

ボルテゾミブ^{注射用3mg「DSEP」}

適正使用ガイド ハンドブック

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

薬価基準収載

ボルテゾミブ^{注射用3mg「DSEP」}

BORTEZOMIB FOR INJECTION「DSEP」

一般名：ボルテゾミブ

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



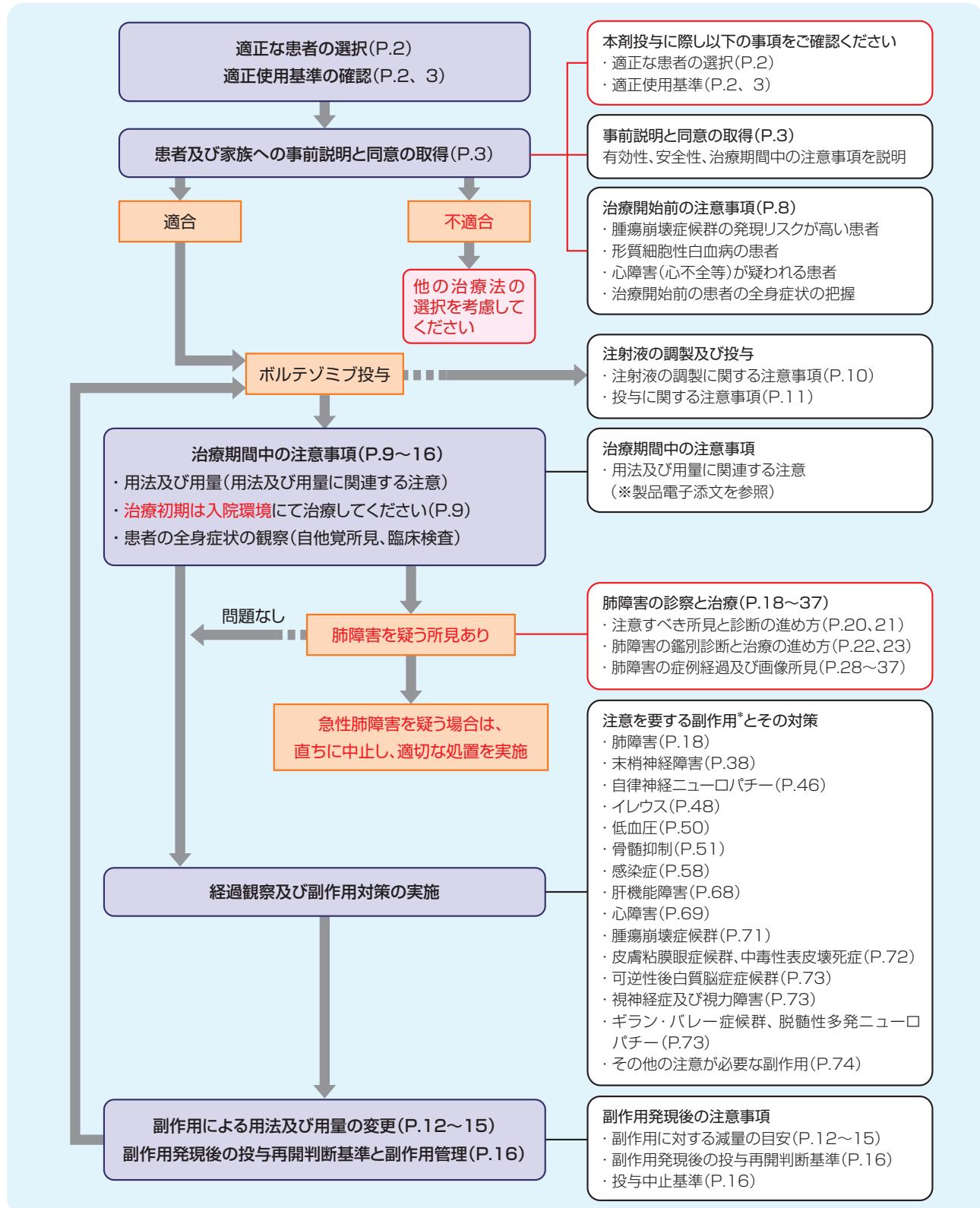
第一三共エスファ株式会社

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

ボルテゾミブ注射用3mg「DSEP」に関する注意事項

ボルテゾミブ注射用3mg「DSEP」(以下、本剤)適正使用及び患者さんの安全確保の観点から対象患者の選択、適正使用基準及び治療期間中の注意事項を設定しました(P.1: Decision tree)。

本剤の投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、本剤の投与の可否を判断してください。



*ペルケイド[®]注射用3mg(以下、ペルケイド[®])の開発段階で得られた情報及び市販後の情報から、医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクを選び、「注意を要する副作用とその対策」に発現状況、予防・観察、処置などを記載しました。
具体的には、臨床試験において発現率が高く重要と考えられる副作用及び本剤の薬理作用、治療環境から発現が予想される副作用で、定期的な観察や適切な対処が必要な副作用を選択しています。

CONTENTS

1. 適正使用に関する注意事項のまとめ	2	
1) 適正な患者の選択	2	
①投与対象患者の確認(必須)	2	
②適正使用基準の確認(参考)	2	
2) 事前説明と同意の取得	3	
3) 治療開始前の検査について	3	
4) 治療期間中の注意事項	3	
5) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について	3	
6) 注射液の調製及び投与について	3	
2. 投与に際して	4	
1) 効能又は効果	4	
2) 用法及び用量	4	
3) その他の注意事項	8	
治療開始前	治療開始前の注意事項	8
治療中	治療期間中の注意事項	9
投与時	注射液の調製及び投与	10
治療中	副作用による用法及び用量の変更	12
	投与期間中の副作用管理	16
3. 注意を要する副作用とその対策	18	
安全対策	18	
・肺障害	38	
・末梢神経障害	46	
・自律神経ニューロパシー	48	
・イレウス	50	
・低血圧	51	
・骨髄抑制	58	
・感染症	68	
・肝機能障害	69	
・心障害	71	
・腫瘍崩壊症候群	72	
・皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症	73	
・可逆性後白質脳症症候群	73	
・視神経症及び視力障害	73	
・ギラン・バレー症候群、脱髓性多発ニューロパシー	74	
・その他の注意が必要な副作用	74	
4. 国内及び海外の臨床試験に関する情報	79	

1. 適正使用に関する注意事項のまとめ

本剤の使用に際しては、**最新の電子添文及び適正使用ガイドを熟読し、十分な注意を払ってください。**

1) 適正な患者の選択

①投与対象患者の確認(必須)

本剤の使用を考慮する患者については、同意説明を実施する前に、投与対象患者の確認を実施してください。

投与対象患者の確認事項(必須項目：以下の2項目を満たす症例に使用してください)

- 胸部画像検査(胸部X線検査、胸部CT検査)にて間質性の病変を有さない患者
- 重篤な合併症(活動性の感染症、肺機能障害、心機能障害など)又はその疑いがない患者*

*心機能障害に関しては、胸部X線による心胸郭比(CTR)の測定、胸部CT、心電図及び心エコーを実施してください。

また、心不全等の異常所見が認められた場合は、BNP等を実施し、投与の可否を慎重に検討してください。

②適正使用基準の確認(参考)

投与対象患者の確認事項に合致した患者については、本剤の投与開始前に自他覚症状の観察及び臨床検査を実施し、**適正使用基準(下表)**を満たしていることを必ず確認してください。適正使用基準に満たない患者については、患者への有益性が危険性を上回ると判断した場合以外には投与しないでください。**なお、投与開始時までに患者の全身状態が急激に悪化した場合は、投与中止を考慮してください。**

表1 多発性骨髄腫における適正使用基準(ペルケイド®の国内臨床試験(JPN-101、JPN-102試験)の基準を参考に設定)

検査項目		基 準
全身状態スコア	ECOG Performance Status	0～2 (Karnofsky PSの場合は≥60) 3(骨折又は骨痛による場合) (Karnofsky PSの場合は30～40)
骨髄機能	好中球数	≥ 1,000/ μ L
	血小板数	≥ 75,000/ μ L
	ヘモグロビン量	≥ 8.0g/dL
肝機能	AST、ALT	施設の正常値上限の2.5倍以内
	総ビリルビン	施設の正常値上限の1.5倍以内
心機能	心電図、心エコー	正常(治療を要する異常所見なし)
肺機能	胸部X線、胸部CT(必要に応じて高分解能CT)*	正常(間質性肺炎等を疑う異常所見及び異常値なし)
	SpO ₂	
	KL-6、SP-D、SP-A(胸部X線、胸部CT、SpO ₂ に異常が認められた場合)	
	動脈血ガス分析(必要に応じて)	
末梢性ニューロパシー 神経障害性疼痛	NCI-CTCAE v4.0	Grade 2 以下「機能障害はあるも、日常生活に支障がない程度の症状」

* CT検査を実施する際は、造影剤を使用せずに、必ず単純CTで実施すること(造影剤により、腎機能障害を悪化させる可能性がある)。

表2 マントル細胞リンパ腫における(VcR-CAP療法)適正使用基準(ペルケイド®の国際共同臨床試験(LYM3002試験)の基準を参考に設定)

検査項目		基 準
全身状態スコア	ECOG Performance Status	0～2
骨髄機能	好中球数	≥ 1,500/ μ L
	血小板数	≥ 100,000/ μ L(マントル細胞リンパ腫に伴う二次的な血小板減少症の場合は≥ 75,000/ μ L)
肝機能	AST、ALT	施設の正常値上限の3倍以内
	総ビリルビン	施設の正常値上限の1.5倍以内
腎機能	クレアチニクリアランス	≥ 20mL/分
末梢性ニューロパシー 神経障害性疼痛	NCI-CTCAE v3.0	Grade 1以下「深部腱反射消失又は知覚異常(疼きを含む)があるが機能障害はない程度の症状」

2)事前説明と同意の取得

本剤を投与する患者さんやご家族の方に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

3)治療開始前の検査について

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、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、本剤投与前の検査に従って適切な処置を行ってください。

4)治療期間中の注意事項

- 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ってください。
- 投与開始中に臨床症状(自覚症状・他覚症状)の観察及び各種臨床検査を実施して患者の全身状態を把握してください。
- 患者に異常が認められた場合は、投与の延期又は中止、減量もしくは他の治療薬の投与などを考慮した適切な処置を行ってください。
- サイクル間の休薬期間中も可能な限り1回以上の臨床検査ならびに診察を行ってください。

5)他の抗悪性腫瘍剤との併用について

本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用について臨床試験成績から推奨される併用レジメンは、多発性骨髄腫患者ではメルファラン、プレドニゾロンとの併用療法(MPB療法)、ダラツムマブ、メルファラン、プレドニゾロンとの併用療法(DMPB療法)、ダラツムマブ、デキサメタゾンとの併用療法(DBd療法[再発又は難治性の場合に限る])、マントル細胞リンパ腫患者ではリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロンとの併用療法(VcR-CAP療法)です。多発性骨髄腫患者ではMPB療法、DMPB療法、DBd療法、マントル細胞リンパ腫患者ではVcR-CAP療法以外の抗悪性腫瘍剤等との併用下での有効性及び安全性は確立しておりません。

以下のページの情報も参照してください。

- ・投与方法⇒P.4~7
- ・用量調節及び再投与について⇒P.12~16

他の抗悪性腫瘍剤等と併用する場合は、併用薬剤の最新の電子添文を熟読してください。

6)注射液の調製及び投与について

投与経路により注射液の調製法及び最終濃度が以下のとおり異なります。

*皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解(ボルテゾミブ最終濃度：2.5mg/mL)してご使用ください。

*静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解(ボルテゾミブ最終濃度：1.0mg/mL)してご使用ください。

2. 投与に際して

1) 効能又は効果

□ は電子添文からの抜粋

効能又は効果

4. 効能又は効果

- 多発性骨髓腫
- 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

5. 効能又は効果に関する注意

〈多発性骨髓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]

2) 用法及び用量

※本剤との併用薬剤等については、各薬剤の最新の電子添文をご参照ください。

用法及び用量：多発性骨髓腫【A法】

6. 用法及び用量

〈多発性骨髓腫〉

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。

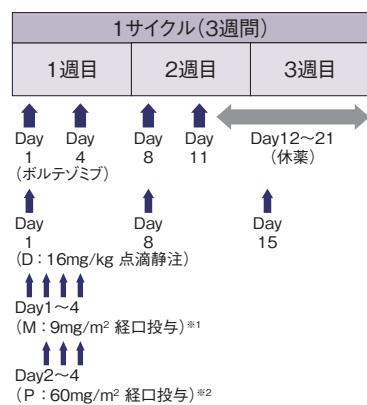
参考：臨床試験時の治療スケジュール【未治療の多発性骨髓腫(NDMM)】

〈ダラツムマブ、メルファラン、プレドニゾロンとの併用療法[DMPB療法]：ベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007)〉

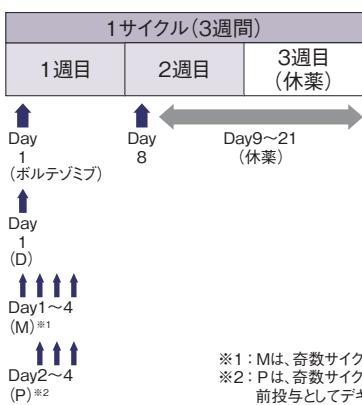
1～2サイクルの投与方法

- ダラツムマブ(D)、メルファラン(M)及びプレドニゾロン(P)との併用療法(DMP)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。
- 3週間を1サイクルとし、2サイクルまで投与を繰り返す(1～2サイクル)。

1～2サイクル



3～18サイクル



3～18サイクルの投与方法

- 3サイクル以降は、1日1回、2週間(1、8日目)投与した後、13日間(9～21日目)休薬する。
- 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(3～18サイクル)。

19サイクル以降



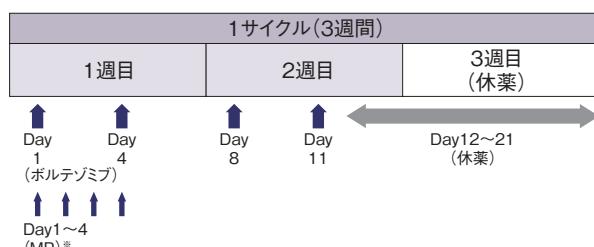
*1: Mは、奇数サイクルのDay1～4に投与
*2: Pは、奇数サイクルのDay2～4に投与し、Day1はダラツムマブのInfusion reaction予防のための前投与としてデキサメタゾン20mgを投与

〈メルファラン、プレドニゾロンとの併用療法[MPB療法]：ベルケイド[®]の海外第Ⅲ相試験(MMY3002)〉

1～8サイクルの投与方法

- メルファラン(M)及びプレドニゾロン(P)との併用(MP)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。
- 3週間を1サイクルとし、8サイクルまで投与を繰り返す(1～8サイクル)。

1～8サイクル

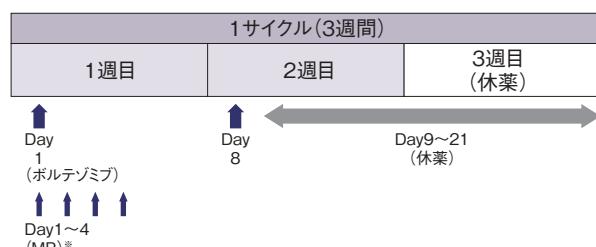


*MPは、奇数サイクルのDay1～4に投与

9サイクル以降の投与方法

- 9サイクル以降は、1日1回、2週間(1、8日目)投与した後、13日間休薬(9～21日目)する、3週間サイクル投与を繰り返す。

9～18サイクル



用法及び用量：多発性骨髓腫【B法（再発又は難治性の場合に限る）】

6. 用法及び用量

〈多発性骨髓腫〉

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。

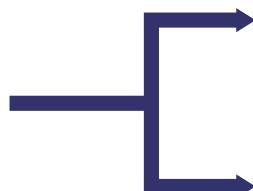
B法（再発又は難治性の場合に限る）：

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。

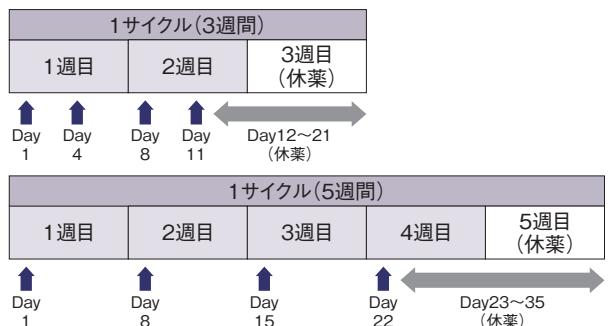
1～8サイクルの投与方法

- 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）。
- 3週間を1サイクルとし、8サイクルまで投与を繰り返す（1～8サイクル）。



9サイクル以降の投与方法

- 8サイクルを超えて継続投与する場合には3週間サイクル投与を継続するか、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、5週間サイクル投与を繰り返す。



□ は電子添文からの抜粋

用法及び用量：マントル細胞リンパ腫

6. 用法及び用量

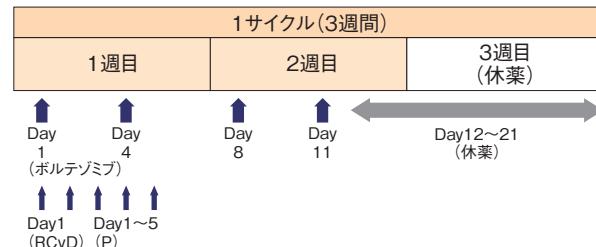
〈マントル細胞リンパ腫〉

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

(＊リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾロンとの併用療法[VcR-CAP療法])

1～6サイクルの投与方法

- リツキシマブ(R)、シクロホスファミド(Cy)、ドキソルビシン(D)及びプレドニゾロン(P)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日目に投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。
- 3週間を1サイクルとし、6サイクルまで投与を繰り返す(1～6サイクル)。
- 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。



用法及び用量：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

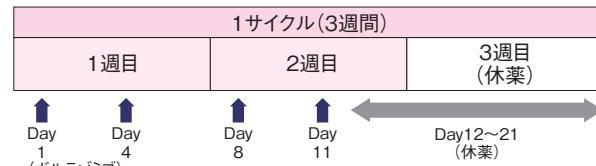
6. 用法及び用量

〈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。

1サイクル以降の投与方法

- 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を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。
- 3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。



3) その他の注意事項

治療開始前 治療開始前の注意事項

● 腫瘍崩壊症候群(TLS)

ベルケイド[®]によるTLSが国内外で報告されています。TLSが懸念される患者(P.71 TLSのリスクが高い患者を参照)に対しては、適切な予防措置(治療開始後のモニタリング、補液、ラスブリカーゼ投与、フェブキソスタット投与、アロプリノール投与、利尿等)を行ってください(P.71、72 予防・観察を参照)。

● 形質細胞性白血病*

ベルケイド[®]の国内外の臨床試験では、形質細胞性白血病患者を除外対象としています。形質細胞性白血病は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、TLSの発現リスクが高いことから本剤の投与を避けてください。

*末梢血に20%以上の形質細胞が認められ、かつその絶対値が $2 \times 10^9/L$ を超える患者

● 心障害(心不全等)

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫の国内臨床試験では、New York Heart Association(表3)による心機能分類でClass III又はIVの心疾患を有する患者及び心アミロイドーシスが疑われる患者(検査所見:左室駆出能分画が55%未満)を、マントル細胞リンパ腫の国際共同臨床試験では、心機能分類でClass III又はIV、又は左室駆出率が50%未満の心不全患者を除外対象としました。特に心不全は、肺うっ血による呼吸器症状、胸水、腹水、心嚢液貯留等が認められるため、胸部画像診断だけでなく心電図及び心エコーを実施し心機能障害の有無を検討してください。心不全等が疑われた場合は、内分泌学的検査(BNP、ANP)等の追加検査を実施し、投与の可否を慎重に検討してください。

表3 NYHA (New York Heart Association) による心機能分類

Class I	心臓病を有するが、自覚的運動能力に制限がないもの
Class II	心臓病のために、多少の自覚的運動能力の制限があり、通常の運動によって、疲労・呼吸困難・動悸・狭心痛等の症状を呈するもの
Class III	心臓病のため、著しい運動能力の制限があり、通常以下の軽い運動で症状が発現するもの
Class IV	心臓病のため、安静時でも症状があり、最も軽い運動によっても、症状の増悪がみられるもの

● 大量化学療法・造血幹細胞移植の適応のある多発性骨髄腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者

有効性及び安全性は確立しておりません。また、本剤が幹細胞の機能に及ぼす影響は明確ではありません。

● 未治療の多発性骨髄腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者

未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対するボルテゾミブ単剤のデータはないため、本剤単独投与での有効性、安全性は確立しておりません。

患者の全身症状の把握

- 投与開始前に臨床症状(自覚症状・他覚症状)の観察及び各種臨床検査を実施して患者の全身状態を把握してください。
- 特に注意が必要な副作用の1つである末梢神経障害を早期発見し適切に対処するためには、投与前の神経症状の把握、前治療歴に関する情報などを確認しておくことが重要です。

注意すべき症状の確認

- ・感覚障害(しびれ、疼痛、錯覚、感覚鈍麻など)
- ・四肢の運動障害(筋の脱力、筋力低下、筋萎縮など)
- ・自律神経に関連した症状(立ちくらみ、排尿障害など)

治療中 ➤ 治療期間中の注意事項

治療期間中の注意事項

- 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ってください。
- 投与期間中に臨床症状(自覚症状・他覚症状)の観察及び各種臨床検査を実施して患者の全身状態を把握してください。
- 患者に異常が認められた場合は、投与の延期又は中止、減量もしくは他の治療薬の投与などを考慮した適切な処置を行ってください。
- サイクル間の休薬期間中も可能な限り1回以上の臨床検査ならびに診察を行ってください。

投与時 ➤ 注射液の調製及び投与

注射液の調製に関する注意事項

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中にボルテゾミブを3mg含有する凍結乾燥注射剤です。添加剤としてD-マンニトール30mgを含有しています。

成分・含量	保存条件	色・性状	pH
(1バイアル中) ボルテゾミブ3mg含有	遮光 室温(1~30°C)	白色～微黄白色の塊又は粉末	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)

【注射液の調製】

投与開始前に患者の身長及び体重より計算される体表面積に基づき、投与量を計算してください。

[調製法]

投与経路により注射液の調製法及び最終濃度が以下のとおり異なります。溶解には10～120秒程度を要します。

○皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解(ボルテゾミブ最終濃度：2.5mg/mL)してご使用ください。

○静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解(ボルテゾミブ最終濃度：1.0mg/mL)してご使用ください。

[投与液量]

皮下投与と静脈内投与では投与液量が異なりますので、投与の際は十分注意してください。

表4 ボルテゾミブの投与量と投与経路別の投与液量

ボルテゾミブ投与量 (mg)	投与液量(mL)	
	皮下投与	静脈内投与
0.70	0.28	0.70
0.80	0.32	0.80
0.90	0.36	0.90
1.00	0.40	1.00
1.10	0.44	1.10
1.20	0.48	1.20
1.30	0.52	1.30
1.40	0.56	1.40
1.50	0.60	1.50
1.60	0.64	1.60

ボルテゾミブ投与量 (mg)	投与液量(mL)	
	皮下投与	静脈内投与
1.70	0.68	1.70
1.80	0.72	1.80
1.90	0.76	1.90
2.00	0.80	2.00
2.10	0.84	2.10
2.20	0.88	2.20
2.30	0.92	2.30
2.40	0.96	2.40
2.50	1.00	2.50
2.60	1.04	2.60

【調製上の注意】

- 1) 本剤は細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤であるため、調製時は手袋を使用するなど慎重に取扱ってください。本剤が皮膚又は粘膜に接触した場合、接触部位を直ちに石鹼及び水に加えて希釈した過酸化水素を用いて入念に洗浄してください。
- 2) 本剤の調製には日局生理食塩液(0.9%)以外は使用しないでください。
- 3) 本剤は用時調製して使用し、調製後は8時間以内に投与してください。
- 4) 本剤は遮光保存ですが、調製後(8時間まで)の溶液は遮光の必要はありません。
- 5) 本剤のバイアルは1回使い切りです。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄してください。
- 6) 患者1人あたりの1回投与に対して1バイアルを使用してください。バイアル中の残液は再使用しないでください。

投与に関する注意事項

【投与方法】

○皮下投与

- ・投与部位について、左右の大腿部、腹部に交互に投与するなど、前回と同じ位置への投与を避けてください。
- ・内筒を少し引き血液の逆流がないこと、神経損傷に注意し刺入してください。
- ・マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床成績は得られていません(P.4~7 用法及び用量、電子添文の用法及び用量に関する注意を参照)。

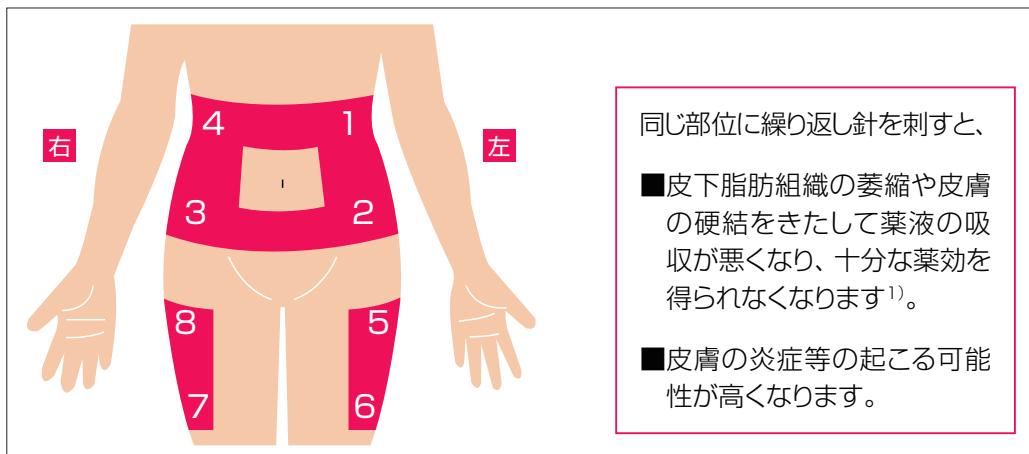


図1 投与部位と投与順番例

○静脈内投与

- ・延長チューブを使用した際は、投与ライン中に本剤の溶液が残留しないよう、引き続き日局生理食塩液でフラッシングします。
- ・他の薬剤・添加剤との混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施してください。

【投与上の注意】

- 1) 静脈内又は皮下にのみ投与してください。
- 2) 投与後は、急性毒性症状(起立性低血圧、過敏症、心電図異常など)があらわれないかどうか経過観察を行ってください。
- 3) 治療期間中に体重が8%以上増減した場合は、体表面積を確認し、投与量を再計算してください。

【血管外漏出】

本剤は炎症性抗がん剤(irritant drug)に分類されており、血管外に漏出すると潰瘍形成までに至らないものの局所で炎症を起こす可能性があるため、本剤を投与する際は十分に注意してください。

1)田邊幸子：Nurs Today, 21: 24, 2006

治療中 ➤ 副作用による用法及び用量の変更

副作用(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛以外)

多発性骨髓腫、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以上の非血液毒性(末梢性ニューロパシー・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、回復するまで休薬してください。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、表5を目安として減量等を考慮してください。副作用が回復しない場合又は最低投与量($0.7\text{mg}/\text{m}^2$)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮してください。

表5 Grade 3/4*の副作用(末梢性ニューロパシ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
$1.3\text{mg}/\text{m}^2$	$1.0\text{mg}/\text{m}^2$
$1.0\text{mg}/\text{m}^2$	$0.7\text{mg}/\text{m}^2$
$0.7\text{mg}/\text{m}^2$	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法における用量調節及び再投与(未治療の多発性骨髓腫)：

2サイクル以降の次サイクルを開始する前に以下を確認してください。

- 血小板数が $70,000/\mu\text{L}$ 以上及び好中球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上であること
- 非血液毒性がGrade 1又は投与前値に回復していること

表6 メルファラン及びプレドニゾロンとの併用療法における用法及び用量変更の目安(海外添付文書)

毒 性	用法及び用量変更の目安
各サイクルにおける血液毒性 ・持続するGrade 4の好中球減少症又は血小板減少症、若しくは出血を伴う血小板減少症が前サイクルで認められた場合 ・本剤開始日(Day 1)以外の本剤投与日に血小板数が $30,000/\mu\text{L}$ 以下又は好中球数が $750/\mu\text{L}$ 以下の場合 ・本剤の投与を延期した場合(週2回投与時に3回以上の見送り又は週1回投与時に2回以上の見送り)	次サイクルにおいて、メルファラン*の25%減量を考慮 本剤の投与を延期する 本剤の投与量を1段階減量 ($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2, 1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$)
Grade 3以上の非血液毒性が認められた場合	毒性症状がGrade 1又は投与前に回復するまで本剤の投与を見送る。その後、本剤の投与量を1段階減量($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2, 1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$)し再開する

本剤に起因する末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が認められた場合、P.15「表10 末梢性ニューロパシ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」を参照してください。

*メルファランの開始用量： $9\text{mg}/\text{m}^2$

マントル細胞リンパ腫(VcR-CAP療法、ベルケイド®のLYM3002試験の基準)：

ベルケイド®の未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同臨床試験(LYM3002試験)のVcR-CAP群における、ボルテゾミブ及び併用薬剤(リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン)の用量調節基準を以下に示します。VcR-CAP療法において2サイクル以降の次サイクルを開始する前に以下を確認してください。

- 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。
- 非血液毒性がGrade 1又は投与前値に回復していること。

【血液毒性が発現した場合の用量調節】

・ボルテゾミブ(ベルケイド®のLYM3002試験におけるボルテゾミブの基準)

本剤に関連があると考えられる血液毒性を発現した患者では表7を目安にして、用法及び用量を変更してください。

表7 血液毒性が発現した場合の本剤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
下記のいずれかが発生した場合 ・発熱を伴う好中球減少症(Grade 3以上) ・7日間を超えて持続する好中球減少症(Grade 4) ・血小板数 $10,000/\mu\text{L}$ 未満	・好中球数 $750/\mu\text{L}$ 以上、血小板数 $25,000/\mu\text{L}$ 以上に回復するまで最長2週間休薬 ・休薬後副作用が上記の基準まで回復しない場合：投与中止 回復した場合：投与量を1段階減量して投与($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2, 1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$)
投与開始日以外の投与日に下記のいずれかが発生した場合 ・血小板数 $25,000/\mu\text{L}$ 未満 ・好中球数 $750/\mu\text{L}$ 未満	・投与を最長2日間延期可 ・2日間を超える延期を要する場合はその投与をスキップし、当該サイクル内でスキップした分の投与は行わない

・シクロホスファミド、ドキソルビシン(ベルケイド®のLYM3002試験におけるシクロホスファミド、ドキソルビシンの基準)

シクロホスファミド又はドキソルビシンに関連があると考えられる血液毒性を発現した患者では表8を目安にして、各サイクルの1日目に投与量を調節してください。シクロホスファミドは、好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ 、血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$ の場合にのみ開始してください。

表8 血液毒性が発現した場合のシクロホスファミド及びドキソルビシンの用量調節

ANC(μL)及び好中球減少症	血小板数(μL)	投与量
ANC $\geq 1,500/\mu\text{L}$	$>100,000/\mu\text{L}$	規定量の100%を投与
ANC $>500/\mu\text{L}$ and 発熱性好中球減少症なし	$>50,000/\mu\text{L}$	ANCが $1,500/\mu\text{L}$ 、血小板数が $100,000/\mu\text{L}$ に回復したのち、規定量の100%を投与
ANC $<500/\mu\text{L}$ and/or 発熱性好中球減少症 ($\text{ANC} < 500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	N/A	以降のすべてのサイクルでG-CSFの投与を開始
ANC $<500/\mu\text{L}$ and/or 発熱性好中球減少症 (G-CSFの投与にも関わらず、 $\text{ANC} < 500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	$<50,000/\mu\text{L}$	以降のサイクルで用量を25%減量
ANC $<500/\mu\text{L}$ の再発 and/or 発熱性好中球減少症の再発(G-CSFの投与にも関わらず、 $\text{ANC} < 500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	$<50,000/\mu\text{L}$ の再発	以降のサイクルで用量をさらに25%減量
ANC $<500/\mu\text{L}$ の3度目の再発 and/or 発熱性好中球減少症の3度目の再発(G-CSFの投与並びに2回の減量にも関わらず、 $\text{ANC} < 500/\mu\text{L} + 38.5^\circ\text{C}$ 以上の発熱)	$<50,000/\mu\text{L}$ の3度目の再発	投与中止

ANC = 好中球数、G-CSF = 顆粒球コロニー刺激因子、N/A = 該当せず

注：マントル細胞リンパ腫の骨髄浸潤に起因する血小板減少症がみられる患者では、血小板数が低値を示しても減量する必要はない

【肝機能に関連した用量調節】

- リツキシマブ(ベルケイド[®]のLYM3002試験におけるリツキシマブの基準)

B型肝炎のキャリア^{注)}で肝障害が悪化した患者では、リツキシマブの投与を中止し、適切な治療を開始してください。

注：無症候性キャリアの定義：HBe抗原陽性かつHBV DNA増殖が活発であるが、ALT値は正常で肝炎の活動性がほとんどない状態が続く症例

非活動性キャリアの定義：抗ウイルス治療がなされていないdrug freeの状態で、1年以上の観察期間のうち3回以上の血液検査で①HBe抗原が持続陰性、かつ②ALT値が持続正常(30U/L以下)、かつ③HBV DNA量が2,000IU/mL(3.3LogIU/mL)未満、のすべてを満たす症例

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 B型肝炎治療ガイドライン(第4版) 2022年6月
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html

- ドキソルビシン(ベルケイド[®]のLYM3002試験におけるドキソルビシンの基準)

肝機能障害を有する場合は、表9の用量調節に従ってドキソルビシンを減量してください。

表9 肝機能障害を有する場合の用量調節

血清ビリルビン値	推奨用量
1.2~3.0mg/dL(20.5~51.0 μmol/L)	通常の用量の50%
>3.0mg/dL(>51.0 μmol/L)	通常の用量の25%
>5.0mg/dL(>85.5 μmol/L)	投与中止

【infusion reactionに関連した用量調節】

- リツキシマブ(ベルケイド[®]のLYM3002試験におけるリツキシマブの基準)

重度のinfusion reactionを発現した患者では、リツキシマブの注入を中止し、医学的な必要性に応じて支持療法(例：静脈内輸液、昇圧薬、酸素、気管支拡張薬、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン)を実施してください。症状が完全に回復した時点で半分の速度(例：100mg/時から50mg/時)に落として注入を再開することができます。

【その他の用量調節】

- ボルテゾミブ(ベルケイド[®]のLYM3002試験におけるボルテゾミブの基準)

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休薬し、回復した際は投与量を1段階減量して投与してください。(1.3mg/m²→1.0mg/m²、1.0mg/m²→0.7mg/m²)

注：神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパチーが発現した場合には、P.15「表10 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」を参照してください。

- ドキソルビシン(ベルケイド[®]のLYM3002試験におけるドキソルビシンの基準)

ドキソルビシンの総投与量は450～550mg/m²に抑えることが推奨されています。

- プレドニゾロン(ベルケイド[®]のLYM3002試験におけるプレドニゾロンの基準)

プレドニゾロンに関する有害事象を発現した場合は用量を調節する必要がありますが、80mg/日を下回らないようにしてください。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、表10に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止してください。

表10 末梢性ニューロパシ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；深部腱反射の低下または知覚異常)	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

* NCI-CTCAE v4.0

** 身の回り以外の日常生活動作：食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

*** 身の回りの日常生活動作：入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を自ら行うことができる状態をいう。

【参考：国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)が提案する用法及び用量変更】

国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)から、ボルテゾミブにより発現した末梢性ニューロパシーに対する新たな用量調節について以下のとおり提案されています¹⁾。

表11 IMWGが提案する用法及び用量変更のガイドライン¹⁾

重症度(症状)	ボルテゾミブの用法及び用量調節
Grade 1(知覚異常、筋力低下、無反射の1つ以上を認める) で疼痛または身体機能障害を伴わない	・ボルテゾミブの用量を1レベル減量($1.3\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 1.0\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 0.7\text{mg}/\text{m}^2$)または、週2回投与を行っている場合は、同用量で週1回投与に変更。 ・末梢神経障害の既往がある症例では、 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ の週1回投与で開始することを検討。
Grade 1で疼痛を伴う または、 Grade 2で疼痛を伴わないが、日常生活動作に支障がある	・ボルテゾミブの週2回投与を行っている場合は、用量を1レベル減量、または、同用量で週1回投与に変更。 ・ボルテゾミブの週1回投与を行っている場合は、用量を1レベル減量、または、一時的な中止を検討。Grade 1に回復し、リスク・ベネフィット比の点から望ましい場合は、用量レベルを下げ週1回投与で再開。
Grade 2で疼痛を伴う Grade 3で自身の介護及び日常生活動作に支障がある または、 Grade 4で動けない	投与中止

1)Richardson PG, et al. : Leukemia 26 : 595, 2012

治療中 ➤ 投与期間中の副作用管理

副作用発現後の投与再開判断基準

副作用発現後の投与再開時は、1サイクル目の投与開始前と同様に必ず臨床症状の観察及び臨床検査を実施してください。投与開始については、副作用の程度や表12、13の投与再開判断基準(参考)を考慮の上、判断してください。副作用が軽快又は回復しない場合や投与再開判断基準を満たさない場合は、必要に応じて休薬期間(通常は10日間)を適宜延長してください。

表12 多発性骨髄腫：投与再開判断基準(参考)*

検査項目	判断基準
全身状態スコア	ECOG Performance Status 0~2 (Karnofsky PSの場合は≥60) ECOG Performance Status 3(骨折又は骨痛による場合) (Karnofsky PSの場合は30~40)
臨床検査	好中球数≥1,000/ μ L、血小板数≥50,000/ μ L、ヘモグロビン量≥8.0g/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)

*ベルケイド®の国内臨床試験(JPN-101、JPN-102試験)では、休薬期間の延長を最長3週間まで許容した。また、休薬期間を3週間延長しても副作用の回復が認められない場合(非血液毒性でGrade 2以下、血液毒性でGrade 3以下に回復しない場合)は、次サイクルへ移行せず投与中止とした。

表13 マントル細胞リンパ腫：投与再開判断基準(参考：ベルケイド®のLYM3002試験の基準)*

検査項目	判断基準
NCI -CTCAE v3.0 (非血液毒性)	Grade 2以下
臨床検査(血液毒性)	好中球数≥750/ μ L、血小板数≥25,000/ μ L

*ベルケイド®の国際共同臨床試験(LYM3002試験)では、休薬期間を最長2週間とした。また、休薬しても副作用の回復が認められない場合、投与中止とした。

投与のスキップ、投与休止、休薬期間延長による副作用管理

末梢神経障害、胃腸障害、骨髄抑制など、用量依存的に増悪する副作用の管理は、**投与のスキップ、投与休止及び休薬期間の延長が有効です**。また、重篤な副作用の発現を未然に防止するために、全身状態や前サイクルの副作用発現傾向を勘案して、投与のスキップ、投与休止及び休薬期間の延長を検討してください。

投与中止基準

本剤による治療中に以下の項目に該当した場合は、速やかに本剤の投与中止(治療中止)を考慮してください。

1. 投与のスキップ、休薬及び投与量の減量を要しても、副作用が管理できない場合
2. 重篤な有害事象(副作用)により治療継続が困難な場合
3. 急性肺障害・間質性肺炎の所見(P.20、21を参照)が認められ、治療の継続が困難と判断された場合
4. 原疾患の明らかな増悪(PD)が確認された場合

3. 注意を要する副作用とその対策

安全対策 順位 肺障害(急性肺障害・間質性肺炎)

肺障害(急性肺障害・間質性肺炎)の発現状況

ベルケイド[®]の再発又は難治性多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JPN-101試験)、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相臨床試験(JPN-102試験)、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)、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を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)において報告された肺障害(急性肺障害・間質性肺炎含む)の発現状況を表14に示します。

表14 肺障害(急性肺障害・間質性肺炎含む)の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
毛細血管漏出症候群	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	1 (2.9)	0	0	0	0
咳嗽	0	3 (8.8)	0	6 (6.1)	2 (0.8)	9 (3.8)
呼吸困難	0	2 (5.9)	0	5 (5.1)	0	5 (2.1)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	2 (0.8)
低酸素症	0	0	5 (5.1)	7 (7.1)	0	0
間質性肺疾患***	1 (2.9)	1 (2.9)	0	7 (7.1)	0	0
肺障害***	0	0	0	0	0	0
非心原性肺水腫***	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	2 (2.0)	0	0
肺膿炎***	0	0	0	0	0	1 (0.4)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.8)
肺胞出血***	0	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺出血***	0	0	0	0	0	0
肺梗塞	0	0	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (0.4)
ラ音	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	1 (1.0)	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

■ ベルケイド[®]関連肺障害**

* * P.26 表15 ベルケイド[®]関連肺障害の画像所見の分類定義参照

*** 「急性びまん性浸潤性肺疾患」に分類される事象

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
毛細血管漏出症候群	0	1(0.1)	0	0
急性呼吸不全	0	1(0.1)	0	0
喘息	2(0.2)	7(0.7)	0	0
無気肺	0	2(0.2)	0	0
咳嗽	0	10(1.0)	0	0
呼吸困難	0	4(0.4)	0	0
労作性呼吸困難	0	2(0.2)	0	0
低酸素症	0	5(0.5)	0	0
間質性肺疾患	16(1.6)	24(2.4)	2(1.1)	2(1.1)
肺障害	2(0.2)	6(0.6)	0	0
非心原性肺水腫	1(0.1)	2(0.2)	0	0
誤嚥性肺炎	2(0.2)	5(0.5)	1(0.5)	1(0.5)
肺うっ血	1(0.1)	2(0.2)	0	0
肺塞栓症	0	1(0.1)	0	0
肺出血	0	1(0.1)	0	0
肺梗塞	1(0.1)	1(0.1)	0	0
肺水腫	0	1(0.1)	0	0
痰音	0	1(0.1)	0	0
呼吸不全	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	1(0.5)
喘鳴	0	1(0.1)	0	0
酸素飽和度低下	0	4(0.4)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

注意すべき所見と診断の進め方について

本剤と因果関係が否定できない重篤な肺障害(急性肺障害・間質性肺炎)の早期発見のため、臨床診断フローチャートを次頁に示します。本剤による治療期間中は、このフローチャートを参考に症状観察、投与の可否検討及び検査の追加を行ってください。

【本剤による治療中の急性肺障害・間質性肺炎に関する注意事項】

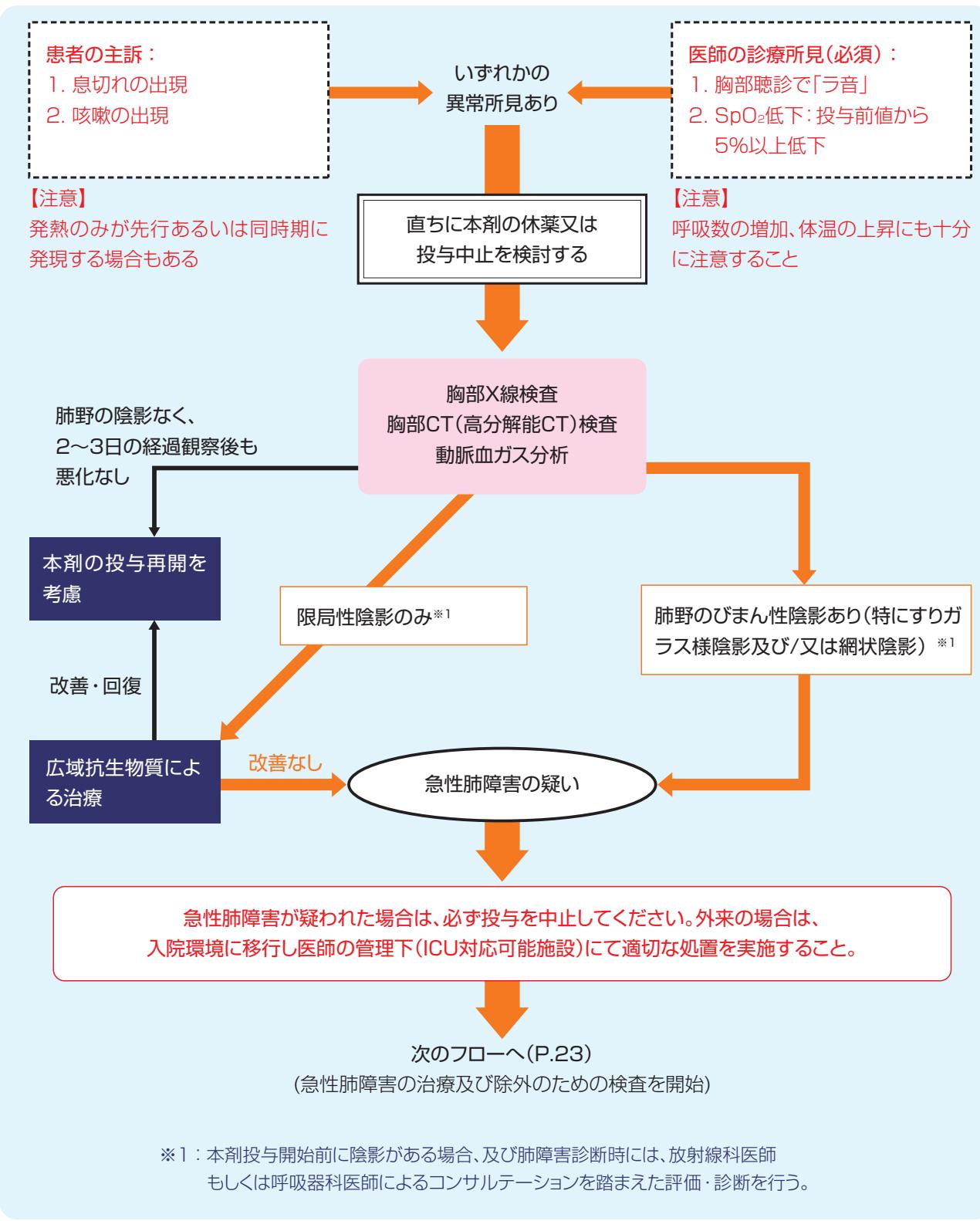
- 患者の主訴として息切れの出現(呼吸困難を含む)や咳嗽の出現に十分注意してください。また、発熱のみが先行あるいは同時期に認められる場合があります。
- 医師の診療所見としては、注意深い聴診(ラ音)及び経皮的酸素飽和度(SpO_2)の測定が重要です。また、呼吸数増加や体温上昇にも注意が必要です。必要に応じて動脈血ガス分析(動脈血酸素分圧)を実施してください。
- 呼吸器系の異常所見が認められた場合は、**直ちに本剤の休薬又は投与中止を検討**し、可及的速やかに**胸部X線検査、胸部CT(又は高分解能CT)検査及び動脈血ガス分析**を実施し急性肺障害・間質性肺炎の有無を鑑別してください。
- 胸部X線検査及び胸部CT検査を実施する際には、患者の吸気不足に注意してください。また同じ機械(同条件)で撮影することを推奨します。
- 胸部X線検査及び胸部CT(又は高分解能CT)検査にて**肺野のびまん性陰影(特にすりガラス様陰影及び/又は網状陰影)**が認められた場合(次頁※1参照)は、急性肺障害・間質性肺炎を疑ってください。
- 呼吸器症状等の自覚症状に最も早く気づくのは患者本人です。患者にはあらかじめ肺障害の自覚症状についてその意味を説明し、もしそれらの症状が認められた場合は、直ちに担当医師(医療機関)を受診するよう指導してください。
- 医療機関は、呼吸器症状等の自覚症状を訴えた患者が常時受診可能な体制を整備してください。

【本剤の休薬又は投与中止の判断基準】

肺障害を疑う患者の主訴や診療所見が認められた場合は、直ちに休薬又は中止を検討し、**必ず同日に胸部X線検査、胸部CT(又は高分解能CT)検査及び動脈血ガス分析**を実施してください。これらの検査結果より**急性肺障害・間質性肺炎**が疑われた場合は、**必ず本剤を中止してください**。その後は**入院環境での管理(ICU対応可能)**と適切な処置をしてください。なお、本剤による急性肺障害・間質性肺炎の鑑別には投与前の情報が重要となるので、投与前にもこれらの検査を実施することを推奨します。

なお、投与中止の判断については、P.16の投与中止基準もご参照ください。

注意すべき所見と診断の進め方について(フローチャート)



ベルケイド®肺障害第三者評価委員会監修

肺障害の鑑別診断と治療の進め方について

【急性肺障害が疑われた場合の対応】

急性肺障害・間質性肺炎が疑われた場合は、必ず本剤の投与を中止してください。その後は、入院管理(ICU 対応可能施設)にて以下3項目の対応を可能な限り同時に実施してください。なお、急性肺障害・間質性肺炎が疑われた時点では、肺障害の原因としてすべての可能性を考慮した治療を開始してください(ステロイド療法だけでなく、感染症や心機能障害の可能性も考慮した治療を実施すること)。

- 1) 本剤の投与を必ず中止
- 2) ステロイド療法(パルス療法を含む)、広域抗生物質、ST合剤、抗真菌剤による治療
- 3) 鑑別診断のための検査を実施

【急性肺障害・間質性肺炎の鑑別診断】

急性肺障害・間質性肺炎については、正確な鑑別診断と適確な治療が必要です。急性肺障害・間質性肺炎が疑われる場合は、必ず以下の検査を可及的速やかに実施してください。

- 胸部画像検査(特に高分解能CTによる詳細な画像解析が有効)
- 血液学的検査(血球計数など)
- 感染・炎症マーカー(β -Dグルカン、CRPなど)
- 感染症検査(喀痰・血液・尿培養、感染症遺伝子検査、尿中レジオネラ抗原等の抗原検査)
- 間質性肺炎マーカー(KL-6、SP-A、SP-D)
- 心機能検査(心電図、心エコー、ANP、BNP)

また、可能であれば気管支肺胞洗浄(BAL)や経気管支肺生検(TBLB)も実施してください。BALはCT像では鑑別が困難なニューモシスチス肺炎やウイルス性肺炎との鑑別に役立ちます。また、病理組織所見を確認するために、TBLBを実施する場合があります。

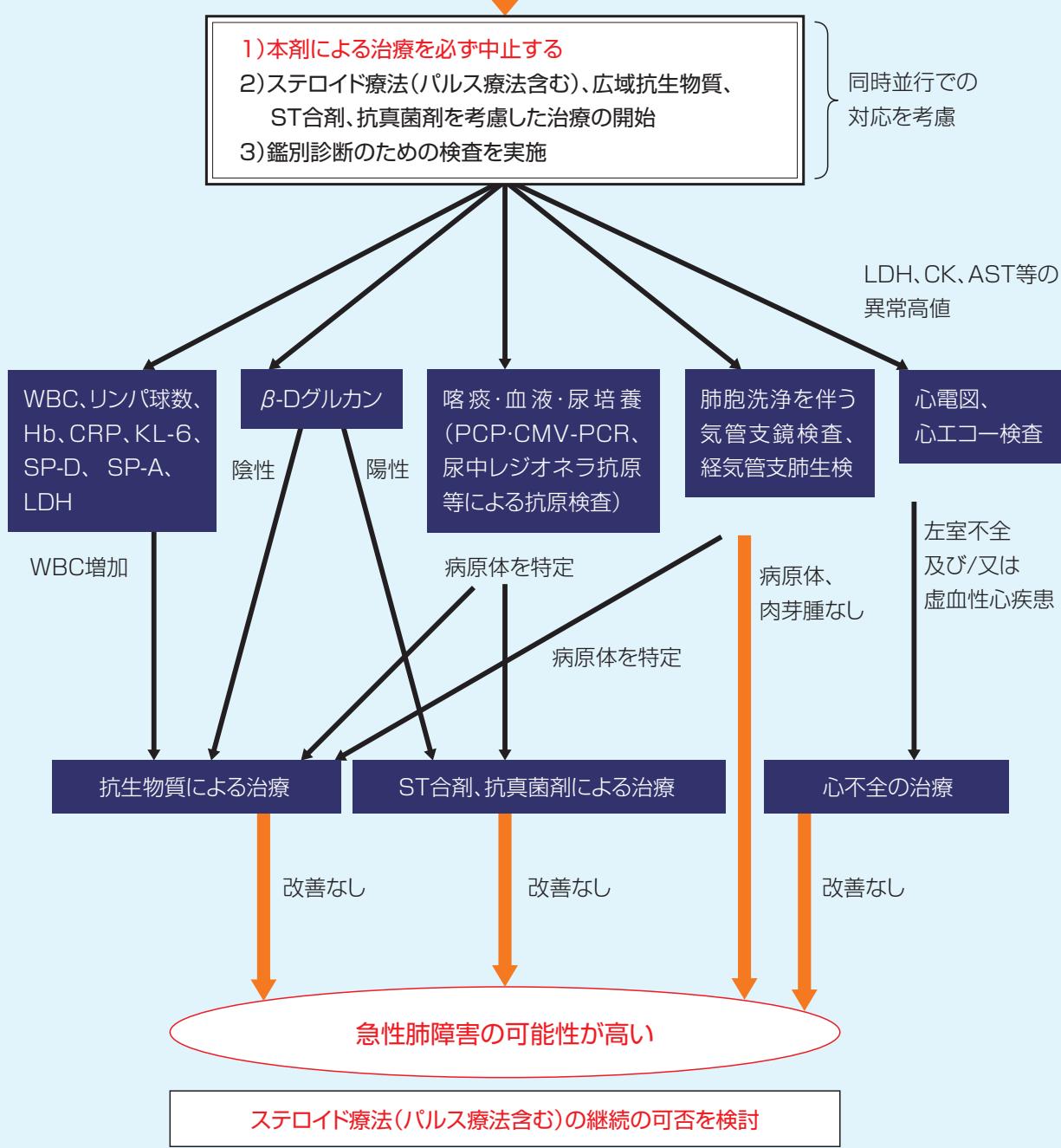
【急性肺障害・間質性肺炎に対する処置】

本剤による急性肺障害・間質性肺炎に対する治療法は、同様の副作用が問題となっている他剤の場合の処置と同様、**ステロイド剤の投与**であり、一般的な間質性肺炎の治療法となります。

呼吸器症状の著明な悪化、かつステロイド剤の投与が禁忌でない状態の場合、**ステロイド剤のパルス療法**を考慮してください。なお、ステロイド剤の継続投与で効果がみられた症例では、その漸減は慎重に行ってください。免疫抑制剤もステロイド剤無効例に使用されることがあります、効果は明確ではありません。現時点では、本剤による急性肺障害・間質性肺炎に対して確実に奏効する特有の治療法及び治療指針は確立されていないため、治療期間中は呼吸器症状の発現等に十分注意して、早期発見及び早期診断・治療を行うことが重要となります。

肺障害の鑑別診断と治療の進め方について(フローチャート)

急性肺障害が疑われた場合は、必ず投与を中止してください。外来の場合は、入院環境に移行し医師の管理下(ICU対応可能施設)にて適切な処置を実施すること。



急性肺障害・間質性肺炎に関して注意すべき所見及び対処(P.20~23を参照)

急性肺障害・間質性肺炎の早期発見には患者の自覚症状が重要な情報となります。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患者指導を徹底してください。本剤投与中に呼吸器症状等が認められた場合には、直ちに本剤投与を中止し、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)検査、動脈血ガス分析等を実施してください。

症例No.5(P.36)のように画像所見のみで臨床症状が認められない症例もありますので、本剤による治療中は次サイクルの治療開始前など定期的に胸部単純X線撮影、胸部CT(又は高分解能CT)検査等を実施し、異常の有無を確認してください。

重篤な肺障害が疑われた場合には、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もしくは呼吸器科医師と相談の上、総合的に判断し、適切な処置を行ってください。

電子添文：肺障害関連部分の抜粋

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者

投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている。
[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1 参照]

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、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。急性骨髓性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの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]

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

【解説：肺障害に関連する副作用】

*電子添文の11.1重大な副作用に記載している肺障害の発現率は以下の情報を集計し、算出しております。

副作用名	多発性骨髄腫患者を対象とした 国内臨床試験				多発性骨髄腫 患者を対象とした 国際共同試験	マントル細胞 リンパ腫患者を 対象とした 国際共同試験	合計
	JPN-101 試験 (34例)	JPN-102 試験 (99例)	特定使用 成績調査 [†] (RRMM) (1000例)	使用 成績調査 [†] (NDMM) (186例)			
間質性肺炎	1(2.9)	7(7.1)	24(2.4)	2(1.1)	0	0	34(2.5)
胸水	4(11.8)	5(5.1)	12(1.2)	1(0.5)	0	0	22(1.6)
急性肺水腫	0	0	5(0.5)	0	0	0	5(0.4)
急性呼吸窮迫 症候群	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver16.0

† MedDRA ver19.1

‡ MedDRA ver20.0

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

急性肺障害・間質性肺炎の評価・検討¹⁾(参考)

【専門医による第三者評価委員会による検討結果】

ベルケイド[®]が原因と考えられる肺障害症例を検討するため、呼吸器専門医、画像診断専門医、循環器専門医、病理診断専門医及び血液腫瘍専門医より構成された第三者評価委員会が設置されております。2006年12月1日から2009年4月25日までにベルケイド[®]が使用された多発性骨髄腫患者3,556例における、ベルケイド[®]が関連したと考えられる薬剤性の肺障害・間質性肺炎及び肺関連事象(以下、ベルケイド[®]関連肺障害)の発現状況を以下に示します。

3,556例のうち、83例の報告(1例は同一症例で肺障害と低酸素血症の報告)があり、肺障害14例、間質性肺炎55例、肺関連事象15例(低酸素血症6例、酸素飽和度低下5例、非心原性肺水腫2例、肺臓炎1例、毛細血管漏出症候群1例)でした。これらのうち、製造販売後調査(特定使用成績調査)823例では31例の報告があり、発生頻度は3.8%でした。

主治医報告がベルケイド[®]関連肺障害であった症例のうち、第三者評価委員会でも肺障害と判定されたのは65.3%であり、否定された症例の判定のほとんどが感染症もしくは心不全でした。一方、主治医報告はベルケイド[®]関連肺障害でなかったにもかかわらず第三者評価委員会で肺障害と判定された症例が4例あり、非心原性肺水腫及び低酸素血症でした。これは、ベルケイド[®]関連肺障害が他の薬剤性肺障害に類を見ないような血管透過性亢進を呈する症例があり、心不全との鑑別が必要なことや、低酸素血症など明らかな画像上の陰影を伴わない症例があり鑑別診断に注意を要するためと考えられます。

第三者評価委員会の判定を基にベルケイド[®]関連肺障害を画像評価の面から以下のように分類しました。

表15 ベルケイド[®]関連肺障害の画像所見の分類定義

肺障害事象	画像パターン	定義
間質性肺炎	DAD型	斑状又はびまん性の浸潤影、すりガラス陰影で、牽引性気管支拡張等の構造改変を伴うもの。
	HP (HR)型	淡い均等なすりガラス陰影で、肺野の縮みや牽引性気管支拡張を欠くもの。
	その他	DAD型、HP (HR)型のいずれにも合致しないもの。
血管透過性亢進	肺水腫(非心原性)	心不全が否定的で、肺実質型の肺水腫と考えられるもの。
	毛細血管漏出症候群様	心不全が否定的で、広義間質の肥厚あるいは気管支壁の肥厚や気道内腔の狭小化を認めるもの。胸水、心嚢水を伴うことが多い。
低酸素血症		著しい酸素飽和度低下を認めるが、肺野に異常所見が乏しいもの。画像上、吸気不十分を示唆するものが多い。

DAD : diffuse alveolar damage(びまん性肺胞傷害)

HP : hypersensitivity pneumonitis(過敏性肺炎)

HR : hypersensitivity reaction(過敏性反応)

表16 ベルケイド[®]関連肺障害の症例一覧

症例No.	報告事象名	症例の詳細	第三者評価委員会の判定	掲載頁
1	間質性肺炎	再発又は難治性多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験で認められた症例	びまん性肺胞損傷(DAD)型肺障害	P.28、29
2	急性呼吸不全	再発又は難治性的多発性骨髄腫に対する個人輸入製剤の使用で認められた症例	Capillary leak syndrome型	P.30、31
3	SpO ₂ 低下、低酸素血症	製造販売後に認められた再発又は難治性的多発性骨髄腫の症例	低酸素血症	P.32、33
4	間質性肺炎	製造販売後に認められた再発又は難治性的多発性骨髄腫の症例	過敏性肺炎型	P.34、35
5	低酸素血症	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臨床試験にて認められた症例	過敏性肺炎型	P.36、37

1)向井陽美：臨床血液, 52 : 1859, 2011

【学会による調査報告】

日本血液学会及び日本臨床血液学会(2005年当時)は、多発性骨髄腫患者に対するベルケイド[®]投与時の肺障害の発現状況についてアンケート調査を実施し、個人輸入製剤使用例での情報が論文にまとめられています¹⁾。

【個人輸入製剤に関する症例報告】

個人輸入製剤の使用例で認められた急性肺障害・間質性肺炎が7例報告²⁾されています。

7例中症例No.2(P.30、31)を含む4例は別途症例の詳細が報告³⁾されています。

【特定使用成績調査における発現状況報告】

ベルケイド[®]発売時から全例調査として実施していた、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ける肺障害の発現状況が報告⁴⁾されています。

【医薬品医療機器総合機構による公開情報】

ベルケイド[®]投与後の急性肺障害・間質性肺炎の発現状況を含め、ベルケイド[®]の安全性及び有効性に関する情報をまとめた審査報告書が、医薬品医療機器総合機構のホームページに公開されています。

(URL : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

1)後藤明彦ほか：臨床血液，47：1521, 2016

2)後藤明彦：血液・腫瘍科，55：312, 2007

3)Miyakoshi S, et al. : Blood 107 : 3492, 2006

4)Yoshizawa K, et al. : Cancer Sci 105 : 195, 2014

急性肺障害・間質性肺炎の症例経過及び画像所見

国内での急性肺障害・間質性肺炎発現例は、それぞれ以下のような臨床経過をたどっています。

(Cy:サイクル、D:日)

症例No.1 報告事象名:間質性肺炎

【再発又は難治性多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験で認められた症例】

[年齢・性別] 60歳代・女性 [身長] 150.5cm [体重] 54.8kg [喫煙歴] なし

[既往歴] 手根管症候群

[合併症] 疼痛(下肢)、頭痛、皮膚そう痒症、貧血、低Na血症、低Alb血症、疲労、恶心、めまい、咳嗽

[投与前] 肺底部背側にわずかな間質影あり

[ベルケイド[®]投与レベル] 1.3mg/m²

[発現までの期間] 投与開始30日目(ベルケイド[®]2サイクル3回投与)

[臨床症状] 発熱、咳嗽、低酸素血症

【検査】

検査	単位	投与前	発現時
体重	kg	54.8	
体温	℃		
SpO ₂	%		98.7
PaO ₂	mmHg	87.9	127.5
Hb	g/dL	7.8	7.1
WBC	/μL	6090	4410(発現後D2)
Neu	%	47.0	93.0(発現後D2)
Lym	%	39.5	6.5(発現後D2)

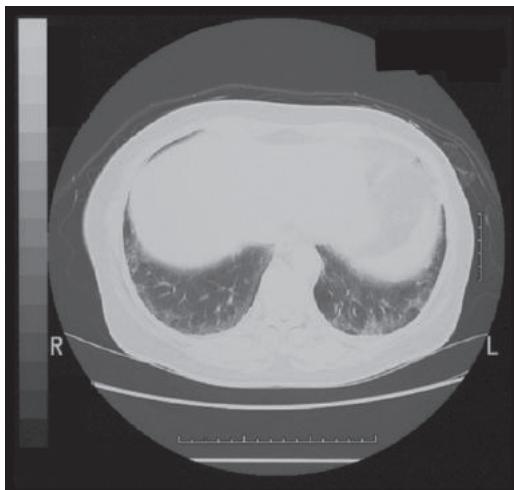
検査	単位	投与前	発現時
Plt	X10 ⁴ /μL	17.6	4.8
TP	g/dL	13.7	9.6
ALB	g/dL	2.8	2.5
LDH	IU/L	188	519
BUN	mg/dL	17	18
Cr	mg/dL	0.97	1.03
CRP	mg/dL	0.2	8.3
KL-6	IU/mL		1510

【症例経過】

投与開始前	胸部X線:異常なし。CTレポートでは肺野に異常なし(後日、間質性肺炎発症後の検討では、 <u>肺底部背側にわずかな間質影</u> を認めた)。発熱、咳嗽なし。
Cy1D1～Cy1D21	サイクル1は、発熱以外問題なく経過。
Cy2D4	外来にてベルケイド [®] 6回目投与。食欲低下あるも咳嗽なし。
Cy2D8	Cy2D4からCy2D6まで38℃の発熱あり、咳嗽あり、喀痰なし。受診時には、胸部X線正常、呼吸音正常のため、予定通り7回目の投与実施、帰宅。
Cy2D10(発現日)	重度の低酸素血症を発現し、緊急入院。 <u>両側の急性肺炎と診断</u> 。抗生素、ST合剤、 <u>ステロイドパルス療法</u> 実施。O ₂ : 7L投与。
発現後D1	気管支肺胞洗浄液により各種検査を施行したが、明らかな感染症は同定されなかった。血液検査でもβ-Dグルカン、サイトメガロウイルス(CMV)抗原血症、influenzaは陰性。尿中レジオネラも陰性。
発現後D2～D4	胸部X線さらに増悪、人工呼吸管理。
発現後D7	2回目のパルス療法実施。 その後、改善、増悪を繰り返し、気胸、肺炎、敗血症、腎障害を併発し、 <u>発現後D86に死亡</u> 。病理解剖の結果、 <u>びまん性肺胞損傷(Diffuse Alveolar Damage : DAD)</u> とそれに続く器質化肺炎の所見を確認。

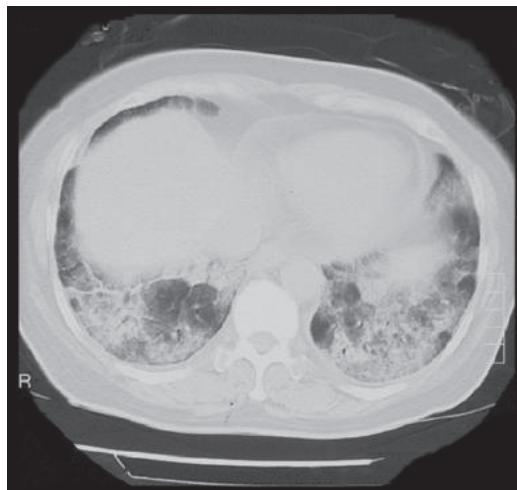
※国内臨床試験では、除外基準に「肺臓炎(間質性肺炎)、肺線維症を有する患者及び症状の有無に関わらず胸部CT(高分解能CT)にて両側性に間質の異常陰影を認める患者」を追加する等、計画書の改訂を行い、以後の致死的な間質性肺炎の発症はありませんでした。

投与開始前



両側の肺底部背側にわずかな間質影を認める。

発症後Day 1



両側に区域性的すりガラス陰影を認める。
一部air bronchogramあり。

発症後Day 11



肺野全体はすりガラス陰影が主体である
が、両下肺野はtraction bronchiectasisを
認める。

Volume lossの傾向も認める。

【第三者評価委員会】びまん性肺胞損傷(DAD)型肺障害

- ベルケイド[®]投与前の画像をみると、両側肺底部に軽度の線維化を認める。
- 発現後D11以降の画像では、両肺に胸水とすりガラス陰影とコンソリデーションが広範囲に確認できる。
- 病理所見上はDADである。Temporal heterogeneityが認められる。

症例No.2 報告事象名：急性呼吸不全

【再発又は難治性の多発性骨髓腫に対する個人輸入製剤の使用で認められた症例】

[年齢・性別] 50歳代・女性 [身長] 148cm [体重] 59.8kg [喫煙歴] 不明

[既往歴] 肺梗塞(ベルケイド[®]投与6年前)

[合併症] なし

[投与前] 胸部X線・胸部CT：異常所見なし(X線)

[ベルケイド[®]投与レベル] 1.14mg/m²

[発現までの期間] 投与開始11日目(ベルケイド[®]1サイクル4回目投与同日発現)

[臨床症状] 呼吸困難、発熱

[検査]

検査	単位	投与前	発現日
体重	kg	59.8	
体温	°C		38.5
SaO ₂	%		93-94
RBC	X10 ⁶ /μL	3.25	3.12
Hb	g/dL	11.0	10.3
Plt	X10 ³ /μL	178	122
WBC	X10 ³ /μL	2.3	3.3
Lym	%	47	

検査	単位	投与前	発現日
TP	g/dL	7.2	8.1
ALB	g/dL	3.0	3.1
BUN	mg/dL	13	14
Cr	mg/dL	0.6	0.7
LDH	IU/L	204	563(発現後D3)
CK	IU/L	36	28
CRP	mg/dL	0.5/+-	7.0(発現後D3)
Glu	mg/dL		105

[症例経過]

Cy1D10	CRPが投与開始前0.8だったものが2.3まで上昇。
Cy1D11(発現日)	ベルケイド [®] 1サイクル4回目を投与。 SaO ₂ 93-94%に低下。胸部CTにて両側胸水、全肺にびまん性のすりガラス様の濃度上昇を認める。また、肺内の血管影の拡大と中枢部から末梢にかけての気管支壁の肥厚を認める。呼吸困難、発熱を認める。酸素10-12Lの投与。メチルプレドニゾロン500mgにて治療開始。
発現後D2	ステロイドパルス療法開始(メチルプレドニゾロン1g×3日、500mg×3日) 尿中レジオネラ：陰性、尿中肺炎球菌：陰性、真菌：陰性 ニューモシスチス：陰性 CRP 7.0、LDH 568 に上昇。
発現後D6	心エコー：異常所見なし
発現後D7	胸部CTより回復傾向を認める。
発現後D20	胸部CTより回復。

投与開始前



異常を認めない。

発現時



心拡大、右胸水、両側肺門から広がる浸潤影が見られる。

投与開始前①



異常を認めない。

発現時①



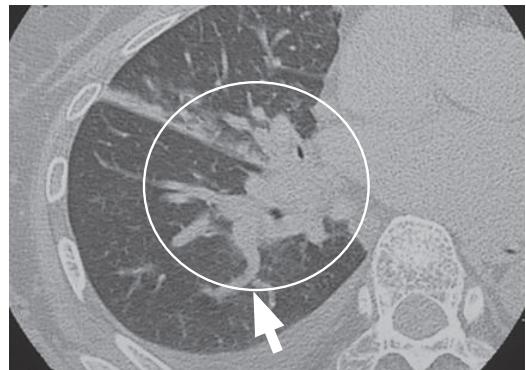
右上葉に多発性小葉中心性結節影及び右胸水を認める。気管支血管束の太まりと考えられる。

投与開始前②



異常を認めない。

発現時②



右下葉底幹レベルのスライス。右中下葉に分布する肺血管影の著明な太まりを認める。胸水・葉間胸水を認める。

【第三者評価委員会】 Capillary leak syndrome型

- 発現日の画像からは、気道壁が肥厚し、気道内腔の狭窄が認められ、胸水を伴う。
- 薬剤性肺障害ではみたことがないパターンである。
- 速やかなステロイドパルス療法が奏効したと考えられる。

症例No.3 報告事象名:SpO₂低下、低酸素血症

【製造販売後に認められた再発又は難治性の多発性骨髄腫の症例】

[年齢・性別] 50歳代・男性 [身長] 163cm [体重] 58.5kg [喫煙歴] 30年

[既往歴] 気管支炎

[合併症] 末梢性ニューロパシー、感覚鈍麻、高血圧

[投与前] 胸部X線・胸部CT:異常所見なし、心電図または心エコー:異常所見なし

[ベルケイド®投与レベル] 1.3mg/m²

[発現までの期間] 投与開始5日目(ベルケイド®1サイクル2回投与)

[臨床症状] 発熱、咳嗽、呼吸苦

[検査]

検査	単位	投与前	発現日
体重	kg	58.50	57.65(発現後D4)
体温	°C	36.8	39.5
血圧	mmHg	144/68	130/70(発現後D4)
SpO ₂	%	99	89~94
Hb	g/dL	7.5	8.3
WBC	/μL	4700	4000(発現後D3)
Neu	%		51(発現後D3)
Lym	%		30(発現後D3)
Plt	X10 ⁴ /μL	14.5	8.6
KL-6	IU/mL	290	249

検査	単位	投与前	発現日
SP-A	ng/mL	47.1	59.4
SP-D	ng/mL	36.7	28.3
TP	g/dL	12.0	11.3
ALB	g/dL	3.5	2.8
LDH	IU/L	223	557
BUN	mg/dL	12.7	31.1
Cr	mg/dL	0.93	0.89
CRP	mg/dL	<0.05	0.40
u-Glu			+ -
u-Pro			1 +

[症例経過]

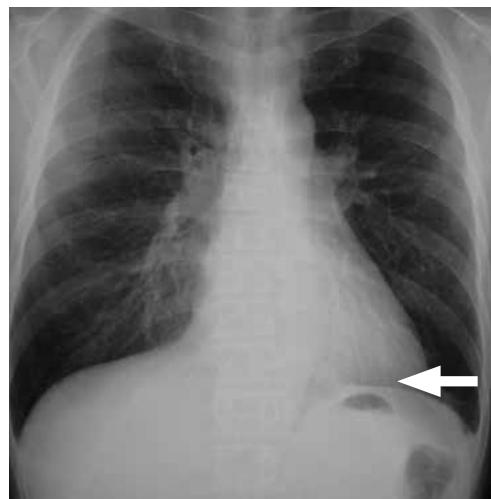
Cy1D4	発熱、呼吸困難あり。咳嗽の増悪、SpO ₂ 89~94%のため、酸素吸入開始。 酸素3LでSpO ₂ 94~95%に改善。
Cy1D5(発現日)	胸部CTにて両側に胸水を少量認め(後日吸気不足による無気肺と判明)、ベルケイド®による急性肺障害を考え、メチルプレドニゾロン500mg/dayの点滴開始。併せて抗菌薬の投与も開始。
発現後D2	メチルプレドニゾロン開始後、速やかに呼吸状態が改善。
発現後D3	メチルプレドニゾロン、抗菌薬は3日で終了し、内服のステロイドに切替後、漸減中止とした。
発現後D7	低酸素血症、急性肺障害、臨床症状(咳嗽、発熱)回復。

投与開始前



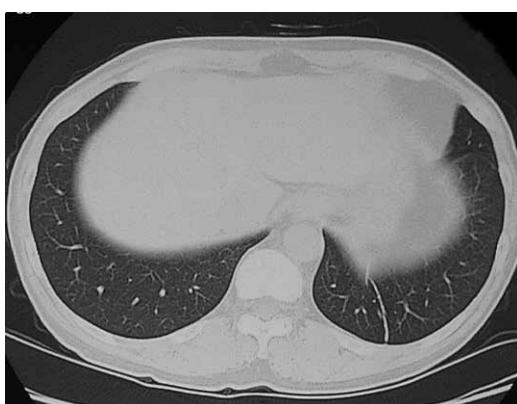
異常を認めない。

発現時



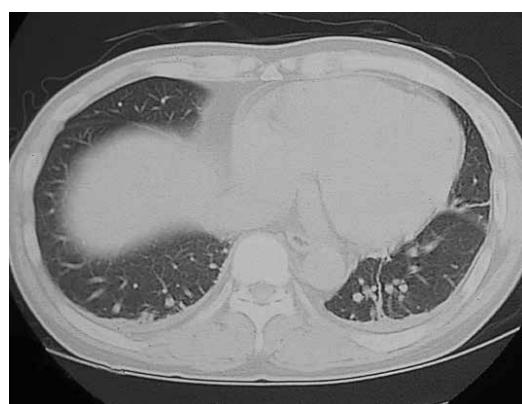
左下葉に小さな板状無気肺が見られる。

投与開始前



左下葉に板状無気肺が見られる。

発現時



左下葉だけでなく舌区や右の下葉に無気肺が認められるようになった。肺野にはそれ以外の異常所見は見られず少量の両側胸水を認める。

【第三者評価委員会】低酸素血症

- 投与前に左下葉に索状陰影を認める。
- 両側胸水を認めるが、気道の変化はなく、画像上の変化に乏しい。
- 肺塞栓の可能性も疑われるが証拠はない(LDH高値)。
- 低酸素血症が発現した理由は不明である。
- 良好な回復を見せた。

症例No.4 報告事象名：間質性肺炎

【製造販売後に認められた再発又は難治性の多発性骨髓腫の症例】

[年齢・性別] 60歳代・女性 [身長] 154cm [体重] 68kg [喫煙歴] なし

[既往歴] なし

[合併症] 高脂血症、腎機能障害

[投与前] 胸部X線・胸部CT：異常所見なし、心電図または心エコー：異常所見なし

[ベルケイド®投与レベル] 1.3mg/m²

[発現までの期間] 投与開始48日目(ベルケイド®1サイクル、2サイクル8回投与)

[臨床症状] 咳嗽、喀痰

[検査]

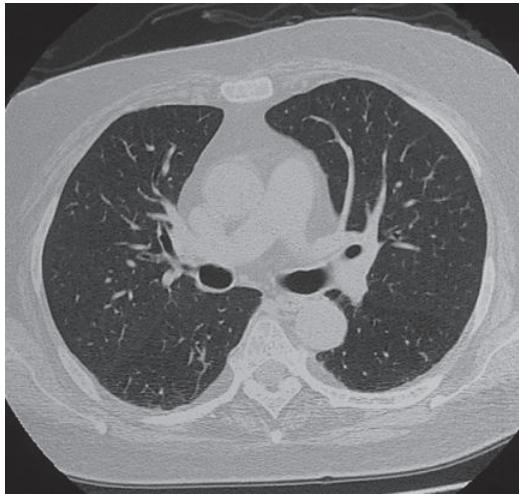
検査	単位	投与前	発現日
体重	kg	68	65.5
体温	°C	36.6	37.1
血圧	mmHg	132/80	114/70
SpO ₂	%	99	95
Hb	g/dL	9.5	9.5
WBC	/μL	2800	4200
Neu	%	49	70
Lym	%	38	14
Plt	X10 ⁴ /μL	8.4	17.8

検査	単位	投与前	発現日
TP	g/dL	5.8	6.7
ALB	g/dL	3.6	
LDH	IU/L	185	199
BUN	mg/dL	14.1	11.7
Cr	mg/dL	0.97	0.75
CRP	mg/dL	0.53	2.58
u-Glu		—	
u-Pro		+ -	
u-Pro	g/dL		0.014
KL-6	IU/mL	486	697(発現後D7)
SP-A	ng/mL	49.1	81.8(発現後D7)
SP-D	ng/mL	18.4	66.6(発現後D7)

[症例経過]

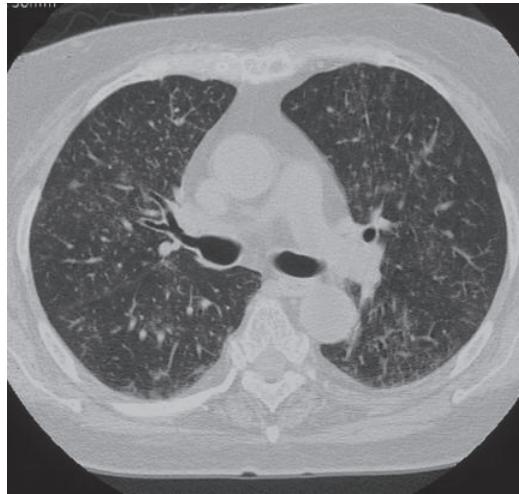
Cy1D31	咳嗽発現、鎮咳薬投与。
Cy1D48(発現日)	胸部CTで淡い線状影、斑状影がみられ細気管支の辺縁がぼやけた像もみられる。肺門、縦隔LN腫大なし。胸水なし。診断：急性間質性肺炎
発現後D2	咳嗽は改善傾向。
発現後D7	発熱が続くため、抗菌剤投与。
発現後D8	BNP : 19.1pg/mL(正常範囲: 18.4pg/mL以下)、CMVアンチゲネミア：陰性、尿中レジオネラ：陰性。
発現後D9	胸部CT実施。発現時にくらべ不变-やや増悪。感染症は否定的であり、ベルケイド®による肺障害と考え、ステロイドパルス療法開始。(メチルプレドニゾロン 1g/日×3日間)
発現後D11	β-Dグルカン<5.0pg/mL
発現後D23	胸部CTを実施し、肺病変は改善傾向。

投与開始前



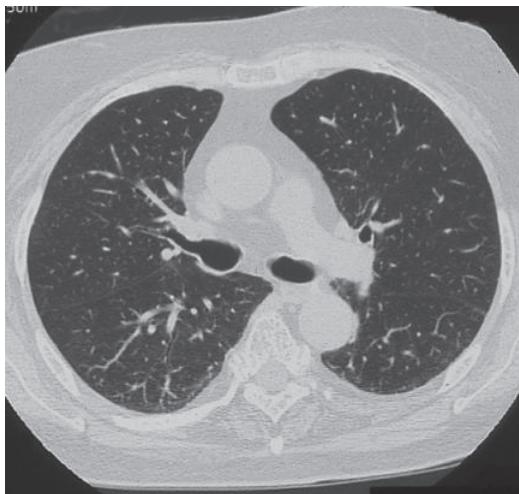
異常を認めない。

発現時



両側肺野にびまん性に無秩序に分布する粒状影を認める。粒状影は概ね均一な大きさであるが、粒状影と重なって不均一なすりガラス陰影を認める。

回復時



発症時に見られた陰影の完全な消失を認める。

【第三者評価委員会】過敏性肺炎型

- 投与前から右横隔膜の位置が高い。それ以外に肺野に特に異常なし。
- 発症時にすりガラス陰影及び粒状陰影が見られる。
- 葉間胸膜にランダムに淡いすりガラス陰影・粒状陰影、胸水はなし。
- 画像上、CMV感染やミノサイクリン、パクリタキセル、イマチニブ、TS-1で報告された過敏性肺臓炎型を疑わせる。

症例No.5 報告事象名：低酸素血症

[造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髓腫を対象とした国内臨床試験にて認められた症例]

[年齢・性別] 70歳代・男性 **[身長]** 155.0cm **[体重]** 51.4kg **[喫煙歴]** あり(継続中)

[既往歴] H. ピロリ感染

[合併症] 頭痛、不眠、倦怠感、高血圧、労作性呼吸困難(Grade 1)、しびれ感

[投与前] 胸部X線・胸部CT：異常所見なし

[ベルケイド[®]投与レベル] 1.3mg/m²(メルファラン9.0mg/m²、プレドニゾロン60mg/m²併用)

[発現までの期間] 投与開始26日目(ベルケイド[®]1サイクル6回投与)

[臨床症状] なし

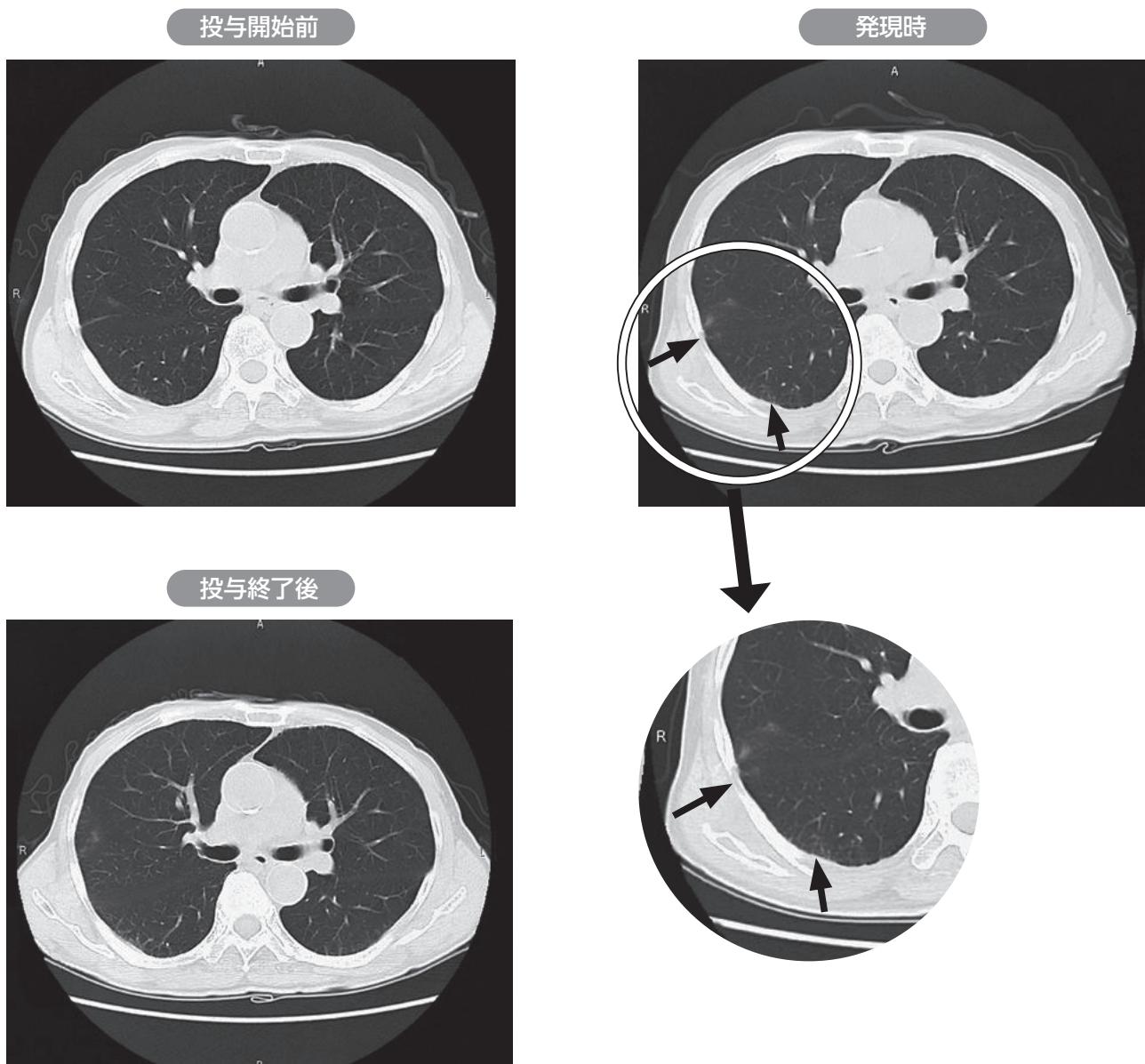
[検査]

検査	単位	投与前	発現時
体温	℃		38.6
SpO ₂	%	97	93
Hb	g/dL	11.6	9.0
WBC	/μL	6200	4000
Neu	%	63.5	95.0
Lym	%	30.3	3.0
Plt	X10 ⁴ /μL	25.6	19.7

検査	単位	投与前	発現時
ALB	g/dL	4.2	3.7
LDH	IU/L	135	126
BUN	mg/dL	23	19
Cr	mg/dL	0.86	0.94
CRP	mg/dL	0.1	1.4
KL-6	IU/mL	229	345

[症例経過]

Cy1D1	ベルケイド [®] 投与開始。SpO ₂ : 98%。
Cy1D3	SpO ₂ : 94%、咳なし、呼吸音正常、発熱なし。
Cy1D23	発熱38.0°C、同日回復、アセトアミノフェン投与。CRP: 1.1。
Cy1D25	ベルケイド [®] 投与。
発現後(発現日) Cy1D26	低酸素血症(Grade 1)発現。SpO ₂ : 93%、PaO ₂ : 57mmHg。対処治療なし。 胸部X線/胸部CT正常。発熱38.6°C。
発現後D1 Cy1D27	低酸素血症回復。SpO ₂ : 97%、CRP: 1.4。
発現後D31 Cy2D1	サイクル2開始。以後、サイクル7(最終サイクル)まで低酸素血症は発現せず。



*ベルケイド®の国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)では臨床症状がなく、次サイクル開始前(42日目)のCT所見にて本症例のような異常所見が発見された症例がありました。

【第三者評価委員会】過敏性肺炎型

- 症状発現時には所見なく、症状改善後、両肺底部に淡いすりガラス様陰影を認める。
- 薬剤性間質性肺炎の所見として矛盾しない。
- 感染は否定的。
- 画像上は、HP(過敏性肺炎、Hypersensitivity pneumonitis)パターン。

安全対策 末梢神経障害(末梢性感覺ニューロパチー・末梢性運動ニューロパチー)

ベルケイド[®]による末梢神経障害(末梢性ニューロパチー、感覚減退、錯覚など)は、感覚性神経障害及び神経障害性疼痛が主体ですが、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ます。用量依存性、累積投与量依存性の傾向を示します。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ります。本剤投与前の症状の有無、本剤投与後に新たに認められた症状、本剤投与後に悪化した症状など十分に観察してください。

【多発性骨髄腫患者に対するベルケイド[®]治療患者の末梢神経障害に関するアンケート調査*】

ベルケイド[®]による末梢神経障害(しひれ)の患者の実態を把握するため、多発性骨髄腫患者に対して全国規模のアンケートが実施されました。

アンケート結果より、「患者が感じる初期症状」、「神経障害を表現した言葉」を以下の図2、3に示します。

患者またはそのご家族が末梢神経障害に対する知識を深めることは、症状の早期発見につながるため、本剤投与前に説明を行うことは非常に重要です。また、末梢神経障害(しひれ)の症状ならびに初期症状を具体的に言語化して提供し、医療従事者と患者の末梢神経障害コミュニケーションツールとして活用することで、医療従事者側も早期対応が可能となり、しひれのコントロール及び悪化予防が期待できます。

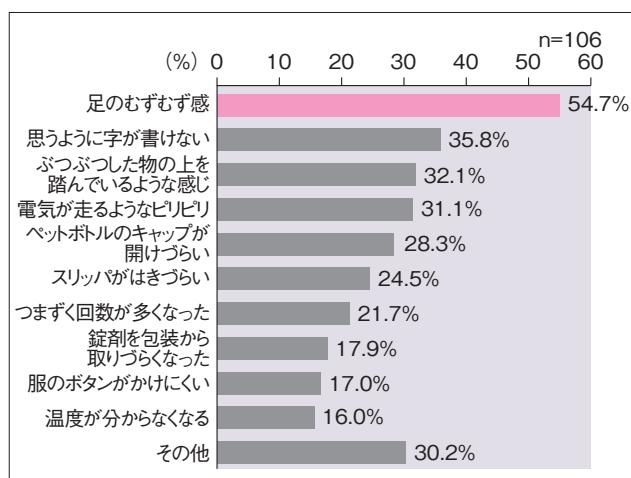


図2 最初に感じた神経障害の症状*

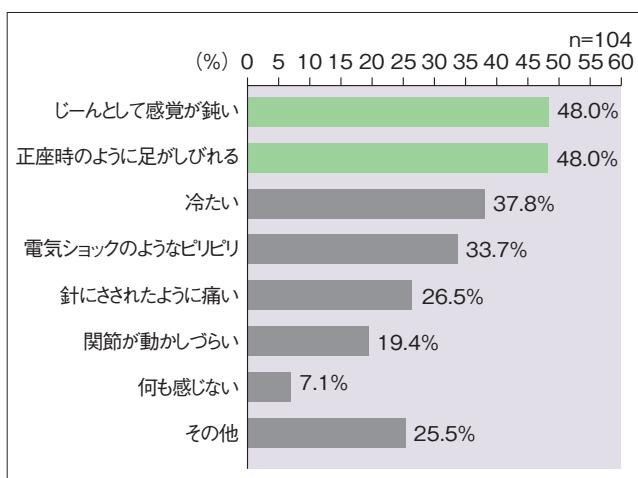


図3 患者が感じている神経障害を表現した言葉*

*図2、図3：日本骨髄腫研究会誌 Vol.1, No.1, March 2011, 45-62 富山県立中央病院 吉田喬先生、吉田弘子先生(看護師)ご提供

*アンケート概要

国内14施設でベルケイド[®]治療を受けた130名を対象に、2010年5月から8月にかけて行われた。アンケート用紙(調査表)は担当医が説明を加えながら患者へ直接手渡し、しひれに関する質問12項目に本人の回答を得た。

回答者：性別は男性61名(47%)、女性69名(53%)であり、年代は40歳代；5%、50歳代；13%、60歳代；50%、70歳代；28%、80歳代；3%であった。ベルケイド[®]治療の場所は、入院21%に比して外来が79%と多く、外来化学療法の21.1%は初回から既に外来実施となっていた。

日本骨髄腫研究会誌 Vol.1, No.1, March 2011

末梢神経障害のマネジメントは投与前のアセスメントと投与後のモニタリングを定期的に持続して行うことが重要です。また、末梢神経障害のチームマネジメントが重要視され、末梢神経障害をコントロールしながらボルテゾミブによる治療を実施する取り組みが行われています。

<投与前のアセスメント>

未治療の多発性骨髄腫患者の19%に中等度の末梢神経障害があるとの報告¹⁾があります。末梢神経障害を早期発見し、適切に対処するためには、投与前の神経症状の把握、前治療歴に関する情報などを確認しておく必要があります。

(確認事項^{2), 3)})

- 前治療歴(ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤、サリドマイド)
- 現病歴(末梢神経障害、糖尿病)
- 多発性骨髄腫の状態(髓外腫瘍、アミロイドーシス、骨病変)

<投与後のモニタリング>

投与後は末梢神経障害の疑いのある自覚症状を定期的にモニタリングし、早期発見につとめる必要があります。既に発現している末梢神経障害の悪化についても十分に観察を行ってください。

神経学的モニタリング実施と非実施を比較した結果、末梢神経障害の発現率は、モニタリング群29%(7/24例)、非モニタリング群56%(19/34例) ($p=0.044$) で、多変量解析において非モニタリング群は末梢神経障害のリスクに関連するという報告(ハザード比[HR] : 4.94、95%信頼区間[95%CI] : 1.31-18.68、 $p=0.019$)があります³⁾。

(注意すべき症状の確認)

- 感覚障害(しひれ、疼痛、錯感覚、感覚鈍麻など)
- 四肢の運動障害(筋の脱力、筋力低下、筋萎縮など)
- 自律神経障害に関連した症状(立ちくらみ、排尿障害)

参考: 神経症状のアセスメントにFACT/GOG Ntxを用いている報告⁴⁾があります。

FACT/GOG Ntx

Functional Assessment of Cancer Therapy scale/Gynecologic Oncology Group-Ntx v4.0

(FACT/GOG Ntx)は、治療特異的尺度でがん治療における神経症状に関するアセスメントツールとして開発され日本語化されています。

1) Delforge M, et al. : Lancet Oncol 11 : 1086, 2010

2) Badros A, et al. : Cancer 110 : 1042, 2007

3) Velasco R, et al. : J Peripher Nerv Syst 15 : 17, 2010

4) 岡村孝 : Expert Nurse 24 : 122, 2008

【末梢性運動/感覚性ニューロパシーの発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、海外臨床試験及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における末梢性運動/感覚性ニューロパシー(感覚減退を含む)の発現頻度を以下に示します。

表17 多発性骨髄腫：末梢神経障害(末梢性運動/感覚性ニューロパシー及び感覚減退を含む)の有害事象発現状況

<静脈内投与で実施した臨床試験>

■国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験

	JPN-102試験(n=87)		MMY3002試験(n=340)		JPN-101試験(n=34)		039試験(n=331)	
	症例数	発現率(%)	症例数	発現率(%)	症例数	発現率(%)	症例数	発現率(%)
全体	59	68	159	47	16	47	120	36
関連あり	59	68	155	46	16	47	115	35
Grade 3以上	9	10	45	13	1	3	26	8
重篤	1	1	4	1	0	0	4	1
投与中止	15	17	41	12	0	0	27	8

<静脈内投与又は皮下投与で実施した臨床試験>

■海外第Ⅲ相臨床試験

	MMY3021試験			
	IV群(n=74)		SC群(n=147)	
	症例数	発現率(%)	症例数	発現率(%)
全体	39	53	56	38
関連あり	37	50	55	37
Grade 3以上	12	16	9	6
重篤	2	3	4	3
投与中止	10	14	9	6

IV群：静脈内投与群、SC群：皮下投与群

表18 マントル細胞リンパ腫：末梢神経障害の有害事象発現状況

<静脈内投与で実施した臨床試験>

■国際共同第Ⅲ相臨床試験

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

【参考：静脈内投与又は皮下投与で実施したベルケイド[®]の臨床試験(MMY3021試験)¹⁾における末梢神経障害の有害事象発現状況】

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とし、静脈内投与(IV)と皮下投与(SC)における有効性と安全性を比較したベルケイド[®]の海外第Ⅲ相臨床試験において、IV群とSC群の間に有効性の差は認められませんでしたが、末梢神経障害の発現率についてはIV群においてSC群と比較し有意に高率であったという報告がなされています。

	IV群(n=74)		SC群(n=147)		p値*
	症例数	発現率(%)	症例数	発現率(%)	
全体	39	53	56	38	0.044
Grade 2以上	30	41	35	24	0.012
Grade 3以上	12	16	9	6	0.026

IV群：静脈内投与群、SC群：皮下投与群

*p値は両側Fisher's exact testによる

1) Moreau P, et al. : Lancet Oncol 12 : 431, 2011

【末梢神経障害の発現までの期間】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における末梢神経障害の発現までの期間を以下に示します。

表19 末梢神経障害の有害事象発現までの期間

	MMY3002試験 MPB群(340例)	LYM3002試験 VcR-CAP群(240例)
発現例数(%)	159(46.8)	73(30.4)
末梢神経障害の発現までの期間(日)		
平均値	82.8	84.9
標準偏差	59.11	48.33
中央値	69.0	83.0
最小値	1.0	8.0
最大値	329.0	256.0

【末梢神経障害の発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における末梢神経障害の発現頻度を以下に示します。

表20 末梢神経障害の事象別副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
灼熱感	0	1(2.9)	0	1(1.0)	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	1(0.4)
感覚鈍麻	1(2.9)	11(32.4)	0	0	3(1.3)	14(5.8)
神経痛	0	4(11.8)	0	0	9(3.8)	25(10.4)
末梢性ニューロパチー	0	0	7(7.1)	51(51.5)	4(1.7)	18(7.5)
錯覚	0	1(2.9)	0	2(2.0)	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)	11(4.6)	52(21.7)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
感覚障害	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	2(0.8)	3(1.3)
末梢神経麻痺	0	0	0	0	0	1(0.4)
自律神経ニューロパチー	0	0	0	0	2(0.8)	3(1.3)
筋萎縮	0	0	0	1(1.0)	0	0
筋力低下	0	3(8.8)	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	1(1.0)	0	0
対麻痺	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	4(11.8)	1(1.0)	8(8.1)	1(0.4)	5(2.1)
第7脳神経麻痺	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査 (RRMM) (1000例)		使用成績調査 (NDMM) (186例)	
	重篤	全 体	重篤	全 体
灼熱感	0	4 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	10 (1.0)	192 (19.2)	0	5 (2.7)
神経痛	2 (0.2)	12 (1.2)	0	0
末梢性ニューロパシー	20 (2.0)	155 (15.5)	3 (1.6)	9 (4.8)
錯覚	0	3 (0.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	0	9 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.6)
多発ニューロパシー	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
感覚障害	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0
筋力低下	5 (0.5)	7 (0.7)	0	0
歩行障害	0	2 (0.2)	0	0
対麻痺	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0
末梢性運動ニューロパシー	0	1 (0.1)	0	0

MedDRA ver19.1 (再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした累積投与量別発現状況＞

ベルケイド[®]の海外第Ⅲ相臨床試験(039試験)¹⁾における末梢神経障害の発現状況を以下に示します。

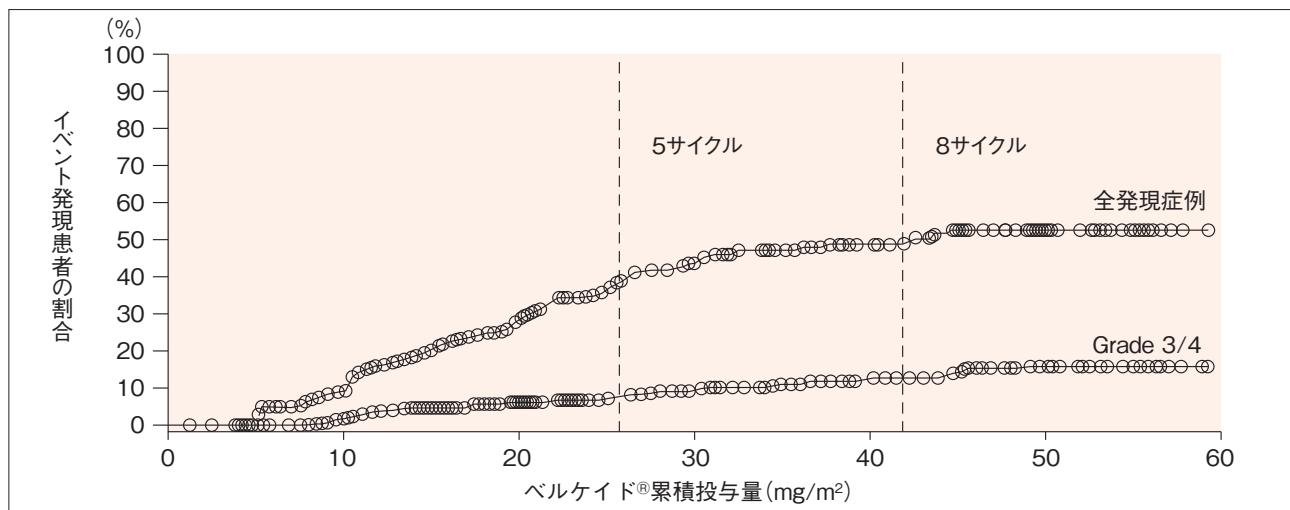


図4 海外第Ⅲ相臨床試験(039試験)における末梢神経障害の発現状況

ベルケイド[®]の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(039試験)における末梢神経障害の推定発現率は5サイクル目(1サイクル3週)までベルケイド[®]の累積投与量の増加とともに上昇し、ベルケイド[®]の累積投与量約26mg/m²でプラトーに達し、5サイクル終了時までに発現することが多い傾向が見られました。Grade 3/4の末梢神経障害の発現率は、投与サイクルの増加に関係なくほぼ一定でした。Grade 2以上の末梢神経障害は64%で110日(中央値、4~627日)で消失又は改善が認められました¹⁾。

＜造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした累積投与量別発現状況＞

ベルケイド[®]の海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)²⁾MPB群の末梢神経障害初回発現時までの本剤累積投与量を以下に示します。

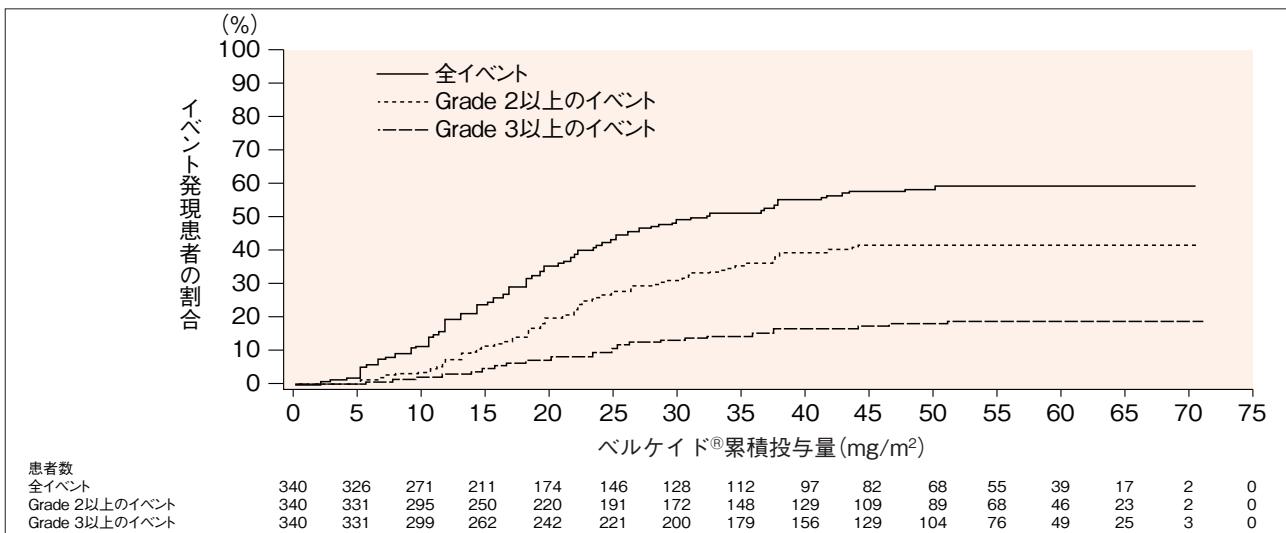


図5 海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)における末梢神経障害の発現状況

ベルケイド[®]の造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)における末梢神経障害の発現は累積投与量の増加とともに上昇し、ベルケイド[®]の累積投与量約45mg/m²でプラトードに達し、4サイクル(1サイクル6週)終了時までに発現することが多い傾向が見られました。

MPB群で認められた末梢神経障害の79%は1.9ヵ月(中央値)でNCI-CTCAEが1グレード以上改善し、60%は5.7ヵ月(中央値)で完全消失しました²⁾。

1) Richardson PG, et al. : Br J Haematol 144 : 895, 2009

2) Dimopoulos MA, et al. : Eur J Haematol 86 : 23, 2011

<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を対象とした累積投与量別発現状況>

ベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)¹⁾ VcR-CAP群の末梢神経障害初回発現時までのベルケイド[®]累積投与量を以下に示します。

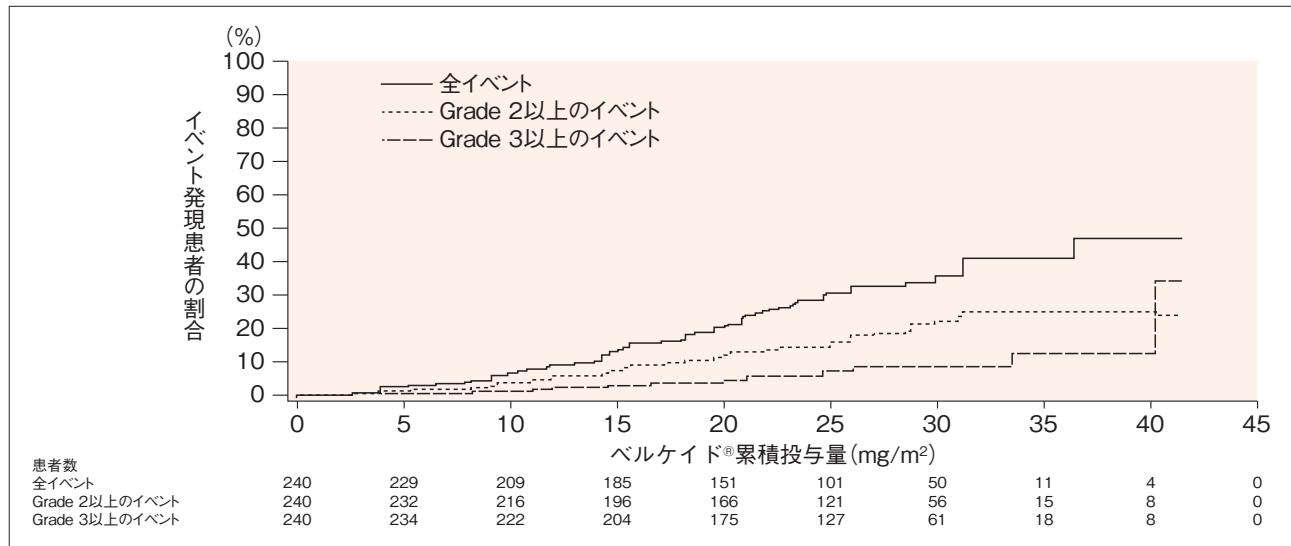


図6 国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)における末梢神経障害の発現状況

ベルケイド[®]の造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)における末梢神経障害の発現はベルケイド[®]の累積投与量の増加とともに上昇する傾向がみられました。

VcR-CAP群で認められた末梢性ニューロパチーNECの90%は46日(中央値、28~62日)で消失又は改善が認められました¹⁾。

【処 置】

末梢神経障害の対処法として最も有効な手段はP.15に記載の用法及び用量変更の目安に基づく減量、休薬及び中止を適切に行うことです。ボルテゾミブによる末梢神経障害は、3週間を1サイクルとした投与方法で5サイクルまで用量依存的に発現又は重症化の割合が上昇し、不可逆な症状を呈する場合もあるので、早期発見が非常に重要です。

MPB療法やVcR-CAP療法において末梢神経障害が発現した場合も、ボルテゾミブ単独療法時と同様にP.15に記載の用法及び用量変更の目安を参考に対処してください。

対症療法は、2010年の米国血液学会(The American Society of Hematology)のeducational book²⁾にて、表21のとおり推奨されております。

1) ボルテゾミブの国際共同第Ⅲ相臨床試験(社内資料:承認時評価資料)

2) Sonneveld P, et al.: Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010 : 423, 2010

表21 末梢神経障害及び神経因性疼痛の対症療法¹⁾

薬剤名	用法及び用量	薬剤名	用法及び用量
カルシウムチャネル α 2- δ リガンド ・プレガバリン ・ガバペンチン*	75mg-300mg bid 300mg-1200mg tid	オピオイド ・トラマドール* ・モルヒネSR*、オキシコドンSR* ・メサドン*	50mg 1日2回-100mg 1日qid 注意深い用量調節、用量の上限なし 疼痛スペシャリストによる投与のみ
抗うつ薬 ・アミトリプチリン ・ノルトリプチリン* ・デュロキセチン*	10mg-100mg qd 10mg-100mg qd 30mg-60mg bid	その他 ・カルバマゼピン* ・ケタミン*	100mg-600mg 1日bid 疼痛スペシャリストによる投与のみ

末梢神経障害の対症療法として上記薬剤を投与する場合には、それぞれの最新の電子添文の「慎重投与」、「相互作用」など、投与前に注意すべき事項を確認してください。

*末梢神経障害に対する効能又は効果、用法及び用量は未承認。

海外臨床試験²⁾では、末梢神経障害及び神経因性疼痛に対して**表22**の処置を規定し、管理可能であったと報告されています。

表22 末梢神経障害及び神経因性疼痛の対症療法

STEP 1	ビタミンB群*及び／又はサプリメント(アセチルL-カルニチン、アルファリポ酸)等を毎日服用。
STEP 2	ガバペンチン*100mg×3回/日を追加し、忍容であれば最高1,200mg/日まで增量。
STEP 3	ノルトリプチリン*25mgを毎日就寝前に追加し、2週後に50mgに增量、その後は100mgまで1カ月ごとに25mgずつ增量。デュロキセチン*20~60mg/日を追加。

*末梢神経障害に対する効能又は効果、用法及び用量は未承認。

ボルテゾミブの各副作用と看護の留意点がまとめられている総説文献^{3), 4)}では、ボルテゾミブの末梢性ニューロパシーは主に感覚性であり、以前から神経障害の症状を呈する患者では投与中に悪化する可能性があるとされています。

表23 治療の事例

可能な介入例
・ガバペンチン* (100mgを1日3回で投与を開始し、1回600mgを1日3回まで漸増し、医師の承認により1日最高2,700mgまで投与可能)
・アミトリプチリン(就寝時に25~50mg)
・セルトラリン* (就寝時に50~100mg)

*末梢神経障害に対する効能又は効果、用法及び用量は未承認。

● その他の注意点

- ・感覚障害と運動障害が混在するニューロパシーが海外第Ⅲ相臨床試験(039試験)のベルケイド[®]群において1%(3/331例)報告されています。
- ・末梢性ニューロパシーに加えて、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シーが関与している可能性がありますが、十分な情報は得られていません。
- ・海外の用量調節に関するIMWGのガイドラインはP.15を参照してください。

1) Sonneveld P, et al. : Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010 : 423, 2010(一部改変)

2) Richardson PG, et al. : J Clin Oncol 27 : 3518, 2009 (online only Appendix一部改変)

3) Colson K, et al. : Cancer Nurs 31 : 239, 2008(一部改変)

4) Colson K, et al. : Clin J Oncol Nurs 8 : 473, 2004(一部改変)

安全対策 ➤ 自律神経ニューロパシー

末梢性ニューロパシーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘など、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性がありますが、十分な情報が得られておりません。

【症 状】

表24 臨床症状(重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害 平成21年5月厚生労働省)

臨床症状	
自律神経障害	感覺障害や運動障害ほど目立たないが、排尿障害、発汗障害、起立性低血圧などがみられることがある。

- ・投与期間中はいずれの時期でも発現する可能性があります。

【発現状況】

ベルケイド®の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における自律神経ニューロパシーの発現頻度を以下に示します。

表25 自律神経ニューロパシーの事象別副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
浮動性めまい	0	3 (8.8)	0	16 (16.2)	1 (0.4)	9 (3.8)
体位性めまい	0	2 (5.9)	0	2 (2.0)	0	0
失神	0	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.3)
自律神経ニューロパシー	0	0	0	0	2 (0.8)	3 (1.3)
眼乾燥	0	1 (2.9)	0	2 (2.0)	0	0
回転性めまい	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.8)
心房頻脈	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 (1.0)	0	0
洞性徐脈	0	0	0	1 (1.0)	0	0
頻脈	0	0	0	3 (3.0)	0	0
起立性低血圧	0	1 (2.9)	0	4 (4.0)	3 (1.3)	3 (1.3)
腹部膨満	0	0	1 (1.0)	10 (10.1)	0	8 (3.3)
口内乾燥	0	0	0	2 (2.0)	0	1 (0.4)
便失禁	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
麻痺性イレウス	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0
消化管運動低下	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	1 (2.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
排尿異常	0	0	0	0	0	0
神経因性膀胱	0	0	0	1 (1.0)	0	0
尿失禁	0	0	0	1 (1.0)	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0
低体温	0	0	0	1 (1.0)	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査 (RRMM) (1000例)		使用成績調査 (NDMM) (186例)	
	重篤	全 体	重篤	全 体
浮動性めまい	0	14(1.4)	0	1(0.5)
体位性めまい	0	1(0.1)	0	0
失神	1(0.1)	3(0.3)	0	0
回転性めまい	0	1(0.1)	0	0
心房頻脈	0	1(0.1)	0	0
徐脈	0	1(0.1)	0	0
頻脈	1(0.1)	1(0.1)	0	0
起立性低血圧	7(0.7)	20(2.0)	0	0
腹部膨満	1(0.1)	23(2.3)	0	0
口内乾燥	0	1(0.1)	0	0
イレウス	4(0.4)	10(1.0)	0	0
麻痺性イレウス	6(0.6)	11(1.1)	1(0.5)	1(0.5)
排尿異常	0	1(0.1)	0	0
神経因性膀胱	3(0.3)	5(0.5)	0	0
尿失禁	0	1(0.1)	0	0
尿閉	1(0.1)	7(0.7)	0	0
低体温	0	1(0.1)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【処 置】

- ・脱水については補水と電解質の摂取により処置してください(臨床症状に応じて継続的な水分補給を勧めてください)。

安全対策 イレウス

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるイレウスの発現頻度を以下に示します。

表26 イレウスの副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
イレウス	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	0
麻痺性イレウス	0	0	1(1.0)	2(2.0)	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0
亜イレウス	0	0	1(1.0)	2(2.0)	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
イレウス	4(0.4)	10(1.0)	0	0
麻痺性イレウス	6(0.6)	11(1.1)	1(0.5)	1(0.5)
腸閉塞	0	5(0.5)	0	0
亜イレウス	1(0.1)	3(0.3)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【処置】

- ・麻痺性イレウスが疑われる場合には、腹部X線検査、腹部超音波検査、腹部CT検査を適宜実施してください。

【ベルケイド[®]の製造販売後に麻痺性イレウスが認められた再発又は難治性の多発性骨髄腫の症例】

【年齢・性別】50歳代・女性 【身長】161cm 【体重】55kg 【既往歴】なし

【合併症】深部静脈血栓症、肺梗塞、髄膜炎

【投与前】

VAD療法	2004年 8月3日～2005年11月 7日
MP療法	2004年12月1日～2005年 9月18日
VEP療法	2005年 1月7日～2006年 3月31日
MCNU+MP	2005年 2月4日～2005年 2月13日
VAD療法	2006年 2月2日～2007年 2月 7日
放射線療法(右腸骨、45Gy)	2006年11月22日～2006年12月13日

【ベルケイド[®]投与レベル、発現までの期間】

ベルケイド[®]投与[Cy1D1：2007年3月27日]

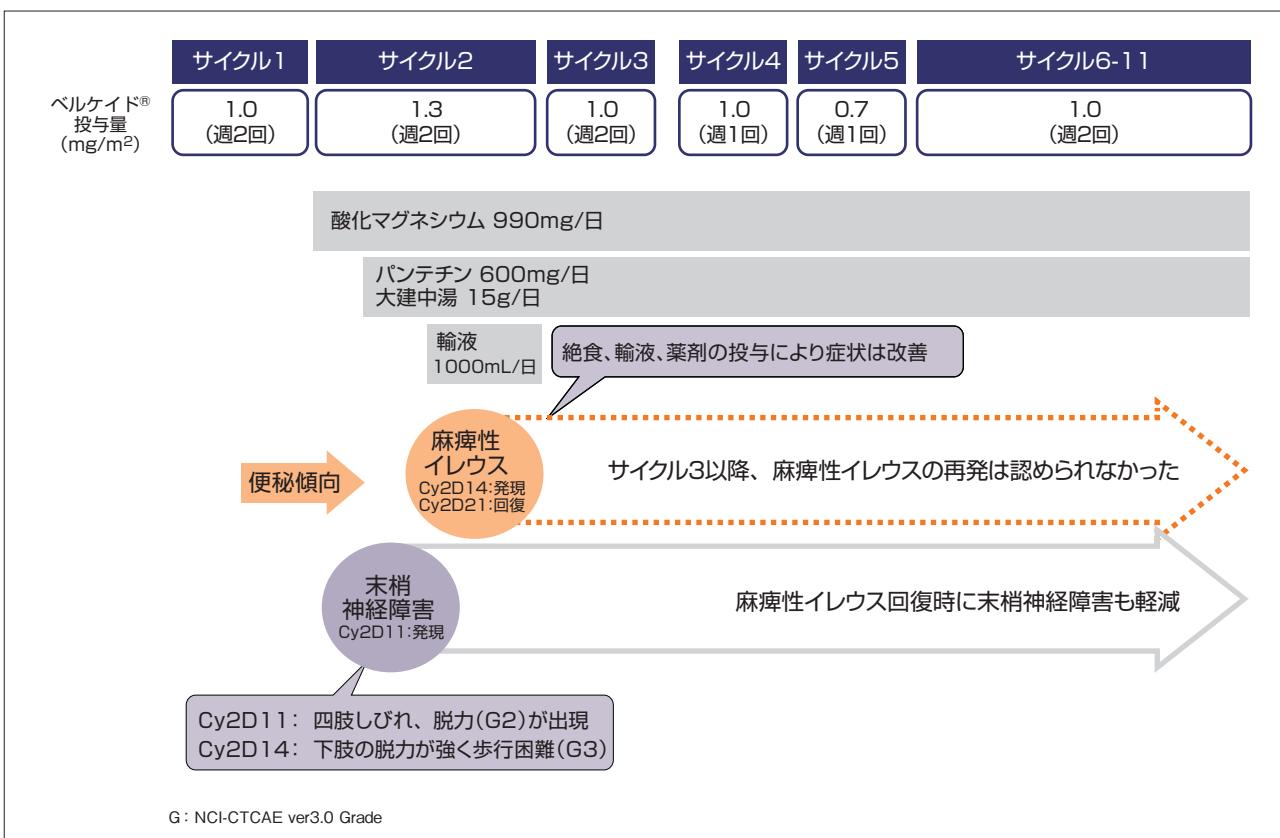
1.0mg/m ²	1サイクル	D1、D4、D8、D11		
1.3mg/m ²	2サイクル	D1、D4、D8、D11		
1.0mg/m ²	3サイクル	D1、D5、D8、D11	4サイクル	D1、D8、D15
0.7mg/m ²	5サイクル	D1、D8、D15、D22		
1.0mg/m ²	6サイクル	D1、D4、D8、D11	7サイクル	D1、D8、D12
	8サイクル	D1、D4、D8、D11	9サイクル	D1、D8、D11
	10サイクル	D1、D4、D8、D11	11サイクル	D1、D4

発現日：投与開始35日目

[臨床経過] (Cy: サイクル D: 日 Day: ベルケイド®投与開始からの累積日数 G: NCI-CTCAE ver3.0 Grade)

Cy1D21 (Day21)	便秘傾向が出現。	
Cy2D1 (Day22)	1サイクル目は血小板減少のため1.0mg/m ² で開始し、2サイクル目は血小板減少の回復により1.3mg/m ² に增量し投与開始。	
Cy2D3 (Day24)	酸化マグネシウムを投与開始。	
Cy2D11 (Day32)	四肢しびれ、脱力(G2)が出現。	
Cy2D14 (Day35)	下肢の脱力が強く歩行困難(G3)となり、外泊より帰院。 Day21頃より認められていた便秘傾向が増強し、腹部膨隆をきたした。腹部X線上、腸管ガスの増加が認められたことから、麻痺性イレウスと診断された。	
Cy2D15 Cy2D22	Cy2D15腹部X線 	Cy2D22腹部X線 
Cy2D16 (Day37)	歩行可能となった。	
Cy2D21 (Day42)	絶食及びパンテチン、輸液、大建中湯等の投与により、症状が改善した。四肢のしびれ、脱力も軽減した。	
Cy3D1 (Day50)	3サイクル目を1.0mg/m ² に減量し、投与開始。	
Cy4D1 (Day78)	左上下肢の疼痛を伴うしびれ(G2)のため、4サイクル目を1.0mg/m ² 週1回に変更し投与開始。	
Cy4D18 (Day95)	末梢神経障害(指先のチリチリ感、足がジンジンし、踵が痛い)の悪化(G3)のため、4サイクル4回目の投与をスキップした。	
Cy4D23 (Day100)	4サイクル終了時の抗腫瘍効果判定がPRのため、しばらく休薬した。 3サイクル以降、麻痺性イレウスの再発は認められなかった。	

[症例の概要]



安全対策 低血圧

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における低血圧の発現頻度を以下に示します。

表27 低血圧の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
低血圧	0	0	0	13(13.1)	1(0.4)	5(2.1)
起立性低血圧	0	1(2.9)	0	4(4.0)	3(1.3)	3(1.3)
血圧低下	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
低血圧	1(0.1)	29(2.9)	0	0
起立性低血圧	7(0.7)	20(2.0)	0	0
血圧低下	0	1(0.1)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【処置】

- ・低血圧に対して、降圧薬を投与されている場合には降圧薬の用量調節、水分補給、合成鉱質コルチコイド剤の投与などの処置を行ってください。
- ・失神の既往や症状を有する患者、低血圧を伴うことが知られている薬剤の投与を受けている患者、脱水症状のある患者に本剤を投与する場合は、注意してください。

【その他の注意点】

- ・起立性低血圧があらわれることがあるため、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しないように注意するよう患者に指導してください。

安全対策 骨髓抑制

ベルケイド[®]投与後の骨髓抑制を血小板減少、白血球(好中球)減少、貧血に分類し以下に示します。

血小板減少

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髓腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における血小板減少の発現頻度を以下に示します。

表28 血小板減少の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血小板減少症	6(17.6)	13(38.2)	53(53.5)	98(99.0)	124(51.7)	163(67.9)
血小板数減少	5(14.7)	16(47.1)	0	0	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
血小板減少症	3(0.3)	55(5.5)	1(0.5)	1(0.5)
血小板数減少	47(4.7)	624(62.4)	3(1.6)	11(5.9)

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髓腫、NDMM: 未治療の多発性骨髓腫

【症 状】

ベルケイド[®]との関連性を否定できないと判断された血小板数減少発現例について、各検査値の最低値及び最低値までの日数は次表のとおりです。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を超えており、国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)の方が最低値までの日数が長い傾向がありました。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してください。

表29 骨髓抑制発現例での最低値及び最低値までの日数(国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(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)
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	28	18.3 (5.83)	16.9 (11.2, 38.1)	6.1 (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。

表30 骨髓抑制発現例での最低値及び最低値までの日数(国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(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)
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	86	19.1 (6.599)	18.3 (8.4, 48.8)	4.6 (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。

表31 製造販売後調査(特定使用成績調査)における2サイクルまでの最低値及び最低値までの日数(n=525)

項目	サイクル	症例数 (例)	当該サイクル 投与前値 中央値(範囲)	当該サイクル 最低値 中央値(範囲)	最低値までの 期間(日) 中央値(範囲)	回復例数 (%)	最低値からの 回復期間(日) 中央値(範囲)
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	1サイクル	496	13.40 (0.1-271.0)	5.80 (0.1-217.0)	11 (1-130)	273 (55.04)	11 (2-51)
	2サイクル	384	13.10 (0.3-232.0)	5.95 (0.4-162.0)	11 (2-98)	181 (47.14)	11 (2-67)

有害事象の発現の有無にかかわらず、投与前値(ベースライン)より低下した症例を集計。

回復：投与前値又は施設基準値まで回復した症例を回復症例としている。

2008年特定使用成績調査中間集計(2008年4月25日時点)

【処 置】

- ・血球数のモニタリングを実施してください。
- ・血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 未満の場合は医師の判断により血小板の輸血を行ってください。
- ・ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、血小板輸血を受けた患者の割合はVcR-CAP群で240例中54例(22.5%)であり、R-CHOP群で242例中7例(2.9%)でした。

【参考：血小板減少症のVcR-CAP群とR-CHOP群における有害事象発現状況の比較】

ベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)におけるVcR-CAP群とR-CHOP群それぞれにおける血小板減少症の有害事象発現状況について以下に示します。

表32 血小板減少症(出血を伴う血小板減少症を含む)の有害事象発現状況

	VcR-CAP群 (240例)	R-CHOP群 (242例)
発現例数	173 (72.1)	47 (19.4)
下限基準値以下のすべての血小板数の減少(Lab data)		
発現例数	232 (96.7)	160 (66.1)
NCI-CTCAE Grade 発現例数		
Grade 1	34 (14.2)	104 (43.0)
Grade 2	40 (16.7)	31 (12.8)
Grade 3以上	158 (65.8)	25 (10.3)
Grade 4以上の血小板減少症を伴う出血関連事象		
発現例数	4 (1.7)	1 (0.4)
NCI-CTCAE Grade 発現例数		
Grade 1	2 (0.8)	0
Grade 2	0	0
Grade 3以上	2 (0.8)	1 (0.4)

白血球(好中球)減少

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における白血球(好中球)減少の発現頻度を以下に示します。

表33 白血球(好中球)減少の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
好中球減少性感染	0	0	3(3.0)	11(11.1)	0	1(0.4)
無顆粒球症	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2(5.9)	2(5.9)	1(1.0)	1(1.0)	31(12.9)	36(15.0)
顆粒球減少症	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	4(11.8)	14(41.2)	72(72.7)	97(98.0)	90(37.5)	100(41.7)
リンパ球減少症	8(23.5)	12(35.3)	93(93.9)	98(99.0)	44(18.3)	48(20.0)
好中球減少症	9(26.5)	15(44.1)	77(77.8)	96(97.0)	180(75.0)	190(79.2)
リンパ球数減少	11(32.4)	22(64.7)	0	0	0	0
単球数減少	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	13(38.2)	18(52.9)	0	0	0	0
好塩基球百分率減少	0	0	0	0	0	0
好酸球百分率減少	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
無顆粒球症	0	1(0.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	14(1.4)	3(1.6)	3(1.6)
顆粒球減少症	1(0.1)	2(0.2)	0	0
白血球減少症	2(0.2)	21(2.1)	0	0
リンパ球減少症	0	4(0.4)	0	0
好中球減少症	0	18(1.8)	1(0.5)	1(0.5)
リンパ球数減少	1(0.1)	102(10.2)	0	0
単球数減少	0	2(0.2)	0	0
好中球数減少	7(0.7)	156(15.6)	1(0.5)	6(3.2)
好塩基球百分率減少	0	1(0.1)	0	0
好酸球百分率減少	0	2(0.2)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【症 状】

ベルケイド[®]との関連性を否定できないと判断された白血球(好中球)減少発現例について、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す。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を超えており、国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)の方が最低値までの日数が長い傾向がありました。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してください。

表34 骨髄抑制発現例での最低値及び最低値までの日数(国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(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)
白血球数(/μL)	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(/μL)	31	2239.7 (881.9)	2006 (1118, 4088)	904.8 (447.3)	864 (378, 1886)	36.3 (32.4)	29 (4, 123)

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出。

表35 骨髄抑制発現例での最低値及び最低値までの日数(国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(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)
白血球数(/μL)	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(/μL)	84	2777 (1640.2)	2405 (1000, 13980)	728 (378.4)	664 (140, 1920)	71.0 (79.84)	29.0 (6, 379)

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出。

表36 製造販売後調査(特定使用成績調査)における2サイクルまでの最低値及び最低値までの日数(n=525)

項目	サイクル	症例数(例)	当該サイクル投与前値 中央値(範囲)	当該サイクル最低値 中央値(範囲)	最低値までの期間(日) 中央値(範囲)	回復例数(%)	最低値からの回復期間(日) 中央値(範囲)
好中球数(/μL)	1サイクル	464	1965 (65.0-17575.0)	1304 (38.1-12400.0)	10 (1-146)	311 (67.03)	5 (2-57)
	2サイクル	364	1875 (62.9-17918.0)	1537 (53.0-12485.3)	10 (2-99)	190 (52.20)	5 (2-53)
リンパ球数(/μL)	1サイクル	474	913 (73.0-10735.2)	504 (9.0-5120.0)	11 (1-101)	309 (65.19)	6 (2-105)
	2サイクル	370	811 (18.0-9072.0)	496 (2.7-2175.8)	11 (2-63)	181 (48.92)	6 (2-53)

有害事象の発現の有無にかかわらず、投与前値(ベースライン)より低下した症例を集計。

回復：投与前値又は施設基準値まで回復した症例を回復症例としている。

2008年特定使用成績調査中間集計(2008年4月25日時点)

【処 置】

- ・血球数のモニタリングを実施してください。
- ・好中球数が500/μL未満に達した場合や発熱性好中球減少症が発現した場合は、顆粒球コロニーフォーミング因子製剤(G-CSF)の投与を考慮してください。
- ・ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験においてG-CSF製剤は、好中球減少症、発熱性好中球減少症の予防もしくは治療に使用することが可能であり、G-CSF製剤の投与を受けた患者の割合は29.6%(71/240例)で、予防投与は8.8%(21/240例)でした。

【参考：好中球減少症のVcR-CAP群とR-CHOP群における有害事象発現状況の比較】

ベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)におけるVcR-CAP群とR-CHOP群それぞれにおける好中球減少症の有害事象発現状況について以下に示します。

表37 好中球減少症(感染を伴う好中球減少症を含む)の有害事象発現状況

	VcR-CAP群 (240例)	R-CHOP群 (242例)
発現例数	220 (91.7)	196 (81.0)
下限基準値以下のすべての好中球数の減少(Lab data)		
発現例数	235 (97.9)	226 (93.4)
NCI-CTCAE Grade 発現例数		
Grade 1	8 (3.3)	7 (2.9)
Grade 2	15 (6.3)	21 (8.7)
Grade 3 以上	212 (88.3)	198 (81.8)
Grade 3またはGrade 4の好中球減少症を伴う感染関連事象		
発現例数	98 (40.8)	70 (28.9)
NCI-CTCAE Grade 発現例数		
Grade 1	21 (8.8)	17 (7.0)
Grade 2	44 (18.3)	32 (13.2)
Grade 3 以上	33 (13.8)	21 (8.7)

貧 血

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における貧血の発現頻度を以下に示します。

表38 貧血の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
貧血	11(32.4)	25(73.5)	35(35.4)	63(63.6)	23(9.6)	86(35.8)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
貧血	10(1.0)	153(15.3)	1(0.5)	1(0.5)
ヘモグロビン減少	2(0.2)	60(6.0)	0	0
赤血球数減少	0	4(0.4)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【症 状】

ベルケイド[®]との関連性を否定できないと判断された貧血発現例について、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す。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を超えており、国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)の方が最低値までの日数が長い傾向がありました。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してください。

表39 骨髄抑制発現例での最低値及び最低値までの日数(国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(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	10.7 (1.76)	10.1 (8.1, 14.8)	8.7 (1.69)	9.1 (6.2, 13)	44.8 (36)	32 (2, 158)

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出。

表40 骨髄抑制発現例での最低値及び最低値までの日数(国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(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	10.1 (1.549)	10.3 (8.0, 14.6)	8.2 (1.122)	7.9 (6.5, 11.1)	63.8 (89.20)	24.0 (2, 412)

*最低値までの日数は全投与期間を通して算出。

表41 製造販売後調査(特定使用成績調査)における2サイクルまでの最低値及び最低値までの日数(n=525)

項目	サイクル	症例数 (例)	当該サイクル 投与前値 中央値(範囲)	当該サイクル 最低値 中央値(範囲)	最低値までの 期間(日) 中央値(範囲)	回復例数 (%)	最低値からの 回復期間(日) 中央値(範囲)
ヘモグロビン (g/dL)	1サイクル	485	8.80 (4.4-16.1)	8.15 (4.1-15.2)	8 (1-78)	327 (67.42)	5 (2-112)
	2サイクル	378	9.10 (5.7-20.1)	8.80 (5.2-14.6)	8 (2-74)	206 (54.50)	5 (2-68)

有害事象の発現の有無にかかわらず、投与前値(ベースライン)より低下した症例を集計。

回復：投与前値又は施設基準値まで回復した症例を回復症例としている。

2008年特定使用成績調査中間集計(2008年4月25日時点)

【処 置】

- ・血球数のモニタリングを実施してください。
- ・ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、赤血球輸血を受けた患者の割合はVcR-CAP群で240例中52例(21.7%)であり、R-CHOP群で242例中42例(17.4%)でした。

帯状疱疹

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における帯状疱疹の発現頻度を以下に示します。

表42 帯状疱疹の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
帯状疱疹	0	1(2.9)	1(1.0)	6(6.1)	5(2.1)	9(3.8)
播種性帯状疱疹	0	0	1(1.0)	1(1.0)	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
帯状疱疹	15(1.5)	121(12.1)	2(1.1)	10(5.4)
播種性帯状疱疹	0	3(0.3)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【処置】

- NCCNガイドライン(多発性骨髄腫¹⁾、がん関連の感染症の予防と治療²⁾)では、ボルテゾミブによる治療は帯状疱疹の発現リスクHighに分類されており、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルの予防投与*を考慮することが推奨されています。なお、抗ウイルス薬の用法及び用量の記載はありません。
- アシクロビル(内服薬)については、平成23年9月28日保医発0928第1号「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取り扱いに関する通知」に『「ボルテゾミブ使用時の管理」に対して処方した場合、当該事例を審査上認める』とされていることよりボルテゾミブ治療中の帯状疱疹予防目的のアシクロビルも保険審査上認めるとしています。

*帯状疱疹に対するバラシクロビル、ファムシクロビルの予防投与は国内で承認された効能又は効果ではありません。

【参考：ベルケイド[®]の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した海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)】

ベルケイド[®]の海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)では、抗ウイルス薬による予防投与を推奨していました。これに従いMPB群の340例中90例(26.5%)に抗ウイルス薬が予防投与されました。予防投与を受けた90例のうち3例(3.3%)に帯状疱疹が認められましたが、予防投与をしなかったMPB群では250例中43例(17.2%)に帯状疱疹が認められました。これらのことからMPB群では抗ウイルス薬の予防投与により、帯状疱疹の発現頻度が低下したと考えられます。

以下にベルケイド[®]の海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)、国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)及び製造販売後調査(特定使用成績調査)における抗ウイルス薬投与有無別の帯状疱疹の発現状況と検定結果を示します。各試験、調査において抗ウイルス薬の投与量、投与期間は同一ではないため、一概に比較はできません。

表43 抗ウイルス薬投与有無別の帯状疱疹^{*}の発現率

試験/調査名	抗ウイルス薬 予防投与有無	症例数	帯状疱疹		検定結果
			発現例数	発現率(%)	
MMY3002試験(MPB群) ^a (n=340)	なし	250	43	17.2	Fisher p=0.0018
	あり	90	3	3.3	
JPN-102試験(第Ⅱ相部分) ^b (n=87)	なし	28	2	7.1	Fisher p=1.0000
	あり	59	5	8.5	
特定使用成績調査 ^c (n=525)	なし	501	48	9.6	Fisher p=0.7513
	あり	24	1	4.2	

*MMY3002試験(MedDRA ver10.0)及びJPN-102試験(MedDRA ver13.0)では、基本語(PT)が帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、多神経分節性帯状疱疹、耳帯状疱疹、眼帯状疱疹、帯状疱疹虹彩脈絡膜炎[MMY3002試験のみ、ver13.0では眼帯状疱疹の下層語(LLT)]と定義した。特定使用成績調査では、基本語(PT)が帯状疱疹と定義した。

a: 2007年6月15日 Clinical cut-off時点、b: 2011年2月4日 Data cut-off時点、c: 2008年特定使用成績調査中間集計(2008年4月25日時点)

帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の予防投与の用法及び用量は確立していませんが、以下に報告された事例^{3), 4)}を示します。

表44 抗ウイルス薬の予防投与状況

	薬剤名	投与量・投与期間	帯状疱疹発現状況
Aoki et al. ³⁾	アシクロビル	・200mg/日、1日1回連日経口投与をボルテゾミブ治療期間中投与(19例) ・アシクロビル投与なし群(14例)	予防なし群(43%、6/14例)と比較し、200mg/日予防投与群(0%、0/19例)は帯状疱疹発現率を有意に低下させた(p=0.003)*。
Kim et al. ⁴⁾	アシクロビル	・400mg/日をボルテゾミブ治療終了まで(36例) ・400mg/日をボルテゾミブ4サイクル終了まで(25例) ・200mg/日(19例)	帯状疱疹は200mg/日群で5例発現し、400mg/日群の2例よりも有意に高かった(p=0.007)*。400mg/日群のうち、ボルテゾミブ治療終了まで予防投与された36例は帯状疱疹の発現が認められなかった。

*Fisher直接確率法

【参考: ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)】

ベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)では、抗ウイルス薬による予防投与を推奨していました。これに従いVcR-CAP群の240例中137例(57.1%)に抗ウイルス薬が予防投与されました。予防投与を受けた137例のうち5例(3.6%)に帯状疱疹が認められましたが、予防投与をしなかった群では103例中11例(10.7%)に帯状疱疹が認められました。これらのことからVcR-CAP群では抗ウイルス薬の予防投与により、帯状疱疹の発現頻度が低下したと考えられます。

以下にベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)における抗ウイルス薬投与有無別の帯状疱疹の発現状況を示します。

表45 マントル細胞リンパ腫: 抗ウイルス薬投与有無別の帯状疱疹の有害事象発現状況

	LYM3002試験(VcR-CAP群)		
	合計	抗ウイルス薬投与	
		なし	あり
合計	240	103	137
帯状疱疹なし	224(93.3%)	92(89.3%)	132(96.4%)
帯状疱疹あり	16(6.7%)	11(10.7%)	5(3.6%)

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma V3, 2023

2) NCCN Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection V1, 2023

3) Aoki T, et al. : Jpn J Clin Oncol 41 : 876, 2011

4) Kim SJ, et al. : Jpn J Clin Oncol 41 : 353, 2011

B型肝炎ウイルス(HBV)再活性化

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験において報告はありませんでした。また、多発性骨髄腫を対象にした製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)においても、報告はありませんでした。ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における発現頻度を以下に示します。

表46 B型肝炎の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
B型肝炎	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
B型肝炎	0	0	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

ベルケイド[®]の製造販売後に、副作用自発報告としてB型肝炎4例、B型肝炎ウイルス検査陽性1例、B型肝炎DNA測定値陽性1例が報告されました(2012年8月時点)。

表47 多発性骨髄腫：B型肝炎(B型肝炎ウイルス再活性化を含む)の副作用発現状況(製造販売後の副作用自発報告)

	発現例数
B型肝炎	4
B型肝炎ウイルス検査陽性	1
B型肝炎DNA測定値陽性	1

6例のうち、投与前のHBV感染状態が確認できていない1例を除いた5例^{1), 2), 3)}について、ベルケイド[®]治療開始前はHBs抗原陰性でしたが、HBs抗体またはHBc抗体の陽性が確認されていました。

B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化と感染(欧州添付文書) リツキシマブとVELCADEを併用する場合、HBV感染のリスクのある患者に対して治療の開始前には常にHBVスクリーニングを行うこと。B型肝炎の保有者ならびにB型肝炎の既往のある患者は、VELCADEとリツキシマブの併用療法の間及びその後、進行中のHBV感染の臨床的及び検査上の徴候を密接に観察すること。抗ウイルス予防を考慮すること。詳細はリツキシマブのSummary of Product Characteristicsを参考にすること。
--

【参考：ベルケイド[®]の国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)におけるHBV再活性化の管理方法】

ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)では、下記の方法にてHBV再活性化の管理を行っていました。

- ・必須のスクリーニング検査としてHBs抗原及びHBc抗体検査を実施すること。
- ・リスクが高い活動性B型肝炎の患者は除外とし、B型肝炎のキャリアについては注意深くモニタリングするよう推奨した上で、組み入れ可とすること。
- ・B型肝炎キャリア患者については、リツキシマブ治療後の数ヵ月間、臨床症状及びHBVの活性を慎重にモニターすること。状態が悪化した患者では、リツキシマブの投与を中止し、適切な治療を開始する。活動性B型肝炎を有する患者にリツキシマブを投与しないこと。
- ・HBs抗原陽性の患者に対しては、化学療法終了後にラミブジン100mg/日(又は他の核酸類似体)を予防的に8週間経口投与することを推奨。

【臨床経過】

がん化学療法・免疫抑制療法後のHBV再活性化の臨床経過の特徴として以下の3点があげられています⁴⁾。

- ・多くはがん化学療法・免疫抑制療法が終了したのちに肝炎が発症する。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、がん化学療法開始早期に肝炎が発症する場合がある。
- ・肝炎の発症に先行して、血中にHBV-DNAの増加が認められる。
- ・HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においてもB型肝炎再活性化が起こりうる。

【発現時期】

多発性骨髄腫：

製造販売後に報告され、ベルケイド[®]投与開始から発現までの日数が確認できた5例の発現時期は、最短9日から最長11ヵ月(治療終了後4ヵ月で肝炎発症)でした。

ベルケイド[®]投与9日目にHBs抗原陽性化が確認された症例は、ベルケイド[®]治療開始時及び治療開始直前の検査結果がなく、ベルケイド[®]治療開始約2ヵ月前に実施した自家末梢血幹細胞移植後にB型肝炎の再活性化が認められていた可能性も考えられる症例でした。

マントル細胞リンパ腫：

ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(LYM3002試験)において認められた2例の発現時期はそれぞれ試験開始から42日目、293日目(治療終了後97日)でした。

試験開始から293日目で発現した1例は40日目と83日目にGrade 1の肝機能異常が認められていた症例で、302日目(治療終了後106日)にB型肝炎により死亡しました。

1)和泉透：臨床血液 50：1261, 2009

2)具嶋里香：第96回日本消化器病学会九州支部例会/第90回日本消化器内視鏡学会九州支部例会プログラム・抄録集 p.141, 2010

3)Tanaka H, et al. : J Clin Exp Hematop 52 : 67, 2012

4)Kusumoto S, et al. : Int J Hematol 90 : 13, 2009

【リスク因子】

HBV再活性化のリスクは、がん化学療法・免疫抑制療法に伴う宿主の免疫状態と、治療前のHBV感染状態によって異なります¹⁾。

<免疫抑制に関連する因子>

- ・ステロイド併用化学療法
- ・造血幹細胞移植(同種>自家)
- ・臓器移植及び悪性リンパ腫

ベルケイド[®]の製造販売後に報告された多発性骨髄腫患者6例中5例はデキサメタゾンを併用していました。6例中3例は造血幹細胞移植を実施した症例でした。

<HBV感染状況>

- ・治療前のHBV関連マーカー(HBs抗原、HBe抗原、HBc抗体、HBs抗体)の有無
一般にHBs抗原陽性症例はウイルス量が多く、ハイリスク群と言われています。また、HBs抗原陰性例の一部(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)もハイリスク群と言われています。
- ・HBV-DNA量

【予防・観察・処置】

日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」に従い、本剤投与前及び投与後の定期的検査と処置を実施してください。(詳細はP.65、66参照)

- ・HBs抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則です。
*抗ウイルス薬の予防投与期間についてエビデンスはなく、確立していません。
- ・HBs抗原陰性例については、初回化学療法の段階からHBc抗体、HBs抗体は必ずチェックしてください。
- ・HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV-DNAモニタリング(月1回、化学療法中及び化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、HBV-DNA陽性化時点で抗ウイルス薬の投与を開始してください。

ベルケイド[®]の製造販売後に報告された多発性骨髄腫患者6例の発現後の治療は、未治療1例、エンテカビル4例、エンテカビルとグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液1例でした。

1)Kusumoto S, et al. : Int J Hematol 90 : 13, 2009

ベルケイド®の症例 報告事象名：帯状疱疹、HBV再活性化

【製造販売後に認められた再発又は難治性の多発性骨髄腫の症例】

[年齢・性別] 60歳代・男性 [身長] 164cm [体重] 53kg

[既往歴] B型肝炎

[合併症] なし

[投与前] 胸部X線・胸部CT：異常所見なし、心電図または心エコー：異常所見なし

[ベルケイド®投与レベル] 1.3mg/m²

[発現までの期間] 投与開始24日目

ベルケイド®投与

1サイクル D1、D4、D8、D11

2サイクル D1、D4、D8、D11

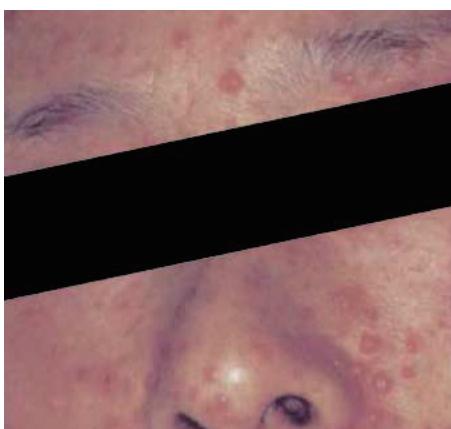
3サイクル D1

[臨床症状] 帯状疱疹

【症例経過】(Cy:サイクル D:日)

ベルケイド®投与開始の1年5ヵ月前	自家移植
ベルケイド®投与開始の5ヵ月前	HBc抗体(+)、HBs抗原(-)
Cy2D1	右胸部違和感出現。
Cy2D2	帯状疱疹と診断し、アシクロビル投与開始。
Cy2D4	サイクル2の2回目投与。2回目の投与日と翌日のデキサメタゾンを中止。
Cy2D8	サイクル2の3回目投与。投与当日と翌日のデキサメタゾンを再開。
Cy2D10	HBs抗原が陽性化したため、エンテカビルを開始。
Cy2D13	顔面にも発疹が出現し、汎発性疱疹と診断し、以後のベルケイド®による治療を中断した。
Cy2D26	HBV定量(TMA法) 4.2LGE/mL
Cy3D1	ベルケイド®投与再開。
Cy3D8	HBV定量(TMA法) 感度以下。
Cy3D15	帯状疱疹、HBV再活性化の悪化は認められなかったが、ベルケイド®の効果が認められないため(FLC・λ、β ₂ -ミクログロブリンの増加)中止。
Cy3D21	HBV定量(定量的PCR法) 感度以下。
Cy3D174	帯状疱疹改善。

発現時: Cy2D13



[概要]

	投与前	1サイクル					発現日	事象発現後					
		Cy1D1	Cy1D4	Cy1D8	Cy1D11	Cy2D1		Cy2D2	Cy2D5	Cy2D9	Cy2D13	Cy2D28	Cy3D1
		9/4	9/6	9/9	9/13	9/16		9/29	10/2	10/6	10/10	10/25	11/2
有害事象								帯状疱疹		10/7 HBV 再活性化			
ベルケイド [®] 投与量 (mg/m ²)		1.3	1.3	1.3	1.3	1.3			10/1 1.3	10/5 1.3	10/8 1.3		1.3
ステロイド 剤投与		[多発性骨髄腫] デキサメタゾン40mg/日 9/6~7、9/9~10、9/13~14、9/16~17、9/28~29、10/5~6、10/8~9 デキサメタゾン20mg/日 11/2											
抗生素	[予防] フルコナゾール100mg/日 ベルケイド [®] 投与前～継続中 スルファメトキサゾール・トリメトプリム1錠/日 ベルケイド [®] 投与前～継続中												
その他 併用薬剤								[帯状疱疹] アシクロビル(点滴静注)250mg/日 9/29~10/25(腎不全のため減量) アシクロビル(経口)1000mg/日 10/26~4/23					
										[HBV再活性化] エンテカビル0.5mg/日 10/7～継続中			
臨床症状						右胸部 違和感				皮疹が 顔面にも 発現			
ヘモグロビン (g/dL)	8.3					8.7		8.0	7.2	6.8	7.6		
白血球 (/μL)	7300					9600		9400	5900	5600	5400		
好中球 (/μL)	4015					5856		7050	4543	4032	3834		
リンパ球 (/μL)	2628					3264		1786	885	896	1188		
血小板 (×10 ⁴ /μL)	14.7					16.8		10.9	3.7	1.9	9.0		
総蛋白 (g/dL)	6.4					7.0		5.9	5.3	5.3	5.3		
アルブミン (g/dL)	3.0					3.8		3.3	3.1	3.2	3.3		
BUN (mg/dL)	24					27		27	18	15	10		
クレアチニン (mg/dL)	2.7					2.9		2.5	2.3	2.2	2.3		
β ₂ -ミクロ グロブリン (mg/dL)	18.6				9/18 6.4	9/25 14.9		10.6		9.3	10/29 12.6	11/9 17.3	24.9
FLC・λ (mg/L)	958.00				9/18 130.00	9/25 350.00		249.00		128.00	10/29 828.00	11/9 1930.00	4040.00
尿蛋白 (定性)	(+1)					(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	11/9 (+1)	(+1)
HBV	投与開始の 5ヵ月前 HBs抗原 (-)								HBs抗原 10/7(+)	10/23 TMA法 4.2LGE/ mL		11/9 TMA法 感度以下 11/22 PCR法 感度以下	

[まとめ]

本症例は治療抵抗性の骨髄腫に対してベルケイド[®]+デキサメタゾンをベースとした治療を行った症例である。抗真菌薬とST合剤の予防投与は行われていたがアシクロビルの予防投与は行われておらず、さらに帯状疱疹発症後もベルケイド[®]投与を継続したため、アシクロビルの投与にもかかわらず、汎発性疱疹に至った症例である。

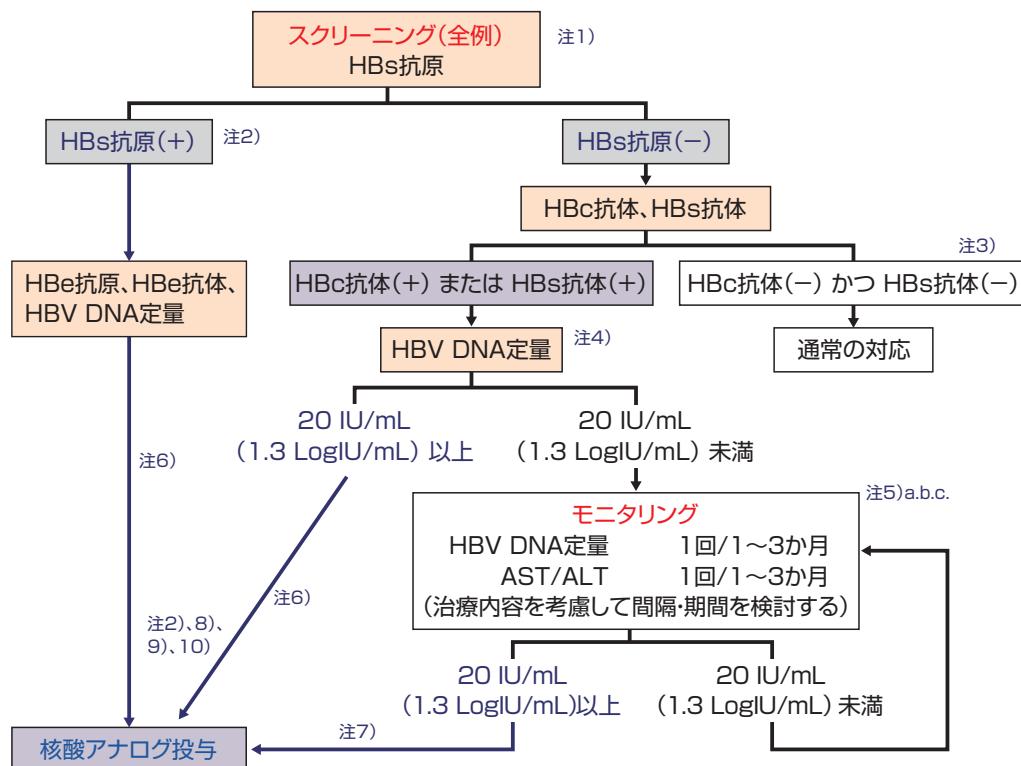
ベルケイド[®]の中止及びアシクロビルの投与継続で帯状疱疹は改善した。

ベルケイド[®]投与後、HBV再活性化もきたしたため、エンテカビルを投与したところ、肝機能はほぼ正常範囲で肝炎のflareをきたすことなくHBV-DNAは感度以下となった。

解説：ボルテゾミブにて治療を行う症例には、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)をはじめ、CMV、HBVなどさまざまなウイルスの再活性化をきたす可能性があり、これらのウイルスのモニタリングも同時に必要です。
肝炎ウイルスキャリアの患者においては、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン¹⁾(以下ガイドライン)」に従い、本剤投与前及び投与後の定期的検査を実施し、必要に応じて治療を行うことを推奨します。ガイドラインについては、P65～66を参照してください。B型肝炎(B型肝炎ウイルス再活性化を含む)はP60を参照してください。

1)日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 B型肝炎治療ガイドライン(第4版) 2022年6月
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html

【参考：『B型肝炎治療ガイドライン(第4版)』における免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン】



B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月

(補 足)

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固体癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1)免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBC抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBC抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBC抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBC抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2)HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3)初回化学療法開始時にHBC抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4)既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5)a. リツキシマブ・オピヌズマブ(ヒステロイド)、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度 0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度 2.1 log IU/mL)で代用することは可能である。

注6)免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7)免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8)核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9)下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBC抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10)核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/ml)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編 B型肝炎治療ガイドライン(第4版) 2022年6月 P98-100より転載
(https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html)

進行性多巣性白質脳症

【発現状況】

ベルケイド[®]の海外及び国内の臨床試験では認められておりませんが、海外製造販売後で複数例の報告があり、死亡に至った症例も報告されています。国内の製造販売後では、進行性多巣性白質脳症2例が報告されています。

【処 置】

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、適切な処置を行ってください。

参考情報：進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2020 [厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業プリオン病及び遲発性ウイルス感染症に関する調査研究班]

結 核

【発現状況】

ベルケイド[®]の海外及び国内の臨床試験では認められておりませんが、海外製造販売後で複数例の報告があり、国内の製造販売後では、結核1例、肺結核1例の計2例が報告されています。

【処 置】

- ・本剤投与前に結核に関する問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。
- ・投与中は観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：結核症の基礎知識(改訂第5版) [日本結核・非結核性抗酸菌症学会教育・用語委員会]

安全対策 ➤ 肝機能障害

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における肝機能障害の発現頻度を以下に示します。

表48 肝機能障害の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
B型肝炎	0	0	0	0	1(0.4)	2(0.8)
肝不全	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)
肝機能異常	0	1(2.9)	5(5.1)	46(46.5)	2(0.8)	8(3.3)
肝炎	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9(26.5)	0	28(28.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(5.9)	15(44.1)	1(1.0)	24(24.2)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1(2.9)	0	3(3.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(2.9)	1(1.0)	2(2.0)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	10(29.4)	3(3.0)	41(41.4)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
肝機能異常	2(0.2)	47(4.7)	1(0.5)	1(0.5)
肝炎	1(0.1)	1(0.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	90(9.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	79(7.9)	0	0
血中ビリルビン増加	0	11(1.1)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6(0.6)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	87(8.7)	0	0
肝酵素上昇	0	2(0.2)	0	1(0.5)

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【処置】

本剤の治療期間中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与中止の判断など適切な処置を行ってください。(詳細はP.12～14参照)

安全対策 ➤ 心障害

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髓腫を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における心障害の発現頻度を以下に示します。

表49 心不全関連の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
心不全	0	0	0	2(2.0)	2(0.8)	2(0.8)
急性心不全	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	1(1.0)	0	0
心嚢液貯留	0	2(5.9)	0	2(2.0)	0	0
右室不全	0	0	0	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	1(1.0)	2(0.8)	2(0.8)
肺水腫	0	0	0	0	0	1(0.4)

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
心不全	7(0.7)	12(1.2)	2(1.1)	2(1.1)
急性心不全	1(0.1)	2(0.2)	0	0
うっ血性心不全	0	5(0.5)	0	0
心嚢液貯留	0	2(0.2)	0	0
肺水腫	0	1(0.1)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髓腫、NDMM: 未治療の多発性骨髓腫

表50 心室調律異常の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VcR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
トルサード ド ポアント	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	1(2.9)	0	2(2.0)	0	2(0.8)
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	0	1(2.9)	1(1.0)	3(3.0)	0	0

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
トルサード ド ポアント	1(0.1)	1(0.1)	0	0
心室性期外収縮	0	3(0.3)	0	0
心室性頻脈	1(0.1)	1(0.1)	0	0

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髓腫、NDMM: 未治療の多発性骨髓腫

【症 状】

- 心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショックがあらわれることがあり、投与前の左室駆出率に異常のない患者においても左室駆出率低下が報告されています。
ベルケイド[®]の製造販売後の副作用報告において心停止、心不全、心原性ショックなどによる死亡例も報告されています。

【発現時期】

多発性骨髄腫：

ベルケイド[®]の国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験 (JPN-102試験) で発現した心不全関連疾患*5例については、最短6～最長54日で発現が認められました。ベルケイド[®]の製造販売後調査(特定使用成績調査)にて発現した症例の多くは、1～2サイクル目に発現していますが、2サイクル目以降に発現した症例も認められています。

* MedDRA (ICH国際医薬用語集) の高位語 (HLT) の心不全NEC (NEC: Not Elsewhere Classified) の有害事象のほか、基本語 (PT) の左室機能不全、心室機能不全、及び拡張機能障害

【処 置】

- 患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行ってください。

【その他の注意】

- 心不全は、肺うっ血による呼吸器症状、胸水、腹水、心嚢水貯留等が認められるため、胸部画像診断だけでなく、心電図及び心エコーを実施し心機能障害の有無を検討してください。
- 心不全等が疑われた場合は、内分泌学的検査(BNP、ANP)等の追加検査を実施してください。
- ベルケイド[®]の造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (LYM3002試験) において用いられたVcR-CAP療法にはボルテゾミブの併用薬として、ドキソルビシンが含まれています。VcR-CAP療法として投与する際はドキソルビシンが有する心毒性に注意し、投与開始前、及び開始後は頻回に心機能検査(心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等)を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止してください。

安全対策 ➤ 腫瘍崩壊症候群(Tumor lysis syndrome)

腫瘍崩壊症候群(以下、TLS)は、悪性腫瘍に対する化学療法により、急速な腫瘍の崩壊が起こり、大量の核酸等が血中に放出されることから、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病態をいいます。

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験、製造販売後調査(特定使用成績調査及び使用成績調査)及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるTLSの発現頻度を以下に示します。

表51 腫瘍崩壊症候群の副作用発現状況

【臨床試験】

	JPN-101試験 (34例)		JPN-102試験 (99例)		LYM3002試験 VCvR-CAP群 (240例)	
	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade
腫瘍崩壊症候群	0	0	2(2.0)	2(2.0)	0	1(0.4)

MedDRA ver16.0(承認時)

【製造販売後調査】

	特定使用成績調査(RRMM) (1000例)		使用成績調査(NDMM) (186例)	
	重篤	全体	重篤	全体
腫瘍崩壊症候群	12(1.2)	58(5.8)	2(1.1)	2(1.1)

MedDRA ver19.1(再審査時)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

【発現時期】

多発性骨髄腫:

ベルケイド[®]の国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)の2例はサイクル1に発現しました。製造販売後調査(特定使用成績調査)にて報告された症例の多くはベルケイド[®]投与開始後1サイクル目に発現していますが、2サイクル目以降に発現した症例も認められています。

【TLSのリスクが高い患者】

多発性骨髄腫 ^{1), 2)}	マントル細胞リンパ腫 ³⁾
<ul style="list-style-type: none">● 治療前の腫瘍量が多い患者。● 末梢血液中の腫瘍細胞数が多い患者。● 脱水、腎機能障害を合併している患者。	<ul style="list-style-type: none">● LDH値が基準値上限より高い患者。● bulky病変(腫瘍径>10cm)がある患者。

【予防・観察】

TLSのリスクが高い患者は、適切な予防措置(補液、ラスブリカーゼ投与、フェブキソスタット投与、アロプリノール投与、利尿等)と注意深いモニタリングを行ってください。

1) Terpos E, et al. : J Cancer Res Clin Oncol 130 : 623, 2004

2) Jaskiewicz AD, et al. : Pharmacotherapy 25 : 1820, 2005

3) 腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版 日本臨床腫瘍学会編 金原出版株式会社 2021年2月20日発行

● 予防措置

・ラスブリカーゼの予防投与^{1), 2)}

ラスブリカーゼは尿酸酸化酵素であり、尿酸を酸化しアラントインにする。主として腫瘍崩壊症候群予防のために使用する。化学療法開始前4～24時間に初回投与を静注で行い、1日1回5～7日投与する。

・アロプリノールの予防投与(保険適用外)^{1), 2)}

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼ阻害作用により尿酸の生成を抑制する。急激な細胞崩壊により生じる高尿酸血症を予防するために、化学療法開始前24～48時間に投与を開始する。アロプリノール投与に伴うキサンチン腎症の予防のためにも水分負荷は必須である。

・フェブキソスタットの予防投与^{1), 2)}

フェブキソスタットは非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、1日1回投与による尿酸低下作用が確認されている。軽度～中等度の腎機能障害患者にも用量調節が必要であることが報告されている。

● モニタリング¹⁾

治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで頻回(4～6時間ごと)に尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分量、心電図などについて注意深くモニタリングしてください。

【処 置】

● 補 液¹⁾

大量補液は、腎血流量と糸球体濾過量を増大させることで、アシドーシスと乏尿を改善させ、尿酸やリンの尿中への排泄を促します。補液剤として生理食塩水又は0.45%食塩水などカリウム及びリン酸を含まない製剤を用い、2500～3000mL/m²/日の大量補液を行うことが推奨されています。

● ラスブリカーゼ¹⁾

ラスブリカーゼ0.1～0.2mg/kgを1日1回投与し、臨床的に必要であれば最大7日間まで繰り返し投与してください。G6PD欠損患者に対してラスブリカーゼの使用は禁忌ですので、その際の代替薬としては、アロプリノール又はフェブキソスタットを考慮してください。

安全対策 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)

【発現状況】

ベルケイド[®]の海外及び国内の臨床試験では認められておりませんが、海外製造販売後で複数例の報告があり、死亡に至った症例も報告されています。国内製造販売後では、Stevens-Johnson症候群が5例報告されています。

【処 置】

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) 平成18年11月(平成29年6月改定)厚生労働省

1)腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版 日本臨床腫瘍学会編 金原出版株式会社 2021年2月20日発行
2)重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定) 厚生労働省

安全対策 ➤ 可逆性後白質脳症症候群

【発現状況】

ベルケイド[®]の海外及び国内の臨床試験では認められておりませんが、海外製造販売後で複数例の報告があり、死亡に至った症例も報告されています。国内製造販売後では、可逆性後白質脳症症候群5例、白質脳症2例の計7例が報告されています。

【処 置】

痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等が認められる等、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル 白質脳症 平成18年11月厚生労働省

安全対策 ➤ 視神経症及び視力障害

【発現状況】

ベルケイド[®]のマントル細胞リンパ腫患者に対する臨床試験では認められておりませんが、多発性骨髄腫患者に対する臨床試験では、0.1% (3/4096例) 報告されています。海外製造販売後で複数例の報告があり、失明に至った症例も報告されています。国内の製造販売後での報告は、片側失明1例で転帰は軽快でした。

【処 置】

異常が認められた場合は、速やかに専門医へ相談するよう指導してください。

安全対策 ➤ ギラン・バレー症候群、脱髓性多発ニューロパシー

【発現状況】

ベルケイド[®]の海外及び国内の臨床試験では認められておりませんが、国内外の製造販売後で複数例の報告があり、国内においては4例報告されています(2020年10月時点)。

【症 状】

筋力低下、しびれ感などの異常感覚、運動障害、感覺障害、自律神経障害等^{*注)}

【処 置】

本剤の投与を中止する等の適切な処置を行ってください。必要に応じて神経内科専門医等と連携してください。

*注)重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髓性多発神経根ニューロパシー、急性炎症性脱髓性多発根神経炎) 平成21年5月

安全対策 その他の注意が必要な副作用

皮下投与時の注射部位反応

【発現状況】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)では、局所注射部位反応を確認するための質問票を用意し、発現状況を確認しています。何らかの処置(軟膏やクリームの塗布)やボルテゾミブの減量／休薬／中止が必要になった症例を有害事象として取り扱っています。有害事象として報告された局所注射部位反応は9例11件でした。それぞれの発現頻度を表52に示します。

表52 多発性骨髄腫：有害事象として報告された皮下投与による局所注射部位反応

何らかの処置(軟膏やクリームの塗布)や ボルテゾミブの減量／休薬／中止が必要になった局所注射部位反応	皮下投与群(147例) 例数(%)
局所注射部位反応が1件以上報告された症例	9(6)
硬結	1(1)
そう痒症	3(2)
発赤	6(4)
腫脹	1(1)

質問票で報告された局所注射部位反応の症状を表53に示します。58%で皮下投与による局所注射部位反応が認められました。重症度は軽度56例(38%)、中等度27例(18%)で、高度は2例(1%)のみに認められました(そう痒症、発赤各1件)。

表53 多発性骨髄腫：皮下投与による局所注射部位反応の症状別副作用発現状況

ボルテゾミブの皮下投与後に認められた 局所注射部位反応	皮下投与群(147例) 例数(%)
局所注射部位反応が1件以上報告された症例	85(58)
硬結	32(22)
そう痒症	29(20)
発赤	84(57)
腫脹	31(21)
圧痛	31(21)

【症 状】

- 発赤が最も多く報告されています。ベルケイド[®]の皮下投与時に認められた局所注射部位反応の写真所見をP.75、76に示します。
- 投与中はいずれの期間でも発現する可能性があり、皮下投与を1回以上受けた多発性骨髄腫患者147例中85例(58%)で局所注射部位反応が1件以上認められました。そのうち、147例中79例(54%)はサイクル1時点ですで既に局所注射部位反応が認められており、回復までの時間(中央値)は6日間(範囲:1~73日)でした。
- 発赤の発現率はサイクル内で日数が経過するごとに低減する傾向が認められています。

【処 置】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)において、有害事象として報告された症例は主にコルチコステロイド(外用クリーム)及び抗ヒスタミン薬(経口剤)で治療されていました。ベルケイド[®]の用量調節を要したのは2例でした(投与中止1例、休薬1例)。

【皮下投与時の局所注射部位反応発現症例】

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)で主に認められている症状は発赤で、重症度は低く、すべての症例で可逆性でした。国内でベルケイド[®]を皮下投与された局所注射部位反応発現症例において、静脈炎を併発している症例(症例No.3参照)が報告されています。海外で痛みや発熱を伴い、重症化した症例が報告されました¹⁾。

重症化を防ぐために、注意深い観察を行うことが必要です。症状の状況に応じて適宜処置を行ってください。

症例No.1

[年齢・性別] 60歳代・女性 [初発／再発] 再発

[ベルケイド[®]投与レベル] 1.3mg/m² (2.5mg/mL) [薬剤性の皮膚炎の既往歴] 無

[発現の反復性] 有 [他の症状] 無 [局所注射部位反応への対処] 自然治癒

<腹部(皮下投与1回目)>



皮下投与翌日



皮下投与7日後

症例No.2

[年齢・性別] 60歳代・男性 [初発／再発] 初発

[ベルケイド[®]投与レベル] 1.3mg/m² (1mL投与) [薬剤性の皮膚炎の既往歴] 無

[発現の反復性] 有 [他の症状] 無 [局所注射部位反応への対処] 自然治癒



1) Obeid KM, et al. : Clin Lymphoma Myeloma Leuk 12 : 284, 2012

症例No.3¹⁾

[年齢・性別] 60歳代・女性 [初発／再発] 再発

[ベルケイド®投与レベル] 1.3mg/m²(2.5mg/mL) [薬剤性の皮膚炎の既往歴] 無

[発現の反復性] 有 [他の症状] そう痒あり、硬結・疼痛なし、静脈炎

[局所注射部位反応への対処] ヒドロコルチゾン クリームを塗布

<左大腿部(皮下投与4回目)>



1) Kamimura T, et al.: Int J Hematol 96: 525, 2012

【参考：皮下投与時の多発性骨髄腫を対象としたベルケイド®の使用成績調査】

国内の多発性骨髄腫患者におけるベルケイド®の皮下投与時の使用実態下での安全性の把握を目的として、124例を対象に行われたベルケイド®の使用成績調査の結果を以下に示します。

<注射部位反応の発現状況>

安全性解析対象症例124例のうち、注射部位反応の副作用は51例62件認められ、副作用発現頻度は41.1% (51/124例) でした。

副作用の種類別では、「注射部位紅斑」37.9% (47/124例)、「注射部位硬結」4.0% (5/124例)、「注射部位そう痒感」3.2% (4/124例)、「注射部位熱感」及び「注射部位腫脹」各1.6% (2/124例)、「注射部位疼痛」及び「注射部位発疹」各0.8% (1/124例) が認められました。重篤な注射部位反応の副作用は認められませんでした。

注射部位反応の副作用発現頻度一覧を以下に示します。

表54 注射部位反応一覧

安全性解析対象症例数	124
副作用発現症例数	51(41.1)
副作用発現件数	62件
注射部位反応	例数 (%)
注射部位紅斑	47 (37.9)
注射部位硬結	5 (4.0)
注射部位そう痒感	4 (3.2)
注射部位熱感	2 (1.6)
注射部位腫脹	2 (1.6)
注射部位疼痛	1 (0.8)
注射部位発疹	1 (0.8)

注射部位反応を発現した51例中軽快・回復であった49例において、注射部位反応発現日から軽快判定日までの最短日数は1日、最長日数は123日でした。また、注射部位反応を発現した51例中、処置薬を使用した症例は8例でした。

＜ベルケイド[®]投与から初発の注射部位反応発現までの日数＞

ベルケイド[®]投与から初発の注射部位反応の発現までの日数は、「1日≤～<4日」41例50件と、多くの症例で初回投与から比較的短期のうちに発現していました。ベルケイド[®]投与から初発の注射部位反応発現までの日数を図7に示します。転帰は不明の2例2件を除き、回復及び軽快であり、注射部位反応によりベルケイド[®]の休薬、減量、中止の投与変更を必要とした症例はありませんでした。

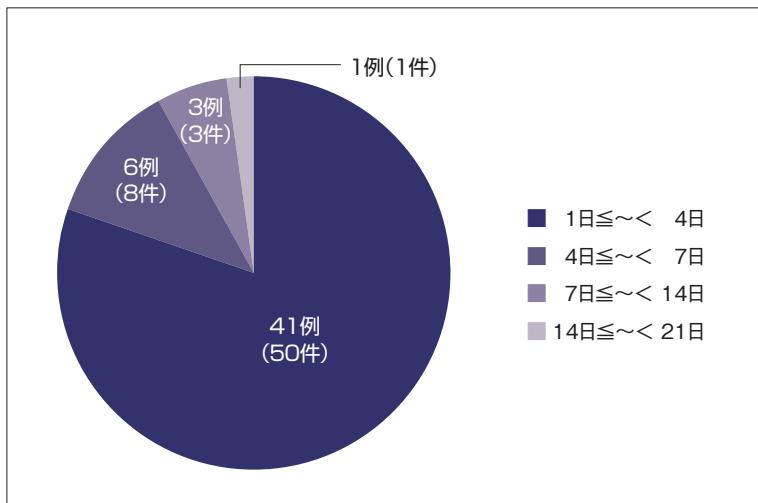


図7 注射部位反応発現までの日数別例数分布

＜ベルケイド[®]投与回数毎の注射部位反応発現状況＞

注射部位反応はベルケイド[®]の投与毎に繰り返し発現することが想定されたため、注射部位反応が発現した51例中、ベルケイド[®]投与毎の注射部位反応発現有無の情報を入手できた45例について、投与回数毎の注射部位反応発現件数を確認しました。

ベルケイド[®]の投与回数別の注射部位反応全体としての発現頻度は、初回投与が86.7% (39/45例) と最も高く、次いで2回目投与が51.1% (23/45例)、3回目以降は30~40%台を推移していました。注射部位反応の種類別には、注射部位疼痛が初回から4回目まで各1件の発現がみられた以外、どの注射部位反応も初回の発現件数が最も多い傾向がみられました。ベルケイド[®]投与回数別の注射部位反応の副作用発現頻度を下表に示します。

表55 ベルケイド[®]投与回数別の注射部位反応の副作用発現状況

項目(投与回数)	1回	2回	3回	4回	5回	6回	7回	8回
対象症例数※	45	45	44	44	35	26	19	18
注射部位反応発現症例数 (%)	39 (86.7)	23 (51.1)	17 (38.6)	19 (43.2)	16 (45.7)	9 (34.6)	7 (36.8)	6 (33.3)
注射部位反応発現件数	50	25	19	21	17	9	8	7
注射部位反応の種類と件数	注射部位紅斑	36	23	17	19	15	9	7
	注射部位硬結	5	0	0	0	0	0	0
	注射部位そう痒感	3	1	1	1	2	0	0
	注射部位熱感	2	0	0	0	0	0	0
	注射部位腫脹	2	0	0	0	0	1	1
	注射部位疼痛	1	1	1	1	0	0	0
	注射部位発疹	1	0	0	0	0	0	0

※ベルケイド[®]投与毎の注射部位反応発現有無の情報を入手できた45例

<ベルケイド[®]投与回数毎の注射部位反応発現状況(発現パターン別患者割合)>

前述の45例において、注射部位反応の発現が同一症例の中でどのような発現パターンを示すのかについて検討しました。図8に示すように、ベルケイド[®]の初回投与後に注射部位反応が発現した症例が86.7% (39/45例) を占め、うち、投与終了または中止までの全投与回で発現した症例が35.6% (16/45例) 、初回投与後に発現した後2回目以降発現しなかった症例が42.2% (19/45例) でした。注射部位反応は初回投与後に発現する傾向が示唆されました。

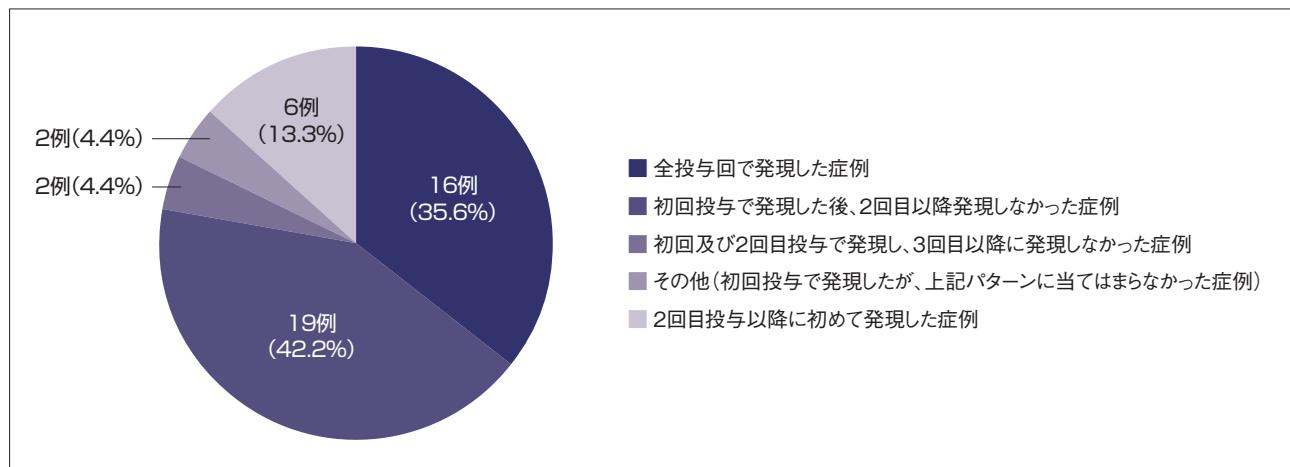


図8 発現パターン別患者割合

4. 国内及び海外の臨床試験に関する情報

MPB群の投与開始早期の死亡割合について

ベルケイド[®]の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)の生存期間のKaplan-Meier曲線において、ランダム化された日から150日目頃まで、MPB群の方が死亡した患者の割合が若干高い傾向が認められました。

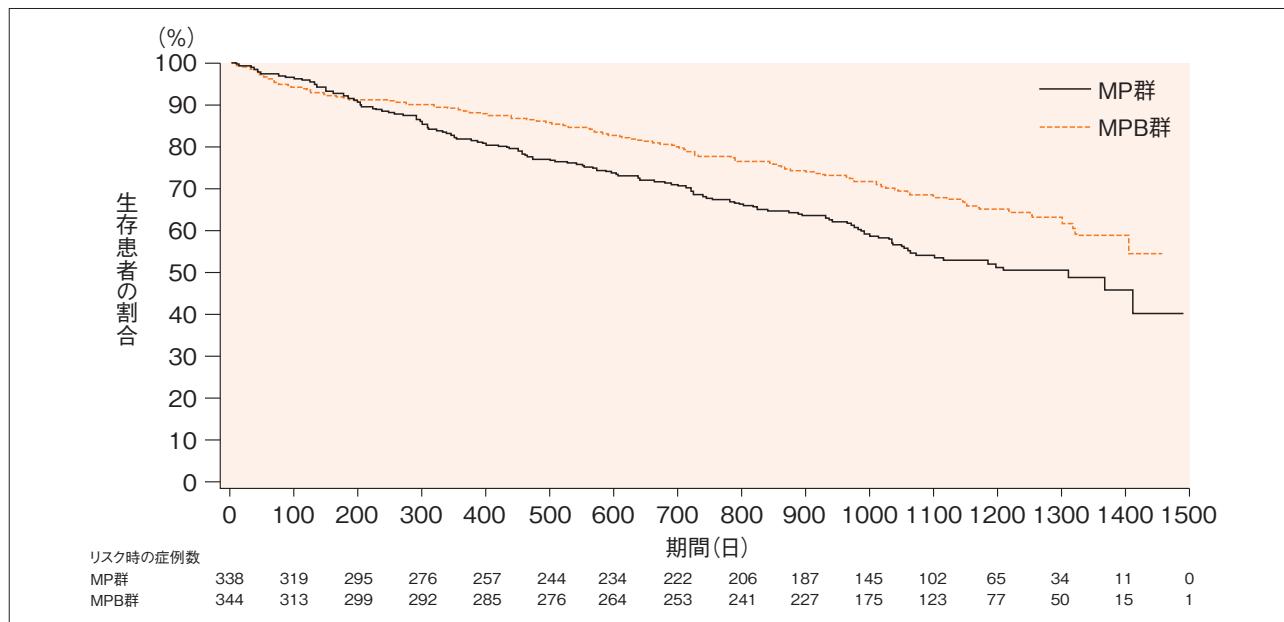


図9 海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)の生存期間のKaplan-Meier曲線[ITT解析対象集団](2009年4月14日データベース固定時点)

ランダム化された日から150日目までに死亡した患者の割合は、MPB群7.6% (26/344例)、MP群6.2% (21/338例) でした。また、当該期間に死亡した患者の死因が有害事象による患者の割合は、MPB群6.1% (21/344例)、MP群3.8% (13/338例) でした。

表56 ランダム化された日から150日目までにおける死亡

	投与群	
	MPB群(n=344)	MP群(n=338)
打切り例数(%)	14(4.1)	9(2.7)
死亡例数(%)	26(7.6)	21(6.2)
死因		
有害事象	21(6.1)	13(3.8)
進行(PD)	3(0.9)	4(1.2)
その他	2(0.6)	4(1.2)

いずれの群においても、最も多い死因はSOC*「感染症および寄生虫症」(MPB群8例、MP群8例)であり、主な死因は、MPB群では肺炎(4例、1.2%)及び敗血症ショック(2例、0.6%)、MP群では敗血症(4例、1.2%)、肺炎及び敗血症ショック(各2例、0.6%)でした。次に多い死因はSOC「心臓障害」(MPB群7例、MP群4例)であり、主な死因は、MPB群ではうっ血性心不全及び不整脈(各2例、0.6%)、MP群では心肺停止(2例、0.6%)でした。

MP群に比べMPB群で多い死因は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(MPB群5例、MP群3例)及びSOC「心臓障害」でした。

*ICH国際医薬用語集(MedDRA)の器官別大分類(SOC: System Organ Class)

MPレジメン併用時及び非併用時のボルテゾミブのPK

ベルケイド[®]の未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JPN-102試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)において、MP非併用時(B:サイクル1/Day25)及びMP併用時(MPB:サイクル2/Day4)にベルケイド[®]1.3mg/m²投与時の血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータの比較を行いました。その結果、血漿中のボルテゾミブの薬物動態は、MP併用時及び非併用時で大きく異なりませんでした。

表57 MPレジメン併用時及び非併用時のボルテゾミブのPK

	試験名	投与量	サイクル	Day		C_0 (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (ng·h/mL)
MP 非併用	JPN-102試験	1.3mg/m ²	1	25	例数	4	4	4	4
					平均値	0.6943	120.3	0.078	74.08
					SD	1.0453	24.527	0.0050	5.595
					中央値	0.2835	111.5	0.080	76.26
					最小値-最大値	BQL - 2.21	102 - 156	0.07 - 0.08	65.8 - 78.0
	MMY3002試験	1.3mg/m ²	1	25	CV(%)	150.6	20.4	6.5	7.6
					例数	19	20	20	20
					平均値	0.975	207	0.10	88.4
					SD	0.517	505	0.09	62.7
					中央値	0.834	95.8	0.08	73.4
MP 併用	JPN-102試験	1.3mg/m ²	2	4	最小値-最大値	0.500 - 2.78	18.7 - 2340	0.08 - 0.50	43.7 - 344
					CV(%)	53.0	244.1	91.1	70.9
					例数	3	3	3	3
					平均値	BQL	88.87	0.083	58.77
					SD	NC	19.568	0.0153	3.477
	MMY3002試験	1.3mg/m ²	2	4	中央値	BQL	94.50	0.080	60.15
					最小値-最大値	BQL	67.1 - 105	0.07 - 0.10	54.8 - 61.3
					CV(%)	NC	22.0	18.3	5.9
					例数	19	20	20	20
					平均値	1.08	165	0.14	108

NC: not calculated

BQL: below quantification limit (<0.500ng/mL)

静脈内投与時及び皮下投与時のボルテゾミブのPK

前治療を有する多発性骨髄腫患者を対象としたベルケイド[®]の海外第Ⅰ相臨床試験(CAN-1004試験)及び海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)において、ベルケイド[®]1.3mg/m²を静脈内投与及び皮下投与した時のボルテゾミブの薬物動態パラメータの比較を行いました。その結果、皮下投与時のC_{max}は静脈内投与時のC_{max}の1/8～1/10でした。皮下投与時のt_{max}(中央値)は静脈内投与時と比較し約0.5時間遅延していました。一方、AUC_{last}は皮下投与時と静脈内投与時で同程度でした。

表58 静脈内投与時及び皮下投与時のボルテゾミブのPK

■ 海外第Ⅰ相臨床試験(CAN-1004試験)

試験日	投与経路(例数)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
1日目	SC(n=10)	平均値 SD	16.5 8.35	0.53 (0.30-1.02)	92.1 17.8
	IV(n=10)	平均値 SD	286 466	0.03 (0.03-0.05)	104 99.0
11日目	SC(n=10)	平均値 SD	22.5 5.36	0.50 (0.25-1.00)	195 51.2
	IV(n=10)	平均値 SD	162 79.9	0.03 (0.03-0.50)	241 82.0

a 中央値(最小値-最大値)

SC: 皮下投与、IV: 静脈内投与

■ 海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3021試験)

試験日	投与経路(例数)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
11日目	SC(n=17)	平均値 SD	20.4 8.87	0.50 (0.08-1.00)	155 56.8
	IV(n=14)	平均値 SD	223 101	0.03 (0.03-0.08)	151 42.9

a 中央値(最小値-最大値)

SC: 皮下投与、IV: 静脈内投与

☆詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照いただきますようお願い申し上げます。

最新の電子添文は以下のホームページに掲載しております。

・PMDAホームページ「医薬品に関する情報」:

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

・弊社ホームページ:

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

また、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1データバーを読み取ることでも電子添文等をご参照いただけます。

ボルテゾミブ注射用3mg「DSEP」

(01)14987081189509

[お問い合わせ先及び文献請求先]

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 ☎ 0120-100-601 受付時間: 平日9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

製造販売元

第一三共エスファ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1