

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

※ 毒薬
処方せん医薬品*

ベルケイド® 注射用3mg

VELCADE® Injection
注射用ボルテゾミブ

*注意- 医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21800AMX10868000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年5月
※※ 効能追加	2011年9月

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、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。
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(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。
 - 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。
 - 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。〔「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照〕
4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ベルケイド注射用3mg
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ3mg含有
添加物	D-マンニトール30mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液3mLに溶解したとき)

※※【効能・効果】

多発性骨髄腫

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

※※【用法・用量】

1. 未治療の多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与し、10日間休薬(33～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与し、13日間休薬(30～42日

目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

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)静脈内に投与した後、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。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 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。
4. 本剤の投与については、以下の表に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。
 - 1) Grade 3/4*の副作用の場合(末梢性ニューロパシ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。

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
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	投与中止

*NCI-CTCAE v4.0

- 2) 末梢性ニューロパシ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シ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・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

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・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade*(症状)	用法・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

5. 本剤は1バイアルを日局生理食塩液3mLで溶解して使用すること。本剤の静脈内への投与は、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設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。
6. 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。

【使用上の注意】

※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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(「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)〕。ただし、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。
- 2) 肝障害のある患者〔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。(「薬物動態」の項参照)〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

※※1) 肺障害

- (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められており^{1), 2)}、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。
- (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルピシン塩酸塩及び高用量シタラピンの24時間持続点滴(2000mg/m²/日)を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

※※2) 心障害(心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック)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。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第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。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 3) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパシ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シーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパシーの症状(足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感)や徴候のある患者では、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。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シーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。また、末梢性ニューロパシ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〔「重大な副作用」の項参照〕。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るが、十分な情報は得られていない。

※4) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、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。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。〔「重大な副作用」の項参照〕

※※5) 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。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第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。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。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。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外国第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。〔「重大な副作用」の項参照〕

外国第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1)}	患者数(n=331) ^{注2)}	10,000/μL未満の患者数(%)	10,000~25,000/μLの患者数(%)
75,000/μL以上	309	8(3%)	36(12%)
50,000/μL以上 75,000/μL未満	14	2(14%)	11(79%)
10,000/μL以上 50,000/μL未満	7	1(14%)	5(71%)

注1) 投与開始前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。

注2) 投与開始前のデータが1例で不明

- 6) 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。

※※7) AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P及び血中ビリルビン等の上昇を伴う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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

- 8) 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。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では、患者の状態を十分に観察すること。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シーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパシー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 9) 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に注意すること。

※※3. 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。外国臨床試験において、経口血糖降下剤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。

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 [※] 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。 ³⁾	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。 ⁴⁾	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

***4. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験の安全性評価事例において、133例中133例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(30%以上を記載)は、リンパ球減少[131例98.5%]、白血球減少[128例96.2%]、好中球減少[127例95.5%]、血小板減少[126例94.7%]、貧血[88例66.2%]、食欲不振[75例56.4%]、下痢[75例56.4%]、発疹[75例56.4%]、便秘[69例51.9%]、悪心[67例50.4%]、LDH増加[67例50.4%]、CRP増加[66例49.6%]、発熱[52例39.1%]、体重減少[52例39.1%]、末梢性ニューロパシー [52例39.1%]、低ナトリウム血症[51例38.3%]、Al-P増加[51例38.3%]、倦怠感[50例37.6%]、嘔吐[47例35.3%]、肝機能異常[47例35.3%]、高血糖[44例33.1%]、高カリウム血症[41例30.8%]であった。(効能追加承認時)

特定使用成績調査1010例中966例(95.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は[10%以上を記載]、血小板減少[689例68.2%]、白血球減少[328例32.5%]、発熱[287例28.4%]、貧血[222例22.0%]、感覚減退[200例19.8%]、下痢[180例17.8%]、便秘[179例17.7%]、好中球減少[178例17.6%]、末梢性ニューロパシー [175例17.3%]、LDH増加[140例13.9%]、CRP増加[132例13.1%]、帯状疱疹[129例12.8%]、発疹[116例11.5%]、悪心[113例11.2%]、リンパ球減少[107例10.6%]であった。(第7回安全性定期報告時)

1) 重大な副作用

(1) **肺障害**：間質性肺炎(3.2%)、胸水(1.9%)、急性肺水腫(0.4%)、急性呼吸窮迫症候群(頻度不明[※])があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。

(2) **心障害**：うっ血性心不全(2.5%)、心嚢液貯留(0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック(いずれも頻度不明[※])があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。外国臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。

(3) **末梢神経障害**：末梢性ニューロパシー (19.9%)、感覚減退(18.6%)、末梢性感覚ニューロパシー (2.7%)、神経障害性疼痛(1.5%)、末梢性運動ニューロパシー (1.1%)、錯覚(0.5%)、灼熱感(0.5%)があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、外国第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又はGrade 2のニューロパシー

を呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が73%で認められた。

(4) **骨髄抑制**：血小板減少(71.3%)、白血球減少(39.9%)、貧血(27.1%)、好中球減少(26.7%)、リンパ球減少(20.8%)、発熱性好中球減少症(1.5%)、汎血球減少(0.5%)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症(敗血症性ショック等)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

(5) **イレウス(3.2%)**：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(6) **肝機能障害**：AST(GOT)の増加(10.4%)、ALT(GPT)の増加(11.1%)、γ-GTPの増加(0.8%)、Al-Pの増加(12.9%)及び血中ビリルビンの増加(1.8%)等を伴う肝機能障害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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(7) **低血圧**：低血圧(3.8%)、起立性低血圧(2.5%)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

(8) **腫瘍崩壊症候群(5.3%)**：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。

(9) **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[※])**：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)があらわれることがあるので、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。

(10) **発熱(29.7%)**：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) **可逆性後白質脳症症候群(0.1%)**：可逆性後白質脳症症候群(症状：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。

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	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性膈炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
悪性新生物			腫瘍熱	
血液障害			白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝および栄養障害	食欲不振	低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、高カルシウム血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症	
精神障害			不眠症、うつ病、不安	
神経系障害			味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯乱、嗜眠	痙攣

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
眼障害			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
心臓障害			期外収縮、頻脈、心電図QT延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈	心房粗動
血管障害			高血圧、ほてり、出血、潮紅、末梢冷感	
呼吸器障害			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、咯血
胃腸障害	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦炎、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング
肝胆道系障害		肝機能異常	肝障害	
皮膚障害	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、点状出血、多汗症、紅色汗疹、丘疹、皮膚出血、顔面腫脹、水疱性皮膚炎	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群)
筋骨格系障害		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙攣	
腎および泌尿器障害	腎機能障害		排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、蛋白尿、尿中血陽性、尿沈渣異常	
全身障害	倦怠感	浮腫	疲労、注射部位反応、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	
臨床検査	L/DH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	体重減少、総蛋白減少、PO ₂ 低下、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、PO ₂ 上昇、β ₂ ミクログロブリン増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加	

注) 市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

※※5. 高齢者への投与

外国臨床試験において、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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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外国第Ⅱ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、外国第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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。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。
- 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]
- 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

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。

処置：

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧(輸液、昇圧薬又は強心薬などにより)及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

9. 適用上の注意

- 投与経路
静脈内へのみ投与すること。
- 調製時
本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。
- 投与時
本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
- 投与方法
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。

10. その他の注意

- 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^{5), 6)}。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⁷⁾。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^{5), 7)}。
- 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)群で精巢-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⁸⁾。
- チャイニーズハムスター単細胞を用いた*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⁹⁾。

※※【薬物動態】

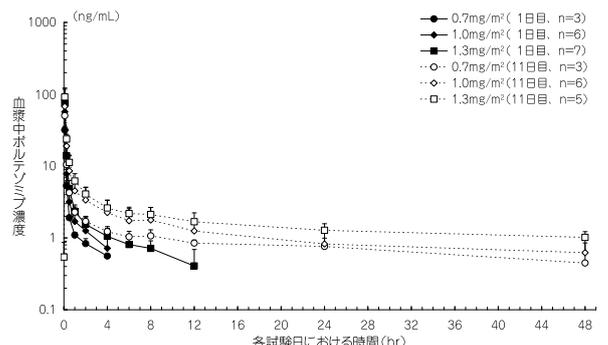
1. 血漿中濃度^{10), 11)}

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=3、6又は5~7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_d)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。投与日間で比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t_{1/2})の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C₀)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m²で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法：ノンコンパートメントモデル)

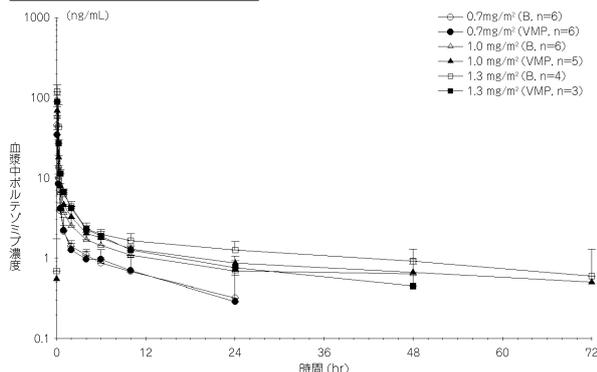
薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m ² (n=3)		1.0mg/m ² (n=6)		1.3mg/m ² (n=5~7) ^{注)}	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng·hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t _{1/2} (hr)	1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

注) 1日目：n=7、11日目：n=5



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

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²(各n=6、5~6又は3~4)を単独又はメルファラン及びブ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本剤単独投与時とメルファラン及びブレドニゾン併用で大きく異ならなかった。



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

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m²を単独又はメルファラン及びブレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	投与方法	0.7mg/m ² (n=6)		1.0mg/m ² (n=5~6) ^{注1)}		1.3mg/m ² (n=3~4) ^{注2)}	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C _{0,0.5h} (ng/mL)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1) 本剤単独投与時: n=6、メルファラン及びブレドニゾン併用時: n=5
注2) 本剤単独投与時: n=4、メルファラン及びブレドニゾン併用時: n=3

2. 血漿蛋白結合率¹²⁾

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

3. 代謝^{13)、14)}

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブが主にチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。チトクロームP450 2D6及び2C9の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2、2C9、2D6及び3A4への阻害能は弱い(C₅₀>>30 μmol/L、>11.5 μg/mL)、チトクロームP450 2C19に対する阻害能(C₅₀=18 μmol/L、6.9 μg/mL)が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2及び3A4の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無: 脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

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。

5. 腎機能障害(外国人)¹⁵⁾

クレアチニンクリアランス値(CrCL)で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤0.7~1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときの8日目のボルテゾミブのクリアランス(CL)は以下の通りであった。

腎機能の程度 (CrCL)	腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL(8日目)			
	≥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
n ^{注)}	12	9	9	3
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7
SD	10.0	18.5	13.5	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

6. 肝機能障害(外国人)¹⁶⁾

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤0.5~1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化したAUCは以下の通りであった。

肝機能の程度 (ビリルビン値)	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)			
	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	4	12
平均値	53.8	70.4	84.2	95.4
SD	13.8	63.9	13.3	59.8

注) 薬物動態評価対象例数

※【臨床成績】

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相比較試験(O39試験)における成績概要は以下のとおりであった。¹⁷⁾

1~3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を投与した。腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、デキサメタゾン群の3.5ヵ月(中央値)に対して、本剤群で6.2ヵ月(中央値)であった。生存期間のハザード比は、0.57(95%信頼区間 0.40, 0.81; p<0.05)であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で16.6ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第Ⅲ相比較試験における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数1回のみ		前治療回数>1回	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=200	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数(%)	147(44)	196(58)	55(42)	64(54)	92(46)	132(61)
中央値(月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		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	

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

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海外第Ⅲ相臨床試験(MMY3002試験)における成績概要は以下のとおりであった。^{18)、19)}

海外第Ⅲ相臨床試験における有効性解析の要約

TTP	VMP n=344	MP n=338
	イベント数(%)	101(29)
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)}	0.00002	
生存期間		
死亡患者数(%)	109(32)	148(44)
中央値(月)(95%信頼区間)	NE(46.2, NE)	43.1(34.8, NE)
ハザード比(95%信頼区間)	0.65(0.51, 0.84)	
P値 ^{注1)}	0.00084	

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

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群間比較試験において、メルファラン9mg/m²とブレドニゾン60mg/m²の併用療法(MP療法)とMP療法に本剤1.3mg/m²を上乘させたVMP療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、MP群の15.0ヵ月(中央値)に対して、VMP群で20.7ヵ月(中央値)であった。生存期間は、MP群の43.1ヵ月(中央値)に対して、VMP群では推定不能であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{20)、21)、22)}

- ボルテゾミブは、*in vitro*試験において、骨髄腫細胞株又は多発性骨髄腫患者から分離した骨髄腫細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキシルピジン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。
- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞株を移植した癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

2. 作用機序^{20)、22)、23)}

- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞等のがん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。
- ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子NF-κBの活性化を阻害する。
- ボルテゾミブは、NF-κB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。

【有効成分に関する理化学的知見】

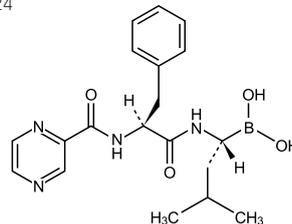
一般名: ボルテゾミブ(JAN)、Bortezomib(JAN)

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

分子式: C₁₉H₂₅BN₄O₄

分子量: 384.24

化学構造式:



性状: 白色~微黄白色の粉末又は塊

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。

分配係数: k₀=100.87(pH1~8)

k₁<0.1(pH8.5以上)

(1-オクタノール/水)

【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。

【包装】

バルケイド注射用3mg: 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) ベルケイト適正使用ガイド(肺障害発現例の情報含む)
- ※※ 2) 日本人におけるボルテゾミブ治療関連肺障害の発現状況(社内資料)
- ※※ 3) Venkatakrisnan, K. et al. : Clin. Ther., 31, 2444, 2009
- ※※ 4) Appello, D., et al. : ボルテゾミブとリファンピシリン又はデキサメサゾンとの相互作用の検討(社内資料)
- 5) Sutton, A. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 6) Hassler, C. R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 7) Hawk, M. A., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 8) Pouliot, L., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 9) Gudi, R., et al. : ボルテゾミブの染色体異常試験(社内資料)
- 10) Ogawa, Y., et al. : Cancer Sci., **99**, 140, 2008
- ※※11) 吉田武 : ボルテゾミブの国内第 I / II 相臨床試験(社内資料)
- 12) Fathulla, R., et al. : ボルテゾミブの蛋白結合率の検討(社内資料)
- 13) Uttamsingh, V. : ボルテゾミブの代謝の検討(社内資料)
- 14) Read, M. : ボルテゾミブ代謝物の活性の検討(社内資料)
- ※15) 腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験(社内資料)
- ※16) 肝機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験(社内資料)
- 17) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., **352**, 2487, 2005
- ※※18) San Miguel, J. F., et al. : N. Engl. J. Med., **359**, 906, 2008
- ※※19) Mateos, M. V., et al. : J. Clin. Oncol. **28**, 2259, 2010
- 20) Hideshima, T., et al. : Cancer Res., **61**, 3071, 2001
- 21) Neumeier, H., et al. : ボルテゾミブの薬理作用(社内資料)
- 22) LeBlanc, R., et al. : Cancer Res., **62**, 4996, 2002
- 23) McCormack, T. : ボルテゾミブの薬理作用(社内資料)

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-23-6299
FAX 03-4411-5031
受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日を除く)

janssen  製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

※ベルケイト®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク. の登録
商標です。

EN