)

定常状態における分布容積

1日目： 507.75 ± 558.30 (L) 11日目： 763.81 ± 271.64 (L) ^{a)}

(解析法：ノンコンパートメントモデル)

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)

平均値±SD (解析法：ノンコンパートメントモデル)

a)：再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内第I/II相試験

(ボルテゾミブ $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回、週2回、2週間静脈内投与) (1日目：n=7、11日目：n=5、平均値±SD)

b)：前治療歴のある多発性骨髄腫に対する海外第I相試験 (CAN-1004試験) ³²⁾

(ボルテゾミブ $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 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

バイオアベイラビリティ（外国人データ）

第Ⅰ相試験（CAN-1004 試験）³²⁾及び第Ⅲ相試験（MMY3021 試験）^{6)、7)}において、前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象に、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、ボルテゾミブ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、ボルテゾミブ皮下投与時のボルテゾミブの絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%と考えられた。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>⁶³⁾

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 平均値±SD *AUC_(0→72)比

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ウサギ>⁶⁴⁾

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、ボルテゾミブは胎盤を通過し、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 平均値 *対照群の値に対する比

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

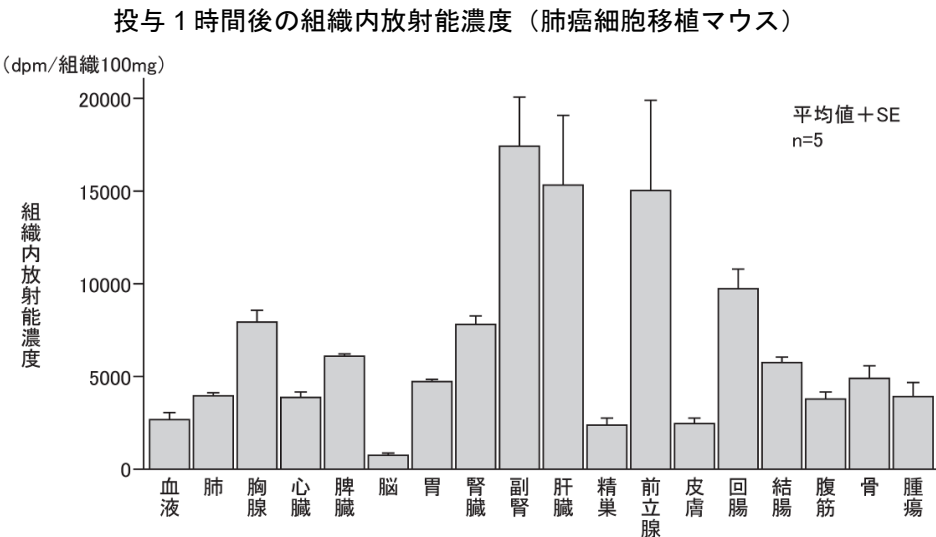
該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>⁶⁵⁾

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。



<参考：ラット>⁶³⁾

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

組織/器官	組織内放射能濃度 (μg 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
骨髄	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 平均値±SD

(6)血漿蛋白結合率⁶⁶⁾

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率：78.9～85.7%

(*in vitro*、限外ろ過法、10～1000ng/mL)

6. 代 謝

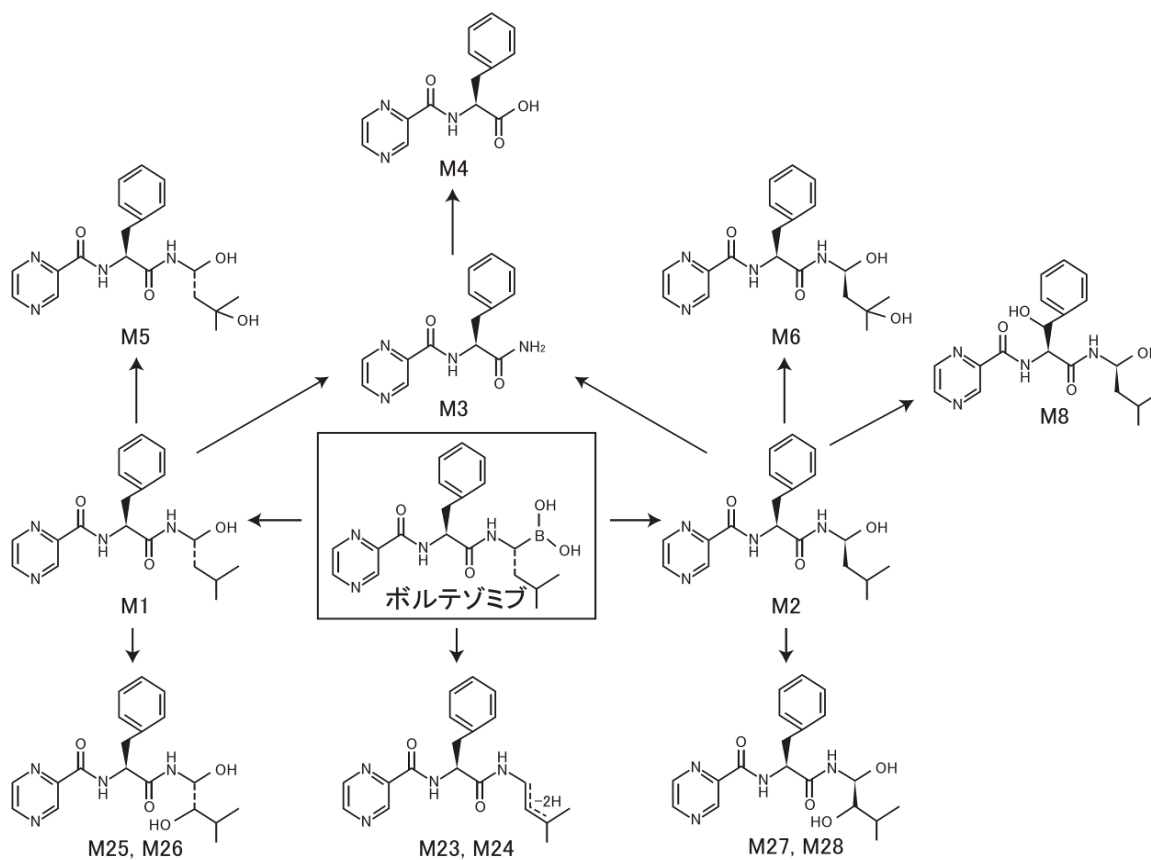
(1)代謝部位及び代謝経路

＜外国人、*in vitro*データ＞

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

なお、脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない (*in vitro*)^{67)、68)}。

ボルテゾミブの主な推定代謝経路 (*in vitro*、外国人固形癌患者 8 例*)⁶⁹⁾



* 本剤の効能又は効果は、「多発性骨髄腫」、「マントリン細胞リンパ腫」及び「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」である。

(2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率^{70)、71)}

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 μ 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 IC₅₀

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

30 μ M : 11.5 μ g/mL 18 μ M : 6.9 μ 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 (0.000508~30 μ 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 (2.5~50 μ M、0.96~19.2 μ 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

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない (*in vitro*)⁶⁸⁾。

7. 排 泄

排泄部位及び経路

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

＜参考：ラット＞⁷²⁾

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、ボルテゾミブ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、ボルテゾミブ又は代謝物の一部は消化管から分泌されているものと考えられた。

排泄率

該当資料なし

＜参考：ラット、サル＞

雄ラットに 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⁷³⁾。

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⁷⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

＜腎機能障害患者、外国人データ＞⁷⁵⁾

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、ボルテゾミブの薬物動態試験を実施した。また、透析後にボルテゾミブを投与した透析患者も本試験に組み入れた。ボルテゾミブ 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 mL/min/1.73m ²	40～59 mL/min/1.73m ²	20～39 mL/min/1.73m ²	<20 mL/min/1.73m ²	透析群
n ^{注)}	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

＜肝機能障害患者、外国人データ＞⁷⁶⁾

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、ボルテゾミブ 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。

*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
n ^{注)}	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数 (%)	25.7	90.7	26.6	57.1

注) 薬物動態評価対象例数

注) 本剤の用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

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

〈マントル細胞リンパ腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12～21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (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。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警 告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍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先発品の国内第 I / II 相試験において、ボルテゾミブ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、マンニトール又はハ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」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 肺障害があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。[1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 心障害による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。[11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7 参照]
- 8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること。[7.1.1、7.1.2、9.1.3、11.1.3 参照]
- 8.5 国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.6 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。[7.1.1、7.1.2、11.1.5 参照]
- 8.7 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7 参照]
- 8.9 低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。[9.1.4、11.1.8 参照]
- 8.10 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 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）⁷⁷⁾を熟読すること。

解説：

8.1 肺障害

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する先発品の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び個人輸入症例で、肺障害による死亡例が報告されており、国内で高頻度に発現する可能性があるため注意喚起した。

〔「VIII.1.警告内容とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照〕

8.2 心障害

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する先発品の海外臨床試験において、ボルテゾミブとの因果関係が否定されない死亡例が報告されているため、注意喚起した。

〔「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照〕

8.3 B型肝炎

先発品国内市販後において、ボルテゾミブとの関連が否定できない B 型肝炎ウイルス再活性化発現例が集積されたため、注意喚起した。〔「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照〕

8.4 末梢神経障害

末梢神経障害は、用量依存性、累積投与量依存性の傾向を示し、症状が遷延することがある。また、重症化すると不可逆的な症状を呈する場合もあるため、早期発見が重要となる。有効な対処方法は、減量又は休薬（投与中止を含む）である。「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参考に対処すること。

さらに、起立性低血圧やイレウスの発現には、自律神経ニューロパチーの関与の可能性があることから、注意喚起した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する先発品の海外第Ⅲ相試験における末梢神経障害の推定発現率は、約 6 サイクルに至るまでに 50%に達し、6 サイクル以降の発現又は増悪の割合はほとんど上昇しなかった。

8.5 好中球減少症、貧血

本剤の投与により骨髄機能が抑制された結果、感染症や出血等の重篤な副作用が発現又は増悪することがある。先発品の国内の臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある。なお、必要に応じ G-CSF 製剤等の投与及び輸血等の措置を行うこと。

8.6 血小板減少症

ボルテゾミブ投与により血小板減少症の発現が認められるため、本剤投与中は、頻回に血球数のモニタリングを実施し、必要に応じ血小板輸血を行うこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する先発品の海外第Ⅲ相試験において、血小板数は、各サイクルの投与期間中（1～11 日目）に減少し、11 日目に最低値となるが、その後は、次サイクル開始前までに回復し、明らかな蓄積性は認められなかったと報告されている。再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する先発品の海外第Ⅲ相試験においても同様の傾向が認められている。

8.7 胃腸障害（悪心、下痢、嘔吐、便秘）

胃腸障害は高頻度に認められる副作用であるが、その大半は Grade 1～2 であった。

投与中はいずれの時期でも発現する可能性がある。これらの症状は、制吐剤、止痢剤、緩下剤により対応可能である。脱水症状が認められた場合には、水分及び電解質の補給が必要となる。

また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた場合は慎重に観察すること。

8.8 肝機能障害

肝機能障害があらわれた場合は、「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参考に減量、休薬又は投与中止を考慮すること。

8.9 低血圧

先発品の国内外の臨床試験で、低血圧（起立性低血圧を含む）がボルテゾミブの投与期間を通じて報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧を発症する可能性がある併用薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察する必要がある。

8.10 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視

ボルテゾミブの投与により、疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が報告されているため、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する必要があることから記載した。

8.12 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（ボルテゾミブ： 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫）」（<https://www.pmda.go.jp/files/000220102.pdf>）等）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.警告内容とその理由」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

9.1.2 B型肝炎、肝機能障害（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

9.1.3 末梢神経障害（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

9.1.4 失神、低血圧（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

9.1.5 先発品の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：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.薬物動態に関する項目」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：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⁷⁸⁾。

また、母動物にボルテゾミブ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、ボルテゾミブは胎盤を通過し、胎児に移行する可能性が示唆された⁶⁴⁾。

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⁷⁹⁾。

しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下しており、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから記載した。

7. 相互作用

10.相互作用

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

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール（400mg/日を4日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した ⁸⁰⁾ 。	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 ⁸¹⁾ 。	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

解説：

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

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

●参考：海外臨床試験

<ケトコナゾール>

進行性固形癌患者 12 例に CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日を4日間反復経口投与）とボルテゾミブ（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）とボルテゾミブ（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）とボルテゾミブ（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

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^{82）、83）}、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Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。〔7.1.1、7.1.2、8.4、9.1.3 参照〕

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー（頻度不明）

11.1.5 骨髄抑制

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

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

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

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

注3) 投与開始前のデータが1例で不明

11.1.6 イレウス (0.7%)

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

11.1.7 肝機能障害

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

11.1.8 低血圧

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

11.1.9 腫瘍崩壊症候群 (0.3%)

[8.11 参照]

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

11.1.11 発熱 (12.4%)

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

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)

痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等があらわれることがある。

11.1.13 進行性多巣性白質脳症 (頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 日本人における発現率 (多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性 AL アミロイドーシスを対象とした国際共同試験 (日本人症例のみ) の集計)

解説：

安全性 (副作用) については、ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」で承認を取得していない適応における情報も掲載している。

以下、※はボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」では承認を取得していない適応に対する試験である。

本剤の承認効能又は効果は下記の通りである。

- 多発性骨髄腫
- マントル細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

11.1.1 肺障害

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験※において、間質性肺炎 (0.2%、2.5%^{注1)}、急性肺水腫 (0.5%、0.4%^{注1)}、胸水 (0.1%、1.6%^{注1)}、急性呼吸窮迫症候群 (0.1%、頻度不明^{注1)} が認められた。

国内における死亡例を含む重篤な肺障害は、先発品の再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第 I/II 相試験において 1 例、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫を対象とした国内第 I/II 相試験において 2 例、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした特定使用成績調査において 21 例、計 24 例が報告され、そのうち肺障害による死亡は 6 例報告された。

注 1) 日本人における発現率（先発品の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、ボルテゾミブ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企業が開催している。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

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験*において、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先発品の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 ドポアント、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

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同試験、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同試験*において、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。

先発品の海外臨床試験では、末梢神経障害が 36%（120/331 例）～47%（159/340 例）に認められた。先発品の海外臨床試験（APEX 試験）で発現した Grade 3 以上又は投与中止を要した末梢神経ニューロパチーを追跡調査した結果、73%の患者で消失あるいは改善を認めた。

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

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

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

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

■末梢神経障害の発現状況

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

末梢神経障害の事象別副作用発現状況

	JPN-101 試験 (n=34)		JPN-102 試験 (n=99)		特定使用成績調査 (多発性骨髄腫) (n=1,010)		LYM3002 試験 VcR-CAP 群 (n=240)	
	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	重篤な 副作用	全体	Grade 3 以上	全 Grade
灼熱感	0	1 (2.9)	0	1 (1.0)	0	4 (0.4)	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (2.9)	11 (32.4)	0	0	10 (1.0)	198 (19.6)	3 (1.3)	14 (5.8)
神経痛	0	4 (11.8)	0	0	2 (0.2)	13 (1.3)	9 (3.8)	25 (10.4)
末梢性 ニューロパチー	0	0	7 (7.1)	51 (51.5)	22 (2.2)	166 (16.4)	4 (1.7)	18 (7.5)
錯感覚	0	1 (2.9)	0	2 (2.0)	0	3 (0.3)	2 (0.8)	13 (5.4)
末梢性感覚 ニューロパチー	0	7 (20.6)	3 (3.0)	15 (15.2)	0	9 (0.9)	11 (4.6)	52 (21.7)
多発 ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.1)	4 (0.4)	0	0
感覚障害	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
末梢性感覚運動 ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.3)
末梢神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
自律神経 ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.3)
筋萎縮	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0
筋力低下	0	3 (8.8)	0	0	5 (0.5)	7 (0.7)	0	0
歩行障害	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.2)	0	0
対麻痺	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
末梢性運動 ニューロパチー	0	4 (11.8)	1 (1.0)	8 (8.1)	0	1 (0.1)	1 (0.4)	5 (2.1)
第7脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

MedDRA ver16.0

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー

国内及び海外において、先発品市販後にギラン・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

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

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

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

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

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出

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

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

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出

11.1.6 イレウス

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マン托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。

（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項を参照）

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。

11.1.7 肝機能障害

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マン托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

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マン托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

先発品の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同及び海外臨床試験、マン托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

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

投与初期（サイクル 1～2）の投与当日から翌日に感冒症状を伴わない 38℃前後の発熱（薬剤熱：平均 38.2℃、最高 39.8℃）が高頻度（29.5%、155/525 例）に報告されている（先発品の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ので、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、ボルテゾミブ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

11.2 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	喀血、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	口唇炎、耳下腺腫大
肝臓			肝機能異常	肝障害
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、蕁麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、薬疹、紅色汗疹、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）、丘疹、水疱性皮膚炎
筋骨格		筋骨格痛	筋痙縮、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎	
腎臓・泌尿器			腎機能障害、排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、尿中血陽性	蛋白尿、 β_2 ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症	浮腫	悪寒、疼痛、倦怠感、口渇、胸痛、顔面浮腫	
その他			注射部位反応、静脈炎、潮紅、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、 PO_2 低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少	LDH 増加、CRP 増加、腫瘍熱、 PO_2 上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩増加

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

安全性（副作用）については、ボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」で承認を取得していない適応における情報も掲載している。

以下、※はボルテゾミブ注射用 3mg「DSEP」では承認を取得していない適応に対する試験である。

本剤の承認効能又は効果は下記の通りである。

- 多発性骨髄腫
- マントリン細胞リンパ腫
- 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

◆副作用頻度一覧表等

＜先発品の臨床試験：副作用発現頻度一覧＞

*1 各併用療法のいずれかの薬剤と関連性がある副作用を集計。

*2 ボルテゾミブと関連性がある副作用を集計。

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

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
心筋症	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
期外収縮	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
心筋虚血	—	—	—	2（0.83）	—	—	2（0.12）
動悸	4（1.21）	5（1.47）	—	—	—	—	9（0.54）
心嚢液貯留	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
洞停止	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
洞性徐脈	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
洞性頻脈	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
上室性期外収縮	—	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	—	—	3（0.18）
上室性頻脈	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	3（0.18）
頻脈	4（1.21）	2（0.59）	—	—	—	—	6（0.36）
トルサードポアント	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
心室性期外収縮	—	—	—	2（0.83）	—	—	2（0.12）
心室性頻脈	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
左室機能不全	—	2（0.59）	1（0.45）	2（0.83）	—	1（0.52）	6（0.36）
冠動脈不全	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
心細動	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
先天性、家族性および 遺伝性障害	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
魚鱗癬	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
耳および迷路障害	10（3.02）	17（5.00）	2（0.90）	7（2.92）	—	4（2.07）	40（2.41）
難聴	—	2（0.59）	—	1（0.42）	—	—	3（0.18）
耳出血	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
耳管機能障害	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
耳鳴	3（0.91）	1（0.29）	—	2（0.83）	—	3（1.55）	9（0.54）
回転性めまい	6（1.81）	13（3.82）	1（0.45）	2（0.83）	—	2（1.04）	24（1.45）
聴力低下	1（0.30）	—	—	2（0.83）	—	—	3（0.18）
耳異常感覚	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
急性前庭症候群	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
内分泌障害	2（0.60）	6（1.76）	1（0.45）	—	—	—	9（0.54）
副腎機能不全	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
クッシング症候群	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
クッシング様症状	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
甲状腺機能亢進症	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
下垂体機能低下症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
ステロイド離脱症候群	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
抗利尿ホルモン不適合分泌	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
眼障害	24（7.25）	26（7.65）	7（3.17）	3（1.25）	2（0.60）	9（4.66）	71（4.28）
眼精疲労	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
眼瞼炎	1（0.30）	3（0.88）	1（0.45）	—	1（0.30）	6（3.11）	12（0.72）
霰粒腫	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.52）	2（0.12）
結膜出血	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	1（0.52）	3（0.18）
角膜病変	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
ドライアイ	3（0.91）	4（1.18）	—	—	—	—	7（0.42）
眼脂	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
目の障害	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
眼出血	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
眼刺激	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	1（0.52）	3（0.18）
眼痛	7（2.11）	1（0.29）	—	—	—	—	8（0.48）
眼部腫脹	3（0.91）	—	—	—	—	—	3（0.18）
眼瞼浮腫	—	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	2（0.12）
流涙増加	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
眼充血	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
眼窩周囲浮腫	5（1.51）	1（0.29）	—	—	—	—	6（0.36）
光視症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
網膜症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
眼瞼腫脹	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
霧視	6（1.81）	8（2.35）	1（0.45）	1（0.42）	1（0.30）	1（0.52）	18（1.09）
視力低下	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
視力障害	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
硝子体出血	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
眼そう痒症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
眼瞼刺激	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
胃腸障害	264（79.76）	225（66.18）	77（34.84）	106（44.17）	80（24.02）	74（38.34）	826（49.82）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
腹部不快感	4 (1.21)	6 (1.76)	—	3 (1.25)	5 (1.50)	1 (0.52)	19 (1.15)
腹部膨満	10 (3.02)	8 (2.35)	—	8 (3.33)	3 (0.90)	5 (2.59)	34 (2.05)
腹痛	35 (10.57)	32 (9.41)	7 (3.17)	4 (1.67)	1 (0.30)	4 (2.07)	83 (5.01)
下腹部痛	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	—	3 (0.18)
上腹部痛	17 (5.14)	34 (10.00)	6 (2.71)	4 (1.67)	2 (0.60)	3 (1.55)	66 (3.98)
腹部圧痛	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
異常便	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
アフタ性潰瘍	2 (0.60)	1 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.18)
腹水	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
バレット食道	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
大腸炎	1 (0.30)	—	—	2 (0.83)	—	—	3 (0.18)
虚血性大腸炎	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
便秘	99 (29.91)	77 (22.65)	15 (6.79)	41 (17.08)	29 (8.71)	37 (19.17)	298 (17.97)
齲歯	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
下痢	173 (52.27)	119 (35.00)	49 (22.17)	57 (23.75)	33 (9.91)	34 (17.62)	465 (28.05)
口内乾燥	9 (2.72)	5 (1.47)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	1 (0.52)	17 (1.03)
十二指腸潰瘍	—	2 (0.59)	—	—	—	—	2 (0.12)
消化不良	19 (5.74)	23 (6.76)	5 (2.26)	5 (2.08)	7 (2.10)	—	59 (3.56)
嚥下障害	2 (0.60)	3 (0.88)	—	2 (0.83)	—	—	7 (0.42)
小腸炎	—	2 (0.59)	—	—	—	—	2 (0.12)
腸炎	—	—	—	—	2 (0.60)	—	2 (0.12)
おくび	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
鼓腸	9 (2.72)	6 (1.76)	—	1 (0.42)	—	1 (0.52)	17 (1.03)
胃炎	1 (0.30)	12 (3.53)	2 (0.90)	2 (0.83)	—	—	17 (1.03)
胃食道逆流性疾患	2 (0.60)	5 (1.47)	—	—	—	—	7 (0.42)
胃腸障害	1 (0.30)	—	2 (0.90)	—	—	—	3 (0.18)
胃腸出血	—	4 (1.18)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	—	6 (0.36)
消化器痛	2 (0.60)	2 (0.59)	1 (0.45)	—	—	—	5 (0.30)
歯肉出血	4 (1.21)	2 (0.59)	1 (0.45)	—	—	—	7 (0.42)
歯肉肥厚	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
歯肉痛	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
歯肉腫脹	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
舌痛	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
吐血	1 (0.30)	2 (0.59)	1 (0.45)	—	—	—	4 (0.24)
血便排泄	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	1 (0.52)	3 (0.18)
痔核	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.52)	2 (0.12)
裂孔ヘルニア	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
イレウス	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	—	2 (0.12)
麻痺性イレウス	—	5 (1.47)	—	—	1 (0.30)	—	6 (0.36)
腸閉塞	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	—	2 (0.12)
過敏性腸症候群	2 (0.60)	1 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.18)
口唇腫脹	2 (0.60)	—	—	—	—	—	2 (0.12)
口唇潰瘍	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
マロリー・ワイス症候群	—	—	1 (0.45)	—	—	—	1 (0.06)
口腔内出血	3 (0.91)	—	—	—	—	—	3 (0.18)
口腔内潰瘍形成	3 (0.91)	2 (0.59)	1 (0.45)	3 (1.25)	1 (0.30)	1 (0.52)	11 (0.66)
悪心	172 (51.96)	134 (39.41)	34 (15.38)	44 (18.33)	30 (9.01)	16 (8.29)	430 (25.93)
嚥下痛	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
食道痛	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
食道炎	1 (0.30)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	—	3 (0.18)
口腔内痛	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
腭炎	—	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.52)	2 (0.12)
急性腭炎	—	1 (0.29)	—	1 (0.42)	—	—	2 (0.12)
慢性腭炎	—	1 (0.29)	1 (0.45)	—	—	—	2 (0.12)
歯周病	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
直腸出血	3 (0.91)	2 (0.59)	—	—	1 (0.30)	—	6 (0.36)
レッチング	2 (0.60)	—	—	—	—	—	2 (0.12)
唾液腺痛	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
流涎過多	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
口内炎	7 (2.11)	15 (4.41)	1 (0.45)	11 (4.58)	2 (0.60)	1 (0.52)	37 (2.23)
舌苔	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	—	2 (0.12)
舌変色	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
舌潰瘍	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	—	2 (0.12)
歯痛	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験*	
嘔吐	96 (29.00)	87 (25.59)	21 (9.50)	21 (8.75)	22 (6.61)	6 (3.11)	253 (15.26)
肛門括約筋無緊張症	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
亜イレウス	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
下部消化管出血	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
心窩部不快感	—	2 (0.59)	—	—	—	—	2 (0.12)
口の感覚鈍麻	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
口の錯感覚	3 (0.91)	1 (0.29)	—	—	—	1 (0.52)	5 (0.30)
胃腸毒性	—	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.06)
腸出血	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
吐き戻し	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
口腔粘膜紅斑	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
口の感覚消失	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	218 (65.86)	175 (51.47)	78 (35.29)	93 (38.75)	64 (19.22)	53 (27.46)	681 (41.07)
適用部位紅斑	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
無力症	63 (19.03)	54 (15.88)	22 (9.95)	29 (12.08)	9 (2.70)	12 (6.22)	189 (11.40)
胸部不快感	3 (0.91)	—	—	—	—	—	3 (0.18)
胸痛	4 (1.21)	1 (0.29)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	—	7 (0.42)
悪寒	25 (7.55)	14 (4.12)	7 (3.17)	3 (1.25)	—	1 (0.52)	50 (3.02)
不快感	—	—	—	—	1 (0.30)	—	1 (0.06)
溢出	1 (0.30)	1 (0.29)	—	—	—	—	2 (0.12)
顔面浮腫	3 (0.91)	1 (0.29)	—	1 (0.42)	1 (0.30)	—	6 (0.36)
疲労	131 (39.58)	85 (25.00)	22 (9.95)	42 (17.50)	21 (6.31)	21 (10.88)	322 (19.42)
冷感	2 (0.60)	1 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.18)
熱感	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
歩行障害	1 (0.30)	2 (0.59)	—	—	—	1 (0.52)	4 (0.24)
全身性浮腫	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
高体温症	1 (0.30)	1 (0.29)	6 (2.71)	1 (0.42)	2 (0.60)	—	11 (0.66)
インフルエンザ様疾患	10 (3.02)	2 (0.59)	—	2 (0.83)	3 (0.90)	—	17 (1.03)
注射部位内出血	—	—	—	—	1 (0.30)	3 (1.55)	4 (0.24)
注射部位紅斑	—	—	5 (2.26)	—	10 (3.00)	14 (7.25)	29 (1.75)
注射部位漏出	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
注射部位血腫	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
注射部位硬結	—	—	1 (0.45)	—	—	—	1 (0.06)
注射部位疼痛	—	—	2 (0.90)	—	1 (0.30)	2 (1.04)	5 (0.30)
注射部位静脈炎	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
注射部位そう痒感	—	—	1 (0.45)	—	—	—	1 (0.06)
注射部位発疹	—	1 (0.29)	—	—	2 (0.60)	—	3 (0.18)
注射部位反応	—	—	1 (0.45)	1 (0.42)	—	1 (0.52)	3 (0.18)
倦怠感	11 (3.32)	5 (1.47)	—	2 (0.83)	2 (0.60)	1 (0.52)	21 (1.27)
粘膜乾燥	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
粘膜の炎症	4 (1.21)	4 (1.18)	1 (0.45)	1 (0.42)	—	—	10 (0.60)
浮腫	8 (2.42)	2 (0.59)	—	2 (0.83)	—	—	12 (0.72)
末梢性浮腫	18 (5.44)	29 (8.53)	4 (1.81)	11 (4.58)	12 (3.60)	2 (1.04)	76 (4.58)
疼痛	18 (5.44)	2 (0.59)	2 (0.90)	1 (0.42)	—	—	23 (1.39)
発熱	66 (19.94)	53 (15.59)	24 (10.86)	32 (13.33)	17 (5.11)	3 (1.55)	195 (11.76)
突然死	—	—	1 (0.45)	—	—	—	1 (0.06)
腫脹	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
顔面腫脹	4 (1.21)	—	1 (0.45)	—	—	—	5 (0.30)
潰瘍	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
活動状態低下	3 (0.91)	—	—	—	—	—	3 (0.18)
末梢腫脹	2 (0.60)	—	—	—	1 (0.30)	—	3 (0.18)
限局性浮腫	—	—	1 (0.45)	—	—	1 (0.52)	2 (0.12)
急性期反応	—	3 (0.88)	—	1 (0.42)	—	—	4 (0.24)
全身健康状態悪下	2 (0.60)	5 (1.47)	—	2 (0.83)	—	1 (0.52)	10 (0.60)
心疾患による浮腫	—	1 (0.29)	—	—	—	—	1 (0.06)
カテーテル留置部位出血	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
注射部位変色	—	—	—	—	—	2 (1.04)	2 (0.12)
体調不良	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
注入部位疼痛	—	—	—	—	—	1 (0.52)	1 (0.06)
小結節	—	—	—	1 (0.42)	—	—	1 (0.06)
炎症	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)
非心臓性胸痛	1 (0.30)	—	—	—	—	—	1 (0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
滲出液	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
注射部位乾燥	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
肝胆道系障害	—	11（3.24）	9（4.07）	9（3.75）	2（0.60）	3（1.55）	34（2.05）
胆道仙痛	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
胆石症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
胆汁うっ滞	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
肝不全	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
肝機能異常	—	8（2.35）	5（2.26）	8（3.33）	—	—	21（1.27）
慢性活動性肝炎	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
中毒性肝炎	—	—	2（0.90）	—	1（0.30）	—	3（0.18）
肝腫大	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
肝毒性	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
高ビリルビン血症	—	1（0.29）	2（0.90）	2（0.83）	1（0.30）	3（1.55）	9（0.54）
胆嚢ポリープ	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
免疫系障害	2（0.60）	1（0.29）	—	2（0.83）	1（0.30）	1（0.52）	7（0.42）
免疫応答低下	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
薬物過敏症	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	—	2（0.12）
過敏症	1（0.30）	—	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
低γグロブリン血症	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.52）	2（0.12）
感染症および寄生虫症	86（25.98）	128（37.65）	43（19.46）	56（23.33）	50（15.02）	45（23.32）	408（24.61）
菌血症	1（0.30）	2（0.59）	—	—	—	—	3（0.18）
気管支炎	7（2.11）	14（4.12）	3（1.36）	5（2.08）	5（1.50）	—	34（2.05）
気管支肺アスペルギルス症	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
カンピロバクター胃腸炎	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
蜂巣炎	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
結膜炎	4（1.21）	8（2.35）	—	—	—	2（1.04）	14（0.84）
膀胱炎	1（0.30）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	3（0.18）
サイトメガロウイルス感染	1（0.30）	—	—	—	2（0.60）	—	3（0.18）
憩室炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
脳炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
精巣上体炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
エプスタイン・ バーウイルス感染	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
丹毒	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
眼瞼感染	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
毛包炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
真菌感染	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	—	—	4（0.24）
皮膚真菌感染	1（0.30）	2（0.59）	—	—	—	—	3（0.18）
胃腸炎	2（0.60）	3（0.88）	—	—	—	—	5（0.30）
ウイルス性胃腸炎	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
消化器カンジダ症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
消化管感染	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
歯肉炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.52）	2（0.12）
B型肝炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
単純ヘルペス	5（1.51）	4（1.18）	3（1.36）	1（0.42）	—	—	13（0.78）
ヘルペスウイルス感染	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	4（1.67）	—	—	7（0.42）
帯状疱疹	21（6.34）	39（11.47）	17（7.69）	9（3.75）	8（2.40）	7（3.63）	101（6.09）
麦粒腫	2（0.60）	4（1.18）	1（0.45）	—	—	5（2.59）	12（0.72）
感染	2（0.60）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	—	5（0.30）
インフルエンザ	4（1.21）	—	—	—	—	—	4（0.24）
限局性感染	—	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	2（0.12）
下気道感染	1（0.30）	—	—	1（0.42）	4（1.20）	1（0.52）	7（0.42）
リンパ管炎	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
乳様突起炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
粘膜皮膚カンジダ症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
上咽頭炎	5（1.51）	7（2.06）	3（1.36）	—	—	2（1.04）	17（1.03）
食道カンジダ症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
口腔カンジダ症	2（0.60）	10（2.94）	—	—	—	2（1.04）	14（0.84）
中耳炎	—	2（0.59）	—	—	—	1（0.52）	3（0.18）
爪囲炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
歯周炎	—	1（0.29）	1（0.45）	—	1（0.30）	—	3（0.18）
百日咳	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
咽頭炎	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	4（0.24）
レンサ球菌性咽頭炎	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
肺炎	6（1.81）	27（7.94）	6（2.71）	21（8.75）	15（4.50）	7（3.63）	82（4.95）
サイトメガロウイルス性肺炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
マイコプラズマ性肺炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
肺炎球菌性肺炎	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
レンサ球菌性肺炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
術後創感染	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
偽膜性大腸炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
肺真菌症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
膿疱	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
腎盂腎炎	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
急性腎盂腎炎	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
膿疱性皮疹	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
鼻炎	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	2（1.04）	5（0.30）
サルモネラ症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
敗血症	1（0.30）	1（0.29）	1（0.45）	2（0.83）	3（0.90）	3（1.55）	11（0.66）
敗血症性ショック	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	2（1.04）	4（0.24）
副鼻腔炎	8（2.42）	1（0.29）	—	—	—	—	9（0.54）
皮膚感染	—	2（0.59）	—	—	1（0.30）	—	3（0.18）
扁桃炎	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
気管炎	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
気管気管支炎	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
上気道感染	4（1.21）	15（4.41）	1（0.45）	5（2.08）	15（4.50）	11（5.70）	51（3.08）
尿路感染	1（0.30）	4（1.18）	1（0.45）	1（0.42）	3（0.90）	1（0.52）	11（0.66）
腸球菌性尿路感染	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
水痘	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
前庭神経炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
ウイルス感染	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
ウイルス性上気道感染	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
外陰部炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
外陰部腔カンジダ症	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
口腔感染	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
真菌性尿路感染	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
真菌性消化管感染	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
真菌性食道炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
膿性痰	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
四肢膿瘍	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
肺敗血症	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
熱性感染症	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
頸部膿瘍	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
肺炎球菌性敗血症	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
クレブシエラ性敗血症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
大腸菌性菌血症	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
クロストリジウム性大腸炎	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	—	2（0.12）
B型肝炎再活性化	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
好中球減少性感染	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
細菌感染	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.52）	2（0.12）
細菌性肺炎	—	—	—	2（0.83）	1（0.30）	—	3（0.18）
ヘモフィルス感染	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
口腔真菌感染	1（0.30）	4（1.18）	—	—	—	1（0.52）	6（0.36）
軟骨膜炎	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
ウイルス性気道感染	—	—	2（0.90）	—	—	—	2（0.12）
モラクセラ感染	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
気道感染	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	1（0.30）	1（0.52）	7（0.42）
医療機器関連感染	3（0.91）	—	—	—	—	—	3（0.18）
播種性帯状疱疹	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	—	2（0.12）
皮膚皮下組織炎	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
メタニューモウイルス感染	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
口腔ヘルペス	4（1.21）	8（2.35）	2（0.90）	—	1（0.30）	—	15（0.90）
真菌性肛門感染	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
H1N1インフルエンザ	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
ニューモシスチス・ イロペチイ肺炎	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
カンジダ感染	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
大腸感染	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
傷害、中毒および処置合併症	6（1.81）	13（3.82）	—	1（0.42）	3（0.90）	4（2.07）	27（1.63）
転倒	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	3（1.55）	5（0.30）
軟部組織損傷	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
脊椎骨折	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
皮下血腫	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
挫傷	4（1.21）	9（2.65）	—	—	1（0.30）	1（0.52）	15（0.90）
創傷出血	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
生着遅延	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
注入に伴う反応	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
皮膚裂傷	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
関節損傷	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
処置による疼痛	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
臨床検査	42（12.69）	17（5.00）	13（5.88）	12（5.00）	12（3.60）	18（9.33）	114（6.88）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（0.60）	—	—	—	6（1.80）	4（2.07）	12（0.72）
アミラーゼ増加	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（0.91）	—	—	—	5（1.50）	3（1.55）	11（0.66）
血中重炭酸塩減少	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血中ビリルビン増加	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血中カルシウム増加	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	—	—	—	2（1.04）	2（0.12）
血中クレアチニン増加	4（1.21）	—	—	—	—	—	4（0.24）
血中乳酸脱水素酵素増加	—	—	—	—	—	4（2.07）	4（0.24）
血中カリウム減少	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
血圧異常	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血中尿素増加	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血中尿酸減少	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
体温上昇	—	1（0.29）	2（0.90）	—	—	—	3（0.18）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.30）	—	—	—	6（1.80）	3（1.55）	10（0.60）
糸球体濾過率減少	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
ヘマトクリット減少	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
心拍数不整	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
リパーゼ増加	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
リンパ球数減少	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血小板凝集亢進	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
血清フェリチン増加	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
体重減少	22（6.65）	15（4.41）	8（3.62）	6（2.50）	3（0.90）	5（2.59）	59（3.56）
体重増加	1（0.30）	1（0.29）	—	2（0.83）	—	1（0.52）	5（0.30）
白血球数減少	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
血中リン減少	1（0.30）	—	1（0.45）	—	—	—	2（0.12）
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	—	—	—	—	—	4（2.07）	4（0.24）
サイトメガロウイルス検査陽性	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
医学的観察	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
真菌検査陽性	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
血中アルカリホスファターゼ増加	4（1.21）	—	—	—	2（0.60）	3（1.55）	9（0.54）
尿量減少	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
肝酵素上昇	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
代謝および栄養障害	114（34.44）	115（33.82）	25（11.31）	43（17.92）	17（5.11）	18（9.33）	332（20.02）
アシドーシス	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
悪液質	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
脱水	19（5.74）	12（3.53）	2（0.90）	1（0.42）	—	1（0.52）	35（2.11）
糖尿病	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
酵素異常	—	5（1.47）	2（0.90）	2（0.83）	—	—	9（0.54）
発育不全	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
体液貯留	—	2（0.59）	—	1（0.42）	—	—	3（0.18）
痛風	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
高カルシウム血症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
高血糖	—	14（4.12）	2（0.90）	3（1.25）	—	2（1.04）	21（1.27）
高カリウム血症	—	1（0.29）	1（0.45）	1（0.42）	1（0.30）	3（1.55）	7（0.42）
高リン酸塩血症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
高トリグリセリド血症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
高尿酸血症	2（0.60）	5（1.47）	2（0.90）	1（0.42）	4（1.20）	1（0.52）	15（0.90）
低アルブミン血症	—	—	1（0.45）	3（1.25）	2（0.60）	4（2.07）	10（0.60）
低カルシウム血症	3（0.91）	6（1.76）	2（0.90）	1（0.42）	—	2（1.04）	14（0.84）
低クロール血症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
低血糖	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	4（0.24）
低カリウム血症	6（1.81）	15（4.41）	2（0.90）	9（3.75）	—	2（1.04）	34（2.05）
低マグネシウム血症	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	1（0.52）	4（0.24）
低ナトリウム血症	4（1.21）	9（2.65）	—	3（1.25）	—	5（2.59）	21（1.27）
低リン酸血症	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	—	3（0.18）
低蛋白血症	—	2（0.59）	1（0.45）	1（0.42）	—	—	4（0.24）
食欲亢進	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
腫瘍崩壊症候群	—	—	3（1.36）	1（0.42）	1（0.30）	—	5（0.30）
ビタミンB12欠乏	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
代謝障害	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
食欲障害	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
栄養障害	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
食欲減退	100（30.21）	70（20.59）	13（5.88）	31（12.92）	11（3.30）	6（3.11）	231（13.93）
高脂血症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
高アミラーゼ血症	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
ステロイド糖尿病	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
筋骨格系および結合組織障害	120（36.25）	62（18.24）	27（12.22）	24（10.00）	15（4.50）	14（7.25）	262（15.80）
関節痛	13（3.93）	10（2.94）	3（1.36）	3（1.25）	1（0.30）	1（0.52）	31（1.87）
関節炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
背部痛	15（4.53）	7（2.06）	3（1.36）	2（0.83）	1（0.30）	1（0.52）	29（1.75）
骨痛	17（5.14）	8（2.35）	3（1.36）	3（1.25）	—	—	31（1.87）
側腹部痛	2（0.60）	—	—	1（0.42）	—	—	3（0.18）
鼠径部痛	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
関節硬直	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
関節腫脹	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
筋痙縮	33（9.97）	6（1.76）	8（3.62）	4（1.67）	—	5（2.59）	56（3.38）
筋攣縮	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
筋力低下	14（4.23）	11（3.24）	2（0.90）	—	2（0.60）	3（1.55）	32（1.93）
筋骨格痛	17（5.14）	3（0.88）	1（0.45）	—	1（0.30）	1（0.52）	23（1.39）
筋肉痛	32（9.67）	5（1.47）	4（1.81）	5（2.08）	3（0.90）	2（1.04）	51（3.08）
筋炎	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
四肢痛	30（9.06）	25（7.35）	7（3.17）	10（4.17）	6（1.80）	3（1.55）	81（4.89）
顎痛	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
シェーグレン症候群	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
筋肉疲労	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
筋緊張	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
筋骨格系胸痛	4（1.21）	—	—	—	—	—	4（0.24）
筋骨格硬直	4（1.21）	—	—	—	—	—	4（0.24）
筋骨格不快感	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
結合組織の炎症	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
四肢不快感	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
指炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
脊椎痛	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	—	2（0.12）
良性腺腫	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
胃腸管腺腫	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
神経系障害	214（64.65）	223（65.59）	120（54.30）	103（42.92）	114（34.23）	78（40.41）	852（51.39）
味覚消失	2（0.60）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	4（0.24）
無感覚	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
失語症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
反射消失	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
運動失調	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
自律神経失調	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験*	
軸索型ニューロパチー	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
灼熱感	3（0.91）	1（0.29）	2（0.90）	—	—	—	6（0.36）
脳出血	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
脳血管障害	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
局在性痙攣	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
注意力障害	1（0.30）	—	—	—	1（0.30）	—	2（0.12）
浮動性めまい	30（9.06）	22（6.47）	1（0.45）	9（3.75）	5（1.50）	9（4.66）	76（4.58）
体位性めまい	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
よだれ	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
異常感覚	7（2.11）	2（0.59）	2（0.90）	1（0.42）	—	1（0.52）	13（0.78）
味覚不全	6（1.81）	1（0.29）	—	1（0.42）	3（0.90）	5（2.59）	16（0.97）
ジスキネジア	3（0.91）	—	—	—	—	—	3（0.18）
脳症	—	2（0.59）	1（0.45）	—	—	—	3（0.18）
頭痛	62（18.73）	12（3.53）	6（2.71）	2（0.83）	2（0.60）	2（1.04）	86（5.19）
知覚過敏	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
感覚鈍麻	20（6.04）	12（3.53）	6（2.71）	14（5.83）	4（1.20）	3（1.55）	59（3.56）
運動低下	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
反射減弱	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
第3脳神経麻痺	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
嗜眠	8（2.42）	—	5（2.26）	—	—	—	13（0.78）
意識消失	—	2（0.59）	—	2（0.83）	—	—	4（0.24）
記憶障害	—	—	1（0.45）	1（0.42）	—	—	2（0.12）
片頭痛	3（0.91）	—	—	—	—	—	3（0.18）
不全単麻痺	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
運動障害	—	—	2（0.90）	—	—	—	2（0.12）
神経痛	19（5.74）	117（34.41）	51（23.08）	25（10.42）	23（6.91）	11（5.70）	246（14.84）
末梢性ニューロパチー	86（25.98）	10（2.94）	4（1.81）	18（7.50）	3（0.90）	4（2.07）	125（7.54）
神経毒性	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
錯感覚	64（19.34）	41（12.06）	14（6.33）	13（5.42）	5（1.50）	4（2.07）	141（8.50）
不全対麻痺	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
不全麻痺	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
末梢性運動ニューロパチー	4（1.21）	18（5.29）	7（3.17）	5（2.08）	3（0.90）	—	37（2.23）
末梢性感覚ニューロパチー	38（11.48）	148（43.53）	85（38.46）	52（21.67）	92（27.63）	52（26.94）	467（28.17）
多発ニューロパチー	9（2.72）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	11（0.66）
ヘルペス後神経痛	2（0.60）	4（1.18）	1（0.45）	1（0.42）	—	1（0.52）	9（0.54）
失神寸前の状態	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	1（0.52）	3（0.18）
精神運動亢進	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
坐骨神経痛	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
痙攣発作	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	—	3（0.18）
感覚障害	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
傾眠	2（0.60）	—	1（0.45）	—	—	—	3（0.18）
会話障害	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
くも膜下出血	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
失神	2（0.60）	5（1.47）	3（1.36）	3（1.25）	4（1.20）	5（2.59）	22（1.33）
緊張性頭痛	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
中毒性脳症	—	—	2（0.90）	3（1.25）	—	—	5（0.30）
一過性脳虚血発作	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
振戦	3（0.91）	4（1.18）	1（0.45）	—	—	—	8（0.48）
平衡障害	—	—	1（0.45）	—	—	1（0.52）	2（0.12）
末梢性感覚運動ニューロパチー	—	6（1.76）	1（0.45）	3（1.25）	8（2.40）	1（0.52）	19（1.15）
認知障害	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
末梢神経麻痺	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
下肢静止不能症候群	1（0.30）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	3（0.18）
自律神経ニューロパチー	—	—	—	3（1.25）	—	1（0.52）	4（0.24）
単ニューロパチー	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
味覚障害	7（2.11）	14（4.12）	—	4（1.67）	—	—	25（1.51）
精神障害	51（15.41）	54（15.88）	18（8.14）	5（2.08）	2（0.60）	—	130（7.84）
異常な夢	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
激越	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
不安	6（1.81）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	8（0.48）
錯乱状態	5（1.51）	4（1.18）	—	—	—	—	9（0.54）
譫妄	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
抑うつ気分	2（0.60）	3（0.88）	—	—	—	—	5（0.30）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
うつ病	10（3.02）	11（3.24）	—	—	—	—	21（1.27）
失見当識	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
幻覚	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
不眠症	29（8.76）	35（10.29）	14（6.33）	4（1.67）	1（0.30）	—	83（5.01）
易刺激性	2（0.60）	—	1（0.45）	—	—	—	3（0.18）
気分変化	—	4（1.18）	—	—	—	—	4（0.24）
神経症	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
落ち着きのなさ	1（0.30）	3（0.88）	—	—	—	—	4（0.24）
睡眠障害	2（0.60）	2（0.59）	1（0.45）	—	—	—	5（0.30）
精神状態変化	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
精神障害	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
腎および尿路障害	21（6.34）	16（4.71）	6（2.71）	3（1.25）	1（0.30）	1（0.52）	48（2.90）
高窒素血症	—	3（0.88）	1（0.45）	—	—	—	4（0.24）
排尿困難	5（1.51）	1（0.29）	—	—	—	—	6（0.36）
血尿	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
排尿異常	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.52）	2（0.12）
尿意切迫	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
乏尿	1（0.30）	—	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
頻尿	3（0.91）	1（0.29）	—	—	—	—	4（0.24）
腎不全	4（1.21）	—	1（0.45）	—	—	—	5（0.30）
腎血腫	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
排尿躊躇	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
尿失禁	1（0.30）	—	—	—	1（0.30）	—	2（0.12）
尿閉	4（1.21）	1（0.29）	—	—	—	—	5（0.30）
腎機能障害	2（0.60）	8（2.35）	4（1.81）	2（0.83）	—	—	16（0.97）
急性腎障害	3（0.91）	3（0.88）	—	—	—	—	6（0.36）
腎被膜下血腫	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
生殖系および乳房障害	4（1.21）	3（0.88）	4（1.81）	—	—	1（0.52）	12（0.72）
無月経	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
乳房嚢胞	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
精巣障害	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
精巣痛	3（0.91）	1（0.29）	2（0.90）	—	—	—	6（0.36）
女性外陰部潰瘍	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
勃起不全	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	—	2（0.12）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70（21.15）	38（11.18）	16（7.24）	27（11.25）	13（3.90）	10（5.18）	174（10.49）
急性肺水腫	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
急性呼吸窮迫症候群	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
急性呼吸不全	—	—	—	—	2（0.60）	—	2（0.12）
誤嚥	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
喘息	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
気管支閉塞	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
慢性気管支炎	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
気管支痙攣	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
咳嗽	15（4.53）	6（1.76）	2（0.90）	9（3.75）	6（1.80）	1（0.52）	39（2.35）
発声障害	1（0.30）	—	1（0.45）	—	—	—	2（0.12）
呼吸困難	35（10.57）	21（6.18）	8（3.62）	5（2.08）	—	3（1.55）	72（4.34）
労作性呼吸困難	8（2.42）	—	—	2（0.83）	—	—	10（0.60）
鼻出血	11（3.32）	6（1.76）	1（0.45）	1（0.42）	2（0.60）	1（0.52）	22（1.33）
しゃっくり	—	—	1（0.45）	1（0.42）	—	—	2（0.12）
過換気	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
低酸素症	1（0.30）	2（0.59）	—	—	—	—	3（0.18）
間質性肺疾患	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
鼻閉	3（0.91）	—	—	—	—	2（1.04）	5（0.30）
起坐呼吸	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
胸水	1（0.30）	1（0.29）	—	—	—	—	2（0.12）
肺臓炎	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.52）	2（0.12）
湿性咳嗽	3（0.91）	1（0.29）	—	2（0.83）	—	1（0.52）	7（0.42）
肺塞栓症	—	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	2（0.12）
肺線維症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
肺高血圧症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
肺水腫	4（1.21）	2（0.59）	—	1（0.42）	1（0.30）	—	8（0.48）
呼吸不全	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
鼻漏	—	—	—	—	1（0.30）	2（1.04）	3（0.18）
副鼻腔痛	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						合計
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	
咽喉絞扼感	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.52）	2（0.12）
喘鳴	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
胸水症	—	—	—	1（0.42）	—	1（0.52）	2（0.12）
気道うっ血	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
高酸素症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
咽頭の炎症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
口腔咽頭痛	9（2.72）	2（0.59）	1（0.45）	6（2.50）	2（0.60）	—	20（1.21）
皮膚および皮下組織障害	94（28.40）	77（22.65）	27（12.22）	26（10.83）	12（3.60）	22（11.40）	258（15.56）
急性熱性好中球性皮膚症	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
脱毛症	4（1.21）	8（2.35）	—	10（4.17）	1（0.30）	2（1.04）	25（1.51）
全頭脱毛症	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
褥瘡性潰瘍	—	—	—	—	1（0.30）	1（0.52）	2（0.12）
皮膚炎	2（0.60）	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	4（0.24）
ざ瘡様皮膚炎	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
アレルギー性皮膚炎	1（0.30）	2（0.59）	3（1.36）	3（1.25）	—	—	9（0.54）
全身性剥脱性皮膚炎	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
薬疹	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
皮膚乾燥	5（1.51）	9（2.65）	2（0.90）	—	—	3（1.55）	19（1.15）
斑状出血	3（0.91）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	—	6（0.36）
湿疹	5（1.51）	2（0.59）	—	—	—	—	7（0.42）
紅斑	6（1.81）	8（2.35）	4（1.81）	—	—	7（3.63）	25（1.51）
多形紅斑	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
毛質異常	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
多汗症	4（1.21）	5（1.47）	—	1（0.42）	—	—	10（0.60）
間擦疹	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
斑	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
汗疹	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
爪変色	—	—	—	1（0.42）	—	2（1.04）	3（0.18）
爪の障害	1（0.30）	2（0.59）	—	1（0.42）	—	1（0.52）	5（0.30）
寝汗	1（0.30）	—	1（0.45）	1（0.42）	—	—	3（0.18）
皮膚疼痛	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
点状出血	3（0.91）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	1（0.52）	7（0.42）
光線過敏性反応	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
そう痒症	11（3.32）	15（4.41）	6（2.71）	6（2.50）	—	—	38（2.29）
乾癬	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
紫斑	3（0.91）	1（0.29）	—	—	—	—	4（0.24）
発疹	51（15.41）	39（11.47）	10（4.52）	6（2.50）	6（1.80）	4（2.07）	116（7.00）
紅斑性皮疹	2（0.60）	1（0.29）	—	—	—	—	3（0.18）
斑状皮疹	3（0.91）	3（0.88）	—	—	—	—	6（0.36）
斑状丘疹状皮疹	—	2（0.59）	1（0.45）	—	—	1（0.52）	4（0.24）
丘疹性皮疹	2（0.60）	1（0.29）	—	1（0.42）	—	—	4（0.24）
そう痒性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
小水疱性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
脂漏性皮膚炎	—	1（0.29）	1（0.45）	—	—	—	2（0.12）
皮膚萎縮	—	—	1（0.45）	—	—	—	1（0.06）
皮膚変色	1（0.30）	—	—	—	—	1（0.52）	2（0.12）
皮膚障害	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
皮膚びらん	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
皮膚色素過剰	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
皮膚刺激	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
皮膚病変	5（1.51）	—	—	—	—	—	5（0.30）
皮膚反応	1（0.30）	—	1（0.45）	—	—	—	2（0.12）
皮膚潰瘍	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
蕁麻疹	7（2.11）	1（0.29）	—	—	1（0.30）	—	9（0.54）
血管炎性皮疹	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
皮膚灼熱感	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
中毒性皮疹	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
アレルギー性そう痒症	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
皮膚出血	—	—	—	—	1（0.30）	—	1（0.06）
剥脱性発疹	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
皮膚腫瘍	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
敏感肌	—	—	—	—	—	1（0.52）	1（0.06）
血管障害	56（16.92）	48（14.12）	21（9.50）	12（5.00）	13（3.90）	8（4.15）	158（9.53）
循環虚脱	—	1（0.29）	—	—	—	1（0.52）	2（0.12）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）						
	M34101-039 試験	MMY3002 試験	MMY3021 試験	LYM3002 試験	MMY3007 試験	AMY3001 試験※	合計
潮紅	1（0.30）	2（0.59）	—	—	1（0.30）	1（0.52）	5（0.30）
血腫	5（1.51）	—	1（0.45）	1（0.42）	—	—	7（0.42）
高血圧	12（3.63）	17（5.00）	4（1.81）	3（1.25）	1（0.30）	1（0.52）	38（2.29）
低血圧	11（3.32）	17（5.00）	5（2.26）	5（2.08）	7（2.10）	4（2.07）	49（2.96）
血液量減少性ショック	—	1（0.29）	—	—	1（0.30）	—	2（0.12）
間欠性跛行	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
起立性低血圧	17（5.14）	5（1.47）	8（3.62）	3（1.25）	3（0.90）	1（0.52）	37（2.23）
蒼白	—	—	—	1（0.42）	—	—	1（0.06）
末梢冷感	—	2（0.59）	—	—	—	—	2（0.12）
静脈炎	6（1.81）	1（0.29）	2（0.90）	—	—	—	9（0.54）
末梢循環不良	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
血栓性静脈炎	2（0.60）	—	—	—	—	—	2（0.12）
血管炎	1（0.30）	—	1（0.45）	1（0.42）	—	—	3（0.18）
血管拡張	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
静脈退色	1（0.30）	—	—	—	—	—	1（0.06）
深部静脈血栓症	—	2（0.59）	—	—	—	1（0.52）	3（0.18）
出血	—	1（0.29）	—	—	—	—	1（0.06）
ほてり	2（0.60）	2（0.59）	—	—	—	—	4（0.24）

MedDRA/J version 23.0

（先発品の効能追加承認時）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜先発品の使用成績調査：副作用発現頻度一覧（多発性骨髄腫患者：静脈内投与）＞

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

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）		
	特定使用成績調査	使用成績調査	合計
感染症および寄生虫症	327 (32.70)	28 (15.05)	355 (29.93)
菌血症	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
気管支炎	21 (2.10)	2 (1.08)	23 (1.94)
気管支肺炎アスペルギルス症	7 (0.70)	—	7 (0.59)
蜂巣炎	2 (0.20)	—	2 (0.17)
結膜炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
膀胱炎	3 (0.30)	—	3 (0.25)
サイトメガロウイルス感染	7 (0.70)	—	7 (0.59)
憩室炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
ヘルペス性状湿疹	1 (0.10)	—	1 (0.08)
毛包炎	4 (0.40)	—	4 (0.34)
真菌性膀胱炎	—	1 (0.54)	1 (0.08)
真菌感染	2 (0.20)	—	2 (0.17)
胃腸炎	3 (0.30)	—	3 (0.25)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
陰部ヘルペス	1 (0.10)	—	1 (0.08)
単純ヘルペス	12 (1.20)	—	12 (1.01)
ヘルペスウイルス感染	6 (0.60)	—	6 (0.51)
带状疱疹	121 (12.10)	10 (5.38)	131 (11.05)
麦粒腫	1 (0.10)	—	1 (0.08)
感染	17 (1.70)	1 (0.54)	18 (1.52)
インフルエンザ	6 (0.60)	—	6 (0.51)
ムコール症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
ムンプス	1 (0.10)	—	1 (0.08)
鼻咽頭炎	18 (1.80)	—	18 (1.52)
口腔カンジダ症	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
中耳炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
爪囲炎	2 (0.20)	—	2 (0.17)
耳下腺炎	2 (0.20)	—	2 (0.17)
歯周炎	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.10)	—	1 (0.08)
咽頭炎	7 (0.70)	2 (1.08)	9 (0.76)
肺炎	50 (5.00)	2 (1.08)	52 (4.38)
サイトメガロウイルス性肺炎	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
ブドウ球菌性肺炎	—	1 (0.54)	1 (0.08)
偽膜性大腸炎	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
肺真菌症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
急性腎盂腎炎	—	1 (0.54)	1 (0.08)
敗血症	23 (2.30)	—	23 (1.94)
敗血症性ショック	4 (0.40)	—	4 (0.34)
副鼻腔炎	2 (0.20)	—	2 (0.17)
皮下組織膿瘍	1 (0.10)	—	1 (0.08)
全身性カンジダ	1 (0.10)	—	1 (0.08)
尿路感染	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
水痘	9 (0.90)	—	9 (0.76)
ウイルス感染	3 (0.30)	—	3 (0.25)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	—	1 (0.54)	1 (0.08)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ブドウ球菌性菌血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
腸球菌性敗血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
細菌性上気道感染	1 (0.10)	—	1 (0.08)
感染性腸炎	2 (0.20)	—	2 (0.17)
サイトメガロウイルス血症	2 (0.20)	—	2 (0.17)
細菌感染	5 (0.50)	1 (0.54)	6 (0.51)
細菌性肺炎	16 (1.60)	1 (0.54)	17 (1.43)
真菌性肺炎	—	1 (0.54)	1 (0.08)
レンサ球菌感染	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肛門感染	1 (0.10)	—	1 (0.08)
細菌性気管支炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
細菌性結膜炎	—	1 (0.54)	1 (0.08)
化膿	1 (0.10)	—	1 (0.08)
播種性帯状疱疹	3 (0.30)	—	3 (0.25)
細菌性腸炎	3 (0.30)	—	3 (0.25)
ヘルペス性咽頭炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
口腔ヘルペス	11 (1.10)	1 (0.54)	12 (1.01)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
アスペルギルス感染	—	1 (0.54)	1 (0.08)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
形質細胞性骨髄腫	—	1 (0.54)	1 (0.08)
腫瘍熱	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血液およびリンパ系障害	236 (23.60)	6 (3.23)	242 (20.40)
無顆粒球症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
貧血	153 (15.30)	1 (0.54)	154 (12.98)
播種性血管内凝固	2 (0.20)	—	2 (0.17)
発熱性好中球減少症	14 (1.40)	3 (1.61)	17 (1.43)
顆粒球減少症	2 (0.20)	—	2 (0.17)
白血球減少症	21 (2.10)	—	21 (1.77)
リンパ球減少症	4 (0.40)	—	4 (0.34)
好中球減少症	18 (1.80)	1 (0.54)	19 (1.60)
汎血球減少症	5 (0.50)	—	5 (0.42)
血小板減少症	55 (5.50)	1 (0.54)	56 (4.72)
血栓性微小血管症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
貪食細胞性組織球症	—	1 (0.54)	1 (0.08)
出血性素因	1 (0.10)	—	1 (0.08)
骨髄機能不全	5 (0.50)	—	5 (0.42)
血球減少症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
免疫系障害	2 (0.20)	—	2 (0.17)
移植片対宿主病	1 (0.10)	—	1 (0.08)
低γグロブリン血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
内分泌障害	3 (0.30)	—	3 (0.25)
抗利尿ホルモン不適合分泌	3 (0.30)	—	3 (0.25)
代謝および栄養障害	231 (23.10)	13 (6.99)	244 (20.57)
脱水	6 (0.60)	—	6 (0.51)
電解質失調	5 (0.50)	—	5 (0.42)
体液貯留	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
耐糖能障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
痛風	1 (0.10)	—	1 (0.08)
高アンモニア血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
高カルシウム血症	7 (0.70)	—	7 (0.59)
高クロール血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
高コレステロール血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
高血糖	11 (1.10)	2 (1.08)	13 (1.10)
高カリウム血症	17 (1.70)	3 (1.61)	20 (1.69)
高ナトリウム血症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
高尿酸血症	10 (1.00)	—	10 (0.84)
低アルブミン血症	13 (1.30)	—	13 (1.10)
低カルシウム血症	15 (1.50)	1 (0.54)	16 (1.35)
低クロール血症	4 (0.40)	—	4 (0.34)
低血糖	3 (0.30)	—	3 (0.25)
低カリウム血症	29 (2.90)	—	29 (2.45)
低ナトリウム血症	32 (3.20)	—	32 (2.70)
低蛋白血症	9 (0.90)	—	9 (0.76)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

代謝性アシドーシス	1 (0.10)	—	1 (0.08)
腫瘍崩壊症候群	58 (5.80)	2 (1.08)	60 (5.06)
高アルカリホスファターゼ血症	8 (0.80)	—	8 (0.67)
食欲減退	74 (7.40)	4 (2.15)	78 (6.58)
高脂血症	2 (0.20)	—	2 (0.17)
高アミラーゼ血症	7 (0.70)	—	7 (0.59)
精神障害	41 (4.10)	2 (1.08)	43 (3.63)
激越	—	1 (0.54)	1 (0.08)
不安	1 (0.10)	—	1 (0.08)
錯乱状態	1 (0.10)	—	1 (0.08)
譫妄	6 (0.60)	—	6 (0.51)
抑うつ気分	1 (0.10)	—	1 (0.08)
うつ病	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
失見当識	1 (0.10)	—	1 (0.08)
幻覚	1 (0.10)	—	1 (0.08)
初期不眠症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
不眠症	21 (2.10)	—	21 (1.77)
易刺激性	1 (0.10)	—	1 (0.08)
落ち着きのなさ	2 (0.20)	—	2 (0.17)
抑うつ症状	2 (0.20)	—	2 (0.17)
コミュニケーション障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
神経系障害	401 (40.10)	18 (9.68)	419 (35.33)
味覚消失	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
意識変容状態	3 (0.30)	—	3 (0.25)
灼熱感	4 (0.40)	—	4 (0.34)
手根管症候群	1 (0.10)	—	1 (0.08)
脳梗塞	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
脳血管障害	—	1 (0.54)	1 (0.08)
意識レベルの低下	2 (0.20)	—	2 (0.17)
浮動性めまい	14 (1.40)	1 (0.54)	15 (1.26)
体位性めまい	1 (0.10)	—	1 (0.08)
味覚異常	17 (1.70)	1 (0.54)	18 (1.52)
顔面麻痺	1 (0.10)	—	1 (0.08)
頭痛	21 (2.10)	1 (0.54)	22 (1.85)
感覚鈍麻	192 (19.20)	5 (2.69)	197 (16.61)
味覚減退	1 (0.10)	—	1 (0.08)
白質脳症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
意識消失	3 (0.30)	—	3 (0.25)
神経痛	12 (1.20)	—	12 (1.01)
末梢性ニューロパチー	155 (15.50)	9 (4.84)	164 (13.83)
錯感覚	3 (0.30)	—	3 (0.25)
対麻痺	2 (0.20)	—	2 (0.17)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.10)	—	1 (0.08)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (0.90)	3 (1.61)	12 (1.01)
多発ニューロパチー	4 (0.40)	1 (0.54)	5 (0.42)
ヘルペス後神経痛	6 (0.60)	—	6 (0.51)
坐骨神経痛	2 (0.20)	—	2 (0.17)
痙攣発作	—	1 (0.54)	1 (0.08)
感覚障害	2 (0.20)	—	2 (0.17)
失神	3 (0.30)	—	3 (0.25)
振戦	2 (0.20)	—	2 (0.17)
眼障害	12 (1.20)	—	12 (1.01)
眼の異常感	2 (0.20)	—	2 (0.17)
アレルギー性結膜炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
上強膜炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
眼脂	1 (0.10)	—	1 (0.08)
眼瞼浮腫	2 (0.20)	—	2 (0.17)
羞明	1 (0.10)	—	1 (0.08)
霧視	1 (0.10)	—	1 (0.08)
視力低下	1 (0.10)	—	1 (0.08)
硝子体浮遊物	1 (0.10)	—	1 (0.08)
潰瘍性角膜炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
耳および迷路障害	2 (0.20)	—	2 (0.17)
回転性めまい	1 (0.10)	—	1 (0.08)
内耳障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
心臓障害	37 (3.70)	3 (1.61)	40 (3.37)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

狭心症	2 (0.20)	—	2 (0.17)
不整脈	2 (0.20)	1 (0.54)	3 (0.25)
心房細動	2 (0.20)	—	2 (0.17)
心房頻脈	1 (0.10)	—	1 (0.08)
徐脈	1 (0.10)	—	1 (0.08)
脚ブロック	1 (0.10)	—	1 (0.08)
心アミロイドーシス	—	1 (0.54)	1 (0.08)
心不全	12 (1.20)	2 (1.08)	14 (1.18)
急性心不全	2 (0.20)	—	2 (0.17)
うっ血性心不全	5 (0.50)	—	5 (0.42)
心拡大	1 (0.10)	—	1 (0.08)
心筋梗塞	1 (0.10)	—	1 (0.08)
動悸	1 (0.10)	—	1 (0.08)
心嚢液貯留	2 (0.20)	—	2 (0.17)
上室性期外収縮	1 (0.10)	—	1 (0.08)
頻脈	1 (0.10)	—	1 (0.08)
トルサー ド ポアント	1 (0.10)	—	1 (0.08)
心室性期外収縮	3 (0.30)	—	3 (0.25)
心室性頻脈	1 (0.10)	—	1 (0.08)
左房拡大	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血管障害	75 (7.50)	1 (0.54)	76 (6.41)
大動脈解離	—	1 (0.54)	1 (0.08)
毛細血管漏出症候群	1 (0.10)	—	1 (0.08)
本態性高血圧症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血腫	1 (0.10)	—	1 (0.08)
高血圧	17 (1.70)	—	17 (1.43)
低血圧	29 (2.90)	—	29 (2.45)
起立性低血圧	20 (2.00)	—	20 (1.69)
末梢冷感	1 (0.10)	—	1 (0.08)
ショック	1 (0.10)	—	1 (0.08)
深部静脈血栓症	2 (0.20)	—	2 (0.17)
ほてり	2 (0.20)	—	2 (0.17)
末梢動脈血栓症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	120 (12.00)	5 (2.69)	125 (10.54)
急性呼吸不全	1 (0.10)	—	1 (0.08)
喘息	7 (0.70)	—	7 (0.59)
無気肺	2 (0.20)	—	2 (0.17)
咳嗽	10 (1.00)	—	10 (0.84)
発声障害	5 (0.50)	—	5 (0.42)
呼吸困難	4 (0.40)	—	4 (0.34)
労作性呼吸困難	2 (0.20)	—	2 (0.17)
鼻出血	6 (0.60)	—	6 (0.51)
しゃっくり	8 (0.80)	—	8 (0.67)
低酸素症	5 (0.50)	—	5 (0.42)
間質性肺疾患	24 (2.40)	2 (1.08)	26 (2.19)
肺障害	6 (0.60)	—	6 (0.51)
非心原性肺水腫	2 (0.20)	—	2 (0.17)
胸水	12 (1.20)	1 (0.54)	13 (1.10)
胸膜肥厚	1 (0.10)	—	1 (0.08)
誤嚥性肺炎	5 (0.50)	1 (0.54)	6 (0.51)
肺うっ血	2 (0.20)	—	2 (0.17)
肺塞栓症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肺出血	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肺梗塞	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肺水腫	1 (0.10)	—	1 (0.08)
ラ音	1 (0.10)	—	1 (0.08)
呼吸不全	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
鼻漏	1 (0.10)	—	1 (0.08)
喀痰増加	1 (0.10)	—	1 (0.08)
喘鳴	1 (0.10)	—	1 (0.08)
あくび	1 (0.10)	—	1 (0.08)
上気道の炎症	21 (2.10)	—	21 (1.77)
口腔咽頭不快感	2 (0.20)	—	2 (0.17)
口腔咽頭痛	4 (0.40)	—	4 (0.34)
胃腸障害	416 (41.60)	25 (13.44)	441 (37.18)
腹部不快感	15 (1.50)	—	15 (1.26)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

腹部膨満	23 (2.30)	—	23 (1.94)
腹痛	9 (0.90)	—	9 (0.76)
下腹部痛	2 (0.20)	—	2 (0.17)
上腹部痛	13 (1.30)	1 (0.54)	14 (1.18)
肛門直腸障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
アフタ性潰瘍	—	1 (0.54)	1 (0.08)
腹水	2 (0.20)	—	2 (0.17)
慢性胃炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
虚血性大腸炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
便秘	176 (17.60)	7 (3.76)	183 (15.43)
下痢	173 (17.30)	8 (4.30)	181 (15.26)
腸憩室	1 (0.10)	—	1 (0.08)
口内乾燥	1 (0.10)	—	1 (0.08)
十二指腸潰瘍	1 (0.10)	—	1 (0.08)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.10)	—	1 (0.08)
消化不良	4 (0.40)	—	4 (0.34)
腸炎	2 (0.20)	—	2 (0.17)
変色便	1 (0.10)	—	1 (0.08)
胃出血	1 (0.10)	—	1 (0.08)
胃潰瘍	—	2 (1.08)	2 (0.17)
胃炎	4 (0.40)	—	4 (0.34)
出血性胃炎	3 (0.30)	—	3 (0.25)
胃食道逆流性疾患	1 (0.10)	—	1 (0.08)
胃腸出血	7 (0.70)	—	7 (0.59)
歯肉出血	1 (0.10)	—	1 (0.08)
歯肉腫脹	1 (0.10)	—	1 (0.08)
痔核	1 (0.10)	—	1 (0.08)
イレウス	10 (1.00)	—	10 (0.84)
麻痺性イレウス	11 (1.10)	1 (0.54)	12 (1.01)
腸閉塞	5 (0.50)	—	5 (0.42)
大腸潰瘍	1 (0.10)	—	1 (0.08)
メレナ	2 (0.20)	—	2 (0.17)
口腔内出血	1 (0.10)	—	1 (0.08)
悪心	109 (10.90)	7 (3.76)	116 (9.78)
膵炎	2 (0.20)	1 (0.54)	3 (0.25)
急性膵炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
耳下腺腫大	1 (0.10)	—	1 (0.08)
口内炎	18 (1.80)	—	18 (1.52)
腸の軸捻転	1 (0.10)	—	1 (0.08)
嘔吐	49 (4.90)	2 (1.08)	51 (4.30)
亜イレウス	3 (0.30)	—	3 (0.25)
心窩部不快感	2 (0.20)	—	2 (0.17)
痔出血	1 (0.10)	—	1 (0.08)
口の感覚鈍麻	3 (0.30)	—	3 (0.25)
腹部ヘルニア	1 (0.10)	—	1 (0.08)
胃粘膜病変	2 (0.20)	—	2 (0.17)
肛門失禁	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肝胆道系障害	70 (7.00)	5 (2.69)	75 (6.32)
慢性胆嚢炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肝機能異常	47 (4.70)	1 (0.54)	48 (4.05)
肝炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
黄疸	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肝障害	20 (2.00)	4 (2.15)	24 (2.02)
皮膚および皮下組織障害	150 (15.00)	13 (6.99)	163 (13.74)
薬疹	2 (0.20)	1 (0.54)	3 (0.25)
皮膚乾燥	2 (0.20)	—	2 (0.17)
湿疹	5 (0.50)	—	5 (0.42)
紅斑	16 (1.60)	1 (0.54)	17 (1.43)
多形紅斑	5 (0.50)	—	5 (0.42)
結節性紅斑	1 (0.10)	—	1 (0.08)
皮膚肉芽腫	1 (0.10)	—	1 (0.08)
皮下出血	2 (0.20)	—	2 (0.17)
寝汗	1 (0.10)	—	1 (0.08)
点状出血	2 (0.20)	—	2 (0.17)
痒疹	1 (0.10)	—	1 (0.08)
そう痒症	4 (0.40)	—	4 (0.34)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

紫斑	5 (0.50)	—	5 (0.42)
発疹	90 (9.00)	8 (4.30)	98 (8.26)
紅斑性皮疹	9 (0.90)	—	9 (0.76)
全身性皮疹	1 (0.10)	—	1 (0.08)
丘疹性皮疹	8 (0.80)	—	8 (0.67)
そう痒性皮疹	—	1 (0.54)	1 (0.08)
皮膚剥脱	3 (0.30)	—	3 (0.25)
蕁麻疹	6 (0.60)	—	6 (0.51)
全身紅斑	1 (0.10)	—	1 (0.08)
皮膚硬結	1 (0.10)	—	1 (0.08)
中毒性皮疹	3 (0.30)	2 (1.08)	5 (0.42)
筋骨格系および結合組織障害	45 (4.50)	—	45 (3.79)
関節痛	2 (0.20)	—	2 (0.17)
背部痛	12 (1.20)	—	12 (1.01)
骨痛	1 (0.10)	—	1 (0.08)
筋肉内出血	1 (0.10)	—	1 (0.08)
筋力低下	7 (0.70)	—	7 (0.59)
筋骨格痛	1 (0.10)	—	1 (0.08)
筋肉痛	2 (0.20)	—	2 (0.17)
四肢痛	18 (1.80)	—	18 (1.52)
筋骨格系胸痛	1 (0.10)	—	1 (0.08)
筋骨格硬直	1 (0.10)	—	1 (0.08)
腎および尿路障害	47 (4.70)	4 (2.15)	51 (4.30)
出血性膀胱炎	1 (0.10)	1 (0.54)	2 (0.17)
排尿困難	4 (0.40)	—	4 (0.34)
血尿	1 (0.10)	—	1 (0.08)
水腎症	1 (0.10)	—	1 (0.08)
排尿異常	1 (0.10)	—	1 (0.08)
神経因性膀胱	5 (0.50)	—	5 (0.42)
蛋白尿	2 (0.20)	—	2 (0.17)
腎障害	7 (0.70)	2 (1.08)	9 (0.76)
腎不全	2 (0.20)	—	2 (0.17)
尿失禁	1 (0.10)	—	1 (0.08)
尿閉	7 (0.70)	—	7 (0.59)
膀胱障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
腎機能障害	14 (1.40)	1 (0.54)	15 (1.26)
急性腎障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
生殖系および乳房障害	1 (0.10)	—	1 (0.08)
陰囊潰瘍	1 (0.10)	—	1 (0.08)
一般・全身障害および投与部位の状態	371 (37.10)	18 (9.68)	389 (32.80)
無力症	3 (0.30)	—	3 (0.25)
胸部不快感	3 (0.30)	—	3 (0.25)
胸痛	3 (0.30)	—	3 (0.25)
死亡	1 (0.10)	—	1 (0.08)
顔面浮腫	2 (0.20)	—	2 (0.17)
疲労	9 (0.90)	—	9 (0.76)
歩行障害	2 (0.20)	—	2 (0.17)
全身性浮腫	1 (0.10)	—	1 (0.08)
低体温	1 (0.10)	—	1 (0.08)
注射部位皮膚炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
注射部位紅斑	1 (0.10)	—	1 (0.08)
注射部位疼痛	1 (0.10)	—	1 (0.08)
注射部位静脈炎	2 (0.20)	1 (0.54)	3 (0.25)
倦怠感	67 (6.70)	2 (1.08)	69 (5.82)
浮腫	27 (2.70)	4 (2.15)	31 (2.61)
末梢性浮腫	18 (1.80)	—	18 (1.52)
疼痛	4 (0.40)	—	4 (0.34)
発熱	285 (28.50)	14 (7.53)	299 (25.21)
疾患進行	4 (0.40)	—	4 (0.34)
注射部位血管炎	1 (0.10)	—	1 (0.08)
臨床検査	771 (77.10)	24 (12.90)	795 (67.03)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	90 (9.00)	—	90 (7.59)
アミラーゼ増加	38 (3.80)	1 (0.54)	39 (3.29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	79 (7.90)	—	79 (6.66)
血中アルブミン減少	17 (1.70)	—	17 (1.43)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

血中アルブミン増加	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中ビリルビン増加	11 (1.10)	—	11 (0.93)
血中カルシウム減少	6 (0.60)	—	6 (0.51)
血中カルシウム増加	4 (0.40)	—	4 (0.34)
血中クロール減少	5 (0.50)	—	5 (0.42)
血中クロール増加	3 (0.30)	—	3 (0.25)
血中コレステロール増加	4 (0.40)	—	4 (0.34)
血中クレアチニン減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中クレアチニン増加	37 (3.70)	1 (0.54)	38 (3.20)
血中ブドウ糖減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中ブドウ糖増加	15 (1.50)	—	15 (1.26)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中乳酸脱水素酵素増加	139 (13.90)	—	139 (11.72)
血中カリウム減少	5 (0.50)	—	5 (0.42)
血中カリウム増加	14 (1.40)	—	14 (1.18)
血圧低下	1 (0.10)	—	1 (0.08)
拡張期血圧上昇	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血圧上昇	9 (0.90)	—	9 (0.76)
血中ナトリウム減少	16 (1.60)	—	16 (1.35)
血中尿素減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中尿素増加	64 (6.40)	—	64 (5.40)
血中尿酸減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中尿酸増加	22 (2.20)	—	22 (1.85)
C-反応性蛋白増加	126 (12.60)	3 (1.61)	129 (10.88)
凝固時間延長	1 (0.10)	—	1 (0.08)
白血球百分率異常	1 (0.10)	—	1 (0.08)
心電図QT延長	1 (0.10)	—	1 (0.08)
好酸球数増加	3 (0.30)	—	3 (0.25)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.60)	—	6 (0.51)
耐糖能低下	1 (0.10)	—	1 (0.08)
尿中ブドウ糖	2 (0.20)	—	2 (0.17)
尿中ブドウ糖陽性	7 (0.70)	—	7 (0.59)
ヘモグロビン減少	60 (6.00)	—	60 (5.06)
リパーゼ増加	—	1 (0.54)	1 (0.08)
リンパ球数減少	102 (10.20)	—	102 (8.60)
単球数減少	2 (0.20)	—	2 (0.17)
単球数増加	2 (0.20)	—	2 (0.17)
好中球数減少	156 (15.60)	6 (3.23)	162 (13.66)
好中球数増加	3 (0.30)	—	3 (0.25)
酸素飽和度低下	4 (0.40)	—	4 (0.34)
血小板数減少	624 (62.40)	11 (5.91)	635 (53.54)
総蛋白減少	33 (3.30)	—	33 (2.78)
総蛋白増加	2 (0.20)	—	2 (0.17)
赤血球数減少	4 (0.40)	—	4 (0.34)
体重増加	7 (0.70)	—	7 (0.59)
白血球数減少	300 (30.00)	10 (5.38)	310 (26.14)
白血球数増加	28 (2.80)	—	28 (2.36)
血中リン減少	4 (0.40)	—	4 (0.34)
血中ビリルビン減少	2 (0.20)	—	2 (0.17)
血中リン増加	1 (0.10)	—	1 (0.08)
後骨髄球数増加	1 (0.10)	—	1 (0.08)
骨髄球数増加	3 (0.30)	—	3 (0.25)
好塩基球百分率減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
好酸球百分率減少	2 (0.20)	—	2 (0.17)
好酸球百分率増加	3 (0.30)	—	3 (0.25)
好中球百分率減少	1 (0.10)	—	1 (0.08)
好中球百分率増加	2 (0.20)	—	2 (0.17)
単球百分率増加	5 (0.50)	—	5 (0.42)
リンパ球百分率減少	4 (0.40)	—	4 (0.34)
尿中蛋白陽性	7 (0.70)	—	7 (0.59)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.10)	—	1 (0.08)
血中アルカリホスファターゼ増加	87 (8.70)	—	87 (7.34)
尿量減少	2 (0.20)	—	2 (0.17)
肝酵素上昇	2 (0.20)	1 (0.54)	3 (0.25)
細胞マーカー増加	4 (0.40)	—	4 (0.34)
サーファクタントプロテイン増加	8 (0.80)	—	8 (0.67)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アスペルギルス検査陽性	1 (0.10)	—	1 (0.08)
肝機能検査値上昇	—	1 (0.54)	1 (0.08)
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.60)	—	6 (0.51)
節足動物刺傷	1 (0.10)	—	1 (0.08)
鎖骨骨折	1 (0.10)	—	1 (0.08)
圧迫骨折	1 (0.10)	—	1 (0.08)
脊椎圧迫骨折	2 (0.20)	—	2 (0.17)
口唇損傷	1 (0.10)	—	1 (0.08)

MedDRA/J version19.1

(先発品の再審査終了時)

＜先発品の使用成績調査：副作用発現頻度一覧（多発性骨髄腫患者：皮下投与）＞

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	124
副作用等発現症例数	88
副作用等発現症例率（％）	70.97

副作用等の種類	副作用等発現症例率（％）
感染症および寄生虫症	10 (8.06)
憩室炎	1 (0.81)
带状疱疹	4 (3.23)
感染	1 (0.81)
上咽頭炎	1 (0.81)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.81)
敗血症	1 (0.81)
細菌性肺炎	1 (0.81)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.81)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.81)
血液およびリンパ系障害	6 (4.84)
貧血	3 (2.42)
好中球減少症	1 (0.81)
血小板減少症	2 (1.61)
代謝および栄養障害	6 (4.84)
高カリウム血症	2 (1.61)
低アルブミン血症	1 (0.81)
低カルシウム血症	1 (0.81)
低ナトリウム血症	1 (0.81)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.81)
食欲減退	1 (0.81)
精神障害	4 (3.23)
激越	1 (0.81)
うつ病	1 (0.81)
不眠症	2 (1.61)
神経系障害	9 (7.26)
意識レベルの低下	1 (0.81)
浮動性めまい	1 (0.81)
体位性めまい	1 (0.81)
頭痛	1 (0.81)
末梢性ニューロパチー	2 (1.61)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.81)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.42)
失神	1 (0.81)
眼障害	1 (0.81)
羞明	1 (0.81)
耳および迷路障害	1 (0.81)
感音性難聴	1 (0.81)
心臓障害	3 (2.42)
心房細動	1 (0.81)
心不全	1 (0.81)
心拡大	1 (0.81)
血管障害	1 (0.81)
起立性低血圧	1 (0.81)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.03)
しゃっくり	3 (2.42)
低酸素症	1 (0.81)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

MedDRA/J version21.1

(先発品の再審査終了時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候、症状

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

解説：海外において、過量投与により急性の症候性低血圧及び血小板減少症の急激な発症が報告されている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。

14.1.2 皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。

注射液の調製法

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、直ちに石鹸でよく洗うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

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 ボルテゾミブ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 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約 2～3 倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた。イヌの試験において、致死用量では QTc 間隔の軽度な延長が認められた⁸⁴⁾。

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⁸⁵⁾。

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 3.125 µg/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した⁸⁶⁾。

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⁷⁸⁾、⁸⁵⁾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⁸⁶⁾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」の項を参照

(2)安全性薬理試験⁸⁴⁾

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ならびにQTc間隔の延長及びECG波形やリズムの変化が認められ、死に至った（n=2）。
カニクイザル 雄雌 各1	i.v.	1日目 0.2mg/kg 32日目 0.3mg/kg	影響なし
カニクイザル 雄 1	i.v.	0.1、0.2、0.25、 0.3mg/kg	0.2mg/kg：血圧低下、心拍数増加 0.25,0.3mg/kg：心拍数増加、血圧低下が認められ死に至った。
麻酔下カニクイザル 雄雌 各1	i.v.	0.03、0.3、 0.5mg/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⁸⁷⁾

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⁸⁵⁾

- 1) SD ラットに 0.1、0.2 及び 0.25mg/kg/回を週 2 回、2 週間静脈内投与した。

ボルテゾミブに関連する死亡及び一般状態の変化はみられなかったが、病理組織学的所見で、全投与群において尿細管上皮の巨大核、尿細管上皮の再生、尿細管拡張、鉍質沈着及び細胞浸潤がみられたため、無毒性量は求められなかった。腎臓の所見は回復傾向が認められた。最大耐量 (MTD) は 0.25mg/kg/回 (1.5mg/m²/回) とされた。

- 2) SD ラットに 0.05、0.1 及び 0.2→0.15mg/kg/回を 1 サイクル 3 週間 (週 2 回、2 週間静脈内投与後、1 週間休薬) として 9 サイクル (26 週間) 投与した。

0.2→0.15mg/kg/回投与群で精巣・精上皮の変性・萎縮、0.05mg/kg/回以上の投与群で卵巣に黄体の単細胞壊死が認められた。0.2→0.15mg/kg/回投与群の雄雌にボルテゾミブに関連した死亡又は切迫屠殺がみられた。認められたすべての所見は休薬により回復傾向が認められた。全投与群において、臨床検査及び病理組織学検査において影響が認められたことから、無毒性量は求められなかった。最大耐量 (MTD) は 0.1mg/kg/回 (0.6mg/m²/回) とされた。

- 3) カニクイザルに 0.045、0.067 及び 0.1mg/kg/回を週 2 回、4 週間静脈内投与した。

0.067mg/kg/回投与群でリンパ球減少がみられたことから、無毒性量は 0.045mg/kg/日 (0.54mg/m²/回) とされ、また、0.1mg/kg/回投与群でボルテゾミブに関連した切迫屠殺がみられたことから、最大耐量 (MTD) は 0.067mg/kg/回 (0.8mg/m²/回) とされた。消化管、リンパ系、末梢神経系及び腎臓に変化がみられたが、休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。

- 4) カニクイザルに 0.05、0.075 及び 0.1mg/kg/回を 1 サイクル 3 週間 (週 2 回、2 週間静脈内投与後、1 週間休薬) として 13 サイクル (38 週間) 投与した。

全投与群において、臨床検査、免疫学的検査、剖検、病理組織学的検査、器官重量及び骨髄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)、骨髄 (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⁸⁶⁾

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、 $3.125 \mu\text{g/mL}$ （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⁷⁸⁾

1) ラットにおける胚・胎児発生毒性試験

交尾成立した雌 SD ラットの妊娠 6～17 日に 0.025、0.05 及び 0.075mg/kg/日を連日静脈内投与した。

ボルテゾミブに関連した死亡及び剖検所見の変化は認められなかったが、0.075mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児において影響は認められなかった。

無毒性量は、母体の一般毒性に対しては 0.05mg/kg/日、生殖能及び胎児に対しては 0.075mg/kg/日であった。

2) ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験

交尾成立した雌 NZW ウサギの妊娠 7～19 日に 0.01、0.025 及び 0.05mg/kg/日を連日静脈内投与した。

0.05mg/kg/日で死亡例、流産、母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少ならびに剖検で胃の暗色巣及び幽門部壁の肥厚が認められた。胎児検査においては吸収胚数の増加とそれに伴う生存胎児数の減少及び胎児体重の低値が認められた。

無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能ならびに胎児に対して 0.025mg/kg/日であった。

(6)局所刺激性試験⁸⁸⁾

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/m^2) 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/m^2) を異なる 2 種類の濃度（1.0 又は 3.5mg/mL ）でそれぞれ単回皮下投与し、投与 1 及び 3 日後に剖検を実施した。試験期間中に死亡はなく、ボルテゾミブに関連する一般状態及び体重（増加量）の変化も認められなかった。少数例でボルテゾミブ及び溶媒の注射部位に、注射手技に関連した軽度から高度な皮下出血がみられた。 1.0mg/mL の濃度の投与を受けた 1 例の剖検時に（投与 3 日後）注射部位に浮腫が認められ、ボルテゾミブに関連すると考えられた。

病理組織学的検査では、1.0 又は 3.5mg/mL の濃度の投与を受けた 12 例中 8 例でボルテゾミブに関連した注射部位反応はみられなかったが、12 例中 4 例で、軽微な炎症反応が観察された。

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁸⁹⁾

Hartley モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応（ASA）及び受動的皮膚アナフィラキシー反応（PCA）は陰性であった。

2) 免疫毒性試験⁹⁰⁾

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 ($1.8\text{mg/m}^2/\text{回}$) 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

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項を参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「XIII.2.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、ドキシソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド水和物、サリドマイド、リツキシマブ、ベンダムスチン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2003 年 5 月 13 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

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・変更年月日：2019年4月10日

追加・変更内容：

効能又は効果	用法及び用量
○ 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/m²（体表面積）を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 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> <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。</u>

（_____：追加部分）

追加・変更年月日：2019年12月4日

追加・変更内容：

効能又は効果	用法及び用量
○ 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	1. 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/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。</u> <u>A法：</u> <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> <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> 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 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。

（_____：変更部分）

X. 管理的事項に関する項目

追加・変更年月日：2025 年 10 月 29 日

追加・変更内容：

効能又は効果	用法及び用量
○ <u>マントル細胞リンパ腫</u>	<u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3mg/m²（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。</u>

(_____ : 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	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」	4291412D1032	4291412D1032	1287264010101 (3mg 1 バイアル)	622872601

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」	3mg 1 バイアル	04987081784745	14987081189509	24987081189506

14.保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) ボルテゾミブの国内第 I / II 相臨床試験 (JPN-102 試験) (ベルケイド注射用：2011 年 9 月 16 日承認、CTD2.7.6.5)
- 3) San Miguel JF, et al. : N Engl J Med. 2008 ; 359 : 906-917
- 4) Mateos MV, et al. : J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 2259-2266
- 5) San Miguel JF, et al. : J Clin Oncol. 2013 ; 31 : 448-455
- 6) Moreau P, et al. : Lancet Oncol. 2011 ; 12 : 431-440
- 7) ボルテゾミブの海外第Ⅲ相試験 (MMY3021 試験) 中間報告 (ベルケイド注射用：2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) ボルテゾミブの海外第Ⅲ相試験 (MMY3021 試験) 最終報告 (ベルケイド注射用：2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.7.6.2)
- 9) Arnulf B, et al. : Haematologica. 2012 ; 97 : 1925-1928
- 10) ボルテゾミブの国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LYM3002 試験) (ベルケイド注射用：2015 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 11) Robak T, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 372 : 944-953
- 12) 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) (ダラザレックス点滴静注：2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.8/2019 年 8 月 22 日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) DMPB 療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (MMY3007 試験) (ベルケイド注射用：2019 年 8 月 22 日承認、CTD2.7.6.1)
- 14) Mateos MV, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 : 518-528
- 15) Papandreou CN, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 2108-2121
- 16) Aghajanian C, et al. : Clin Cancer Res. 2002 ; 8 : 2505-2511
- 17) Orłowski RZ, et al. : J Clin Oncol. 2002 ; 20 : 4420-4427
- 18) Ogawa Y, et al. : Cancer Sci. 2008 ; 99 : 140-144
- 19) ボルテゾミブの国内第 I / II 相臨床試験 (JPN-101) (ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.7.6.2.7)
- 20) Bladé J, et al. : Br J Haematol. 1998 ; 102 : 1115-1123
- 21) Jagannath S, et al. : Br J Haematol. 2004 ; 127 : 165-172
- 22) Richardson PG, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 348 : 2609-2617
- 23) Richardson PG, et al. : Cancer. 2006 ; 106 : 1316-1319
- 24) Richardson PG, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 352 : 2487-2498
- 25) 社内資料：VELCADE for Injection Company Core Data Sheet
- 26) Durie B G M, et al. : Leukemia. 2006 ; 20 : 1467-1473
Corrigenda/Erratum in: Leukemia. 2007 ; 21 : 1134
- 27) Rajkumar S V, et al. : Blood. 2011 ; 117: 4691-4695
- 28) Berenson JR, et al. : Cancer. 2005 ; 104 : 2141-2148
- 29) Harousseau JL, et al. : J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 4621-4629
- 30) Sonneveld P, et al. : J Clin Oncol. 2012 ; 30 : 2946-2955
- 31) Cavo M, et al. : Lancet. 2010 ; 376 : 2075-2085
- 32) Moreau P, et al. : Haematologica. 2008 ; 93 : 1908-1911
- 33) ボルテゾミブの年齢別の有害事象 (MMY3021 試験、CAN-1004 試験) (ベルケイド注射用：2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.6.2)
- 34) Leal TB, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2011 ; 68 : 1439-1447

- 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) (ベルケイド注射用 : 2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.6.2)
- 36) ベルケイド注射用 3mg : 2018 年 2 月 1 日 再審査報告書
- 37) ベルケイド注射用 3mg : 2019 年 10 月 23 日 再審査報告書
- 38) Chen CI, et al. : J Clin Oncol. 2007 ; 25, 1570-1575
- 39) Cheson BD, et al. : J Clin Oncol. 1999 : 17, 1244
- 40) Treon SP, et al. : Clin Cancer Res. 2007 ; 13 : 3320-3325
- 41) Kimby E, et al. : Clin Lymphoma Myeloma. 2006 ; 6 : 380-383
- 42) Adams J. : Cancer Treat Rev. 2003 ; 29 (Suppl.1) : 3-9
- 43) Hideshima T, et al. : Blood. 2003 ; 101 : 1530-1534
- 44) Hideshima T, et al. : Nat Rev Cancer. 2002 ; 2 : 927-937
- 45) Hideshima T, et al. : J Biol Chem. 2002 ; 277 : 16639-16647
- 46) Palombella V J, et al. : Cell. 1994 ; 78 : 773-785
- 47) Kisselev AF, et al. : Chem Biol. 2001 ; 8 : 739-758
- 48) Mujtaba T, et al. : Discov Med. 2011 ; 12 : 471-480
- 49) 平恵子, 他. : Medical Science Digest. 2010 ; 36 : 730
- 50) Fang J, et al. : Blood. 2012 ; 120 : 858-867
- 51) Poruchynsky MS, et al. : Cell Cycle. 2008 ; 7 : 940-949
- 52) Roodman GD, : J Clin Invest, 2008 ; 118 : 462-464
- 53) Kikuchi J, et al. : Blood, 2010 ; 116 : 406-417
- 54) Liu X, et al. : Cancer Res. 2007 ; 67 : 4981-4988
- 55) ボルテゾミブの酵素活性阻害作用 (in vitro) (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.2.2)
- 56) 血液中 20S プロテアソーム活性阻害作用 (in vivo) (ベルケイド注射用 : 2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.6.2.2)
- 57) ボルテゾミブのプロテアソーム活性阻害作用の可逆性 (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.2.2)
- 58) Hideshima T, et al. : Cancer Res. 2001 ; 61 : 3071-3076
- 59) Deleu S, et al. : Cancer Res. 2009 ; 69 : 5307-5311
- 60) Wang M, et al. : Leukemia 2008 ; 22 : 179-185
- 61) ボルテゾミブのヒト骨髓腫細胞移植マウスに対する作用 (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.2.2)
- 62) LeBlanc R, et al. : Cancer Res. 2002 ; 62 : 4996-5000
- 63) ボルテゾミブの組織内分布 (ラット、単回・反復) (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.3)
- 64) ボルテゾミブのプロテアソーム活性 (妊娠ウサギ) (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.4)
- 65) ボルテゾミブの組織内分布 (肺癌細胞移植マウス) (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.4)
- 66) ボルテゾミブの蛋白結合率の検討 (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.4)
- 67) ボルテゾミブの代謝の検討 (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.5)
- 68) ボルテゾミブ代謝物の活性の検討 (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.2)
- 69) Pekol T, et al. : Drug Metab. Dispos. 2005 ; 33 : 771-777
- 70) Uttamsingh V, et al. : Drug Metab. Dispos. 2005 ; 33 : 1723-1728
- 71) ボルテゾミブのヒト CYP 分子種に対する IC₅₀, 酵素誘導 (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.5)
- 72) ボルテゾミブの胆汁排泄 (ラット) (ベルケイド注射用 : 2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.6)

- 73) ボルテゾミブの尿糞中排泄、胆汁中排泄（ラット）（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.6)
- 74) ボルテゾミブの尿糞中排泄（サル）（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.4.6)
- 75) 腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.5.3)
- 76) LoRusso PM, et al. : Clin Cancer Res. 2012 ; 18 : 2954-2963
- 77) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（ボルテゾミブ：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫）
- 78) ボルテゾミブの生殖発生毒性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.6.6)
- 79) Richardson PG, et al. : Br J Haematol. 2007 ; 137 : 429-435
- 80) Venkatakrishnan K, et al. : Clin Ther. 2009 ; 31 : 2444-2458
- 81) Hellmann A, et al. : Clin Pharmacokinet. 2011 ; 50 : 781-791
- 82) ベルケイド適正使用ガイド（肺障害発現例の情報含む）
- 83) 向井陽美ほか：臨床血液 2011 ; 52（12）：1859-1869
- 84) ボルテゾミブの毒性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.2.4)
- 85) ボルテゾミブの毒性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.6.3、2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.6.6.3)
- 86) ボルテゾミブの染色体異常試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.6.4)
- 87) ボルテゾミブの単回投与毒性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.6.2)
- 88) ボルテゾミブの局所刺激性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.6.7、2012 年 12 月 21 日承認、CTD2.6.6.7)
- 89) ボルテゾミブの抗原性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、CTD2.6.6.8)
- 90) ボルテゾミブの免疫毒性試験（ベルケイド注射用：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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

＜医療従事者向け＞

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・ボルテゾミブ注射用 3mg 「DSEP」 適正使用ガイドハンドブック

＜患者さん向け＞

- ・これから多発性骨髄腫の治療を始める方へ
- ・ボルテゾミブ注射用「DSEP」患者指導用冊子（原発性マクログロブリン血症）
- ・ボルテゾミブ注射用「DSEP」患者指導用冊子（多発性骨髄腫治療）
- ・ボルテゾミブ注射用「DSEP」患者指導用冊子（治療日誌）
- ・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
- ・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」

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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601