

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

ボルテゾミブ[®]注射用3mg「サワイ」

BORTEZOMIB for Injection [SAWAI]

注射用ボルテゾミブ

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品* ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中ボルテゾミブ3mg含有
一般名	和名：ボルテゾミブ 洋名：Bortezomib
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2020年8月17日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 発売年月日：2022年3月4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年1月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	23
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	23
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	23
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	23
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	24
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	24
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	25
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	25
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	25
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	X. 管理的事項に関する項目	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	26
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	26
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	3. 貯法・保存条件	26
8. 生物学的試験法	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	5. 承認条件等	26
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	6. 包装	26
11. 力価	7	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	8. 同一成分・同効薬	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	9. 国際誕生年月日	27
14. その他	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
V. 治療に関する項目	8	11. 薬価基準収載年月日	27
1. 効能又は効果	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
2. 用法及び用量	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
3. 臨床成績	9	14. 再審査期間	27
VI. 薬効薬理に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	13	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	14	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	15	XII. 参考資料	29
4. 分布	15	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	15	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	16	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	16	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボルテゾミブ注射用 3mg「サワイ」は、ボルテゾミブを含有する抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)である。

ボルテゾミブは腫瘍細胞において26Sプロテアソームの20Sコアの β 5サブユニットに結合し、キモトリプシン様活性を可逆的に阻害することにより、アポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制する。¹⁾

本剤は、後発医薬品として、沢井製薬株式会社、日本化薬株式会社の計2社が共同開発を実施した。下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、製剤学的同等性試験を実施し、共同グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2021年8月
上市	2022年3月

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 被曝防止・破瓶防止・破損時の薬液飛散防止のため、バイアル底部にプロテクターを装着し、バイアル全体にシュリンクフィルムを施している。
- 2) 調製中にラベル裏からでも一般名と含量が識別できる。
- 3) ボルテゾミブは腫瘍細胞において26Sプロテアソームの20Sコアの β 5サブユニットに結合し、キモトリプシン様活性を可逆的に阻害することにより、アポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制する。¹⁾
- 4) 重大な副作用として、肺障害、心障害、末梢神経障害、骨髄抑制、イレウス、肝機能障害、低血圧、腫瘍崩壊症候群、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、発熱、可逆性後白質脳症候群、進行性多巣性白質脳症が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ボルテゾミブ注射用 3mg「サワイ」

2) 洋名

BORTEZOMIB for Injection [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ボルテゾミブ(JAN)

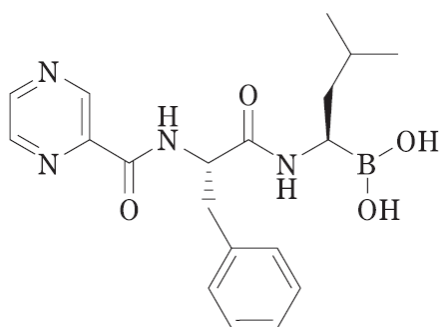
2) 洋名(命名法)

Bortezomib(JAN、INN)

3) ステム

-zomib : プロテアソーム阻害薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{25}BN_4O_4$

分子量 : 384.24

5. 化学名(命名法)
{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]
butyl} boronic acid (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS登録番号
179324-69-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
 - 1) 外観・性状
白色～微黄白色の粉末又は塊である。
 - 2) 溶解性
メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
 - 3) 吸湿性
水分：1.0%以下(0.2g、電量滴定法、水分気化温度150℃)
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
 - 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
 - 6) 分配係数
100(1-オクタノール/水系)²⁾
 - 7) その他の主な示性値
比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-50～-56°(脱水物に換算したもの50mg、メタノール、10mL、100mm)
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法……………
 - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
 - 2) 液体クロマトグラフィー
4. 有効成分の定量法……………
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：凍結乾燥注射剤

性状：白色～微黄白色の塊又は粉末

2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

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

3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

品名	有効成分・含量
ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」	1バイアル中、ボルテゾミブ3mg

2) 添加物

添加物として、1バイアル中にD-マンニトール30mgを含有する。

3) 電解質の濃度

該当しない

4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

VIII. -14. 参照

1) 静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。

2) 皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

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

IV. 製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験³⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短時間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バイアル(無色ガラスバイアル/ブチルゴム栓/アルミニウムキャップ)/紙箱
ロット番号	①493011、②493021、③593031

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の塊			白色の塊		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(t-ブチルアルコール)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
水分測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
エンドトキシン試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	適合	適合	適合	適合	適合	適合
不溶性微粒子試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
再調製時間	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....
該当資料なし
8. 生物学的試験法.....
該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....
1)赤外吸収スペクトル測定法
2)液体クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法.....
液体クロマトグラフィー
11. 力価.....
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物.....
該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....
該当しない
14. その他.....
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性骨髄腫

原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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

2. 用法及び用量

1. 多発性骨髄腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法:

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

B法(再発又は難治性の場合に限る):

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

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

この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

2. 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1)多発性骨髄腫の場合、週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 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、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

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

Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量($0.7\text{mg}/\text{m}^2$)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

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

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

#NCI-CTCAE v4.0

(2)末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

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

末梢性ニューロパチ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

5)注射液の調製法

(1)静脈内投与

1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。

(2)皮下投与

1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

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

3. 臨床成績

ボルテゾミブ製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1)臨床データパッケージ

該当しない

2)臨床効果

該当資料なし

3)臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

1. 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(039試験)における成績概要は以下のとおりであった。

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験のボルテゾミブ群では1.3mg/m²を静脈内投与した。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、ボルテゾミブ群で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、全患者のボルテゾミブ群で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。(ベルケイト®注射用3mgの添付文書による)

海外第Ⅲ相比較試験(039試験)における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数1回のみ		前治療回数>1回	
	ボルテゾミブ n=333	デキサメタゾン n=336	ボルテゾミブ n=132	デキサメタゾン n=119	ボルテゾミブ n=200	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数(%)	147(44)	196(58)	55(42)	64(54)	92(46)	132(61)
中央値(月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		0.54	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
p値 ^{注)}	<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)}	<0.05		<0.05		<0.05	

注)無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

2. 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相試験(MMY 3002試験)における成績概要は以下のとおりであった。

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prednisone^{**}60mg/m²の併用療法(MP療法)とMP療法にボルテゾミブ^{注1)}(静脈内投与)1.3mg/m²を上乗せしたMPB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、MPB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、MPB群では未到達であった。

(ベルケイト®注射用3mgの添付文書による)

海外第Ⅲ相試験(MMY3002試験)における有効性解析の要約

	MPB n=344	MP n=338
TTP		
イベント数(%)	101 (29)	152 (45)
中央値(月)(95%信頼区間)	20.7 (17.6, 24.7)	15.0 (14.1, 17.9)
ハザード比(95%信頼区間)	0.54 (0.42, 0.70)	
p値 ^{注2)}	0.000002	
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2)}	0.00084	

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国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験)における成績概要は以下のとおりであった。

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680例(日本人患者24例を含む)を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、ボルテゾミブ^{注3)}1.3mg/m²(皮下又は静脈内投与)、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾン又はprednisone^{*}60mg/m²の併用療法(MPB療法)とMPB療法にダラツムマブ(遺伝子組換え)16mg/kgを上乗せしたDMPB療法を比較した。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月(中央値)(95%信頼区間:16.1~19.8)であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比:0.51、95%信頼区間:0.39~0.67、p<0.0001^{注2)}]。

(ベルケイド[®]注射用3mgの添付文書による)

注1) 1サイクルを21日間として、ボルテゾミブ1.3mg/m²を、第1~8サイクルの第1、4、8及び11日目、第9~18サイクルの第1及び8日目に静脈内投与。

注2) 無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

注3) 1サイクルを21日間として、ボルテゾミブ1.3mg/m²を、第1~2サイクルの第1、4、8及び11日目、第3~18サイクルの第1及び8日目に皮下又は静脈内投与。

※: 国内未承認

(3) 安全性試験

3. 前治療歴のある多発性骨髄腫患者に対する海外第Ⅲ相試験(MMY3021試験)における成績概要は以下のとおりであった。

1~3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群ではボルテゾミブ1.3mg/m²を投与した。主要評価項目であるサイクル4までの全奏効率(ORR)は、皮下投与群、静脈内投与群ともに42%であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間(TTP)及び1年生存率は、静脈内投与群で9.4ヵ月(中央値)及び76.7%、皮下投与群で10.4ヵ月(中央値)及び72.6%であった。

(ベルケイド[®]注射用3mgの添付文書による)

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相試験 (MMY3021試験)における有効性解析の要約

	ボルテゾミブ 静脈内投与	ボルテゾミブ 皮下投与
サイクル4までの全奏効率 (ORR^{注1)})		
評価例数	73	145
全奏効例数	31	61
ORR (%)	42	42
p値 ^{注2)}	0.00201	
ORR比 (95%信頼区間)	0.99 (0.71, 1.37)	
TTP		
評価例数	74	148
中央値(月) (95%信頼区間)	9.4 (7.6, 10.6)	10.4 (8.5, 11.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.839 (0.564, 1.249)	
p値 ^{注3)}	0.38657	
1年生存率 (%) (95%信頼区間)	76.7 (64.1, 85.4)	72.6 (63.1, 80.0)

注1) CR+PR

注2) 非劣性検定でのp値

注3) 無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロテアソーム阻害作用：カルフィルゾミブ⁴⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

ボルテゾミブの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

ボルテゾミブは腫瘍細胞において26Sプロテアソームの20Sコアの β 5サブユニットに結合し、キモトリプシン様活性を可逆的に阻害することにより、アポトーシスを誘導し、腫瘍増殖を抑制する。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

生物学的同等性試験(皮下投与)

ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」は、標準製剤と添加剤の種類及び含量(濃度)が同一となるよう処方設計を行ったものであり、pH、粘度、浸透圧、ボルテゾミブの複合体比率などの製剤学的な同等性を検討した結果、両剤の同等性が確認された。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

ボルテゾミブ製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法
 - 1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
 - 2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
 - 3) 臨床試験で確認された血中濃度
＜参考：雄性カニクイザルにおける非臨床薬物動態試験＞⁵⁾
個別に照会すること
 - 4) 中毒域
該当資料なし
 - 5) 食事・併用薬の影響
VIII. -7. 参照
 - 6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ
 - 1) 解析方法
該当資料なし
 - 2) 吸収速度定数
該当資料なし
 - 3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
 - 4) 消失速度定数
該当資料なし
 - 5) クリアランス
該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

78.9～85.7% (限外濾過法)²⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

＜参考＞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。

3) 乳汁への移行性

該当資料なし

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

酸化的に脱ホウ素化されて代謝される。²⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

4) 代謝物の活性の有無及び比率

酸化的に脱ホウ素化され、不活性体となる。²⁾

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

排泄経路は特定されていない。²⁾

2) 排泄率

該当資料なし

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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) 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。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

ボルテゾミブ、マンニトール又はハウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V. -1. 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、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。

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海外第Ⅲ相試験において、ボルテゾミブ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) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者において、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、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状(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チ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チ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・用量に関する使用上の注意」の項参照)。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること(「重大な副作用」の項参照)。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。

5) 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)

- 6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/ μ L未満の場合は、本剤を休薬すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。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。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血(Grade 3以上)の発現率はボルテゾミブ群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。

血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。(「重大な副作用」の項参照)

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

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

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

注2) 投与開始前のデータが1例で不明

- 7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。
- 8) 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)
- 9) 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チ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チ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)
- 10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 11) 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」等)⁶⁾を熟読すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 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。海外臨床試験において、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。

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール(400mg/日を4日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。	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。	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

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **肺障害**：間質性肺炎、急性肺水腫、胸水、急性呼吸窮迫症候群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、心嚢液貯留、心原性ショック、心停止、心肺停止があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。

- (3) **末梢神経障害**：末梢性感覚ニューロパチー、神経障害性疼痛、錯感覚、末梢性ニューロパチー、感覚減退、末梢性運動ニューロパチー、灼熱感があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。
- (4) **骨髄抑制**：血小板減少、好中球減少、貧血、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症、汎血球減少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**：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、ALT(GPT)の増加、 γ -GTPの増加、Al-Pの増加及び血中ビリルビンの増加等を伴う肝機能障害(B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) **低血圧**：低血圧、起立性低血圧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**：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)**：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**：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**：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。
- (12) **進行性多巣性白質脳症**：進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

2) その他の副作用	
	頻度不明
感 染 症	感染、帯状疱疹、肺炎、単純ヘルペス、口腔カンジダ症、敗血症、鼻咽頭炎、感染性腸炎、麦粒腫、膀胱炎、蜂巣炎、中耳炎、毛包炎、気管支肺炎、白癬感染、外耳炎
血 液	出血、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	頻度不明
免疫系障害	過敏症
代謝・栄養	食欲不振、体重減少、脱水、高血糖、高尿酸血症、低アルブミン血症、低血糖症、高アミラーゼ血症、高コレステロール血症
電解質	低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、高ナトリウム血症
精神神経系	頭痛、不眠症、浮動性めまい、味覚異常、うつ病、失神、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾眠、体位性めまい、嗅覚錯誤
眼	霧視、結膜炎、眼部腫脹、ドライアイ、眼瞼炎、霰粒腫、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎
循環器	高血圧、心房細動、動悸、頻脈、期外収縮、不整脈、心房粗動、心電図QT延長、徐脈
呼吸器	呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、肺高血圧症、鼻漏、喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸
消化器	下痢、悪心、便秘、嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、腹部膨満、胃炎、鼓腸、胃腸出血、歯肉炎、嚥下障害、胃食道逆流、腸炎、過敏性腸症候群、歯周炎、レッチング、舌潰瘍、おくび、齦歯、口唇炎、耳下腺腫大
肝臓	肝機能異常、肝障害
皮膚	発疹、そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、蕁麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、薬疹、紅色汗疹、皮膚出血、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群)、丘疹、水疱性皮膚炎
筋骨格	筋骨格痛、筋痙縮、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎
腎臓・泌尿器	腎機能障害、排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、尿中血陽性、蛋白尿、 β_2 ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症、浮腫、悪寒、疼痛、倦怠感、口渇、胸痛、顔面浮腫
その他	注射部位反応、静脈炎、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、潮紅、 PO_2 低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少、LDH増加、CRP増加、腫瘍熱、 PO_2 上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩増加

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

9. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、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海外第Ⅲ相試験(039試験)のボルテゾミブ群においては50歳以下で64%(27/42例)、51～64歳で78%(128/165例)、65歳以上で75%(93/124例)であった。また、海外第Ⅱ相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74%(29/39例)、51～65歳で80%(104/130例)、66歳以上で85%(74/87例)であった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。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。

2) 授乳中の女性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。]

3) 妊娠可能年齢にある女性においては避妊するよう指導すること。

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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

2) 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。

14. 適用上の注意

1) 投与経路：静脈内又は皮下にのみ投与すること。

2) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) 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。

(1) 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを残置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

(2) 皮下投与

繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

15. その他の注意

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

2) 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15mg/kg(1.20及び0.90mg/m²)群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた。

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

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) その他の特殊毒性
VIII. -15. 参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	毒薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	毒薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

Ⅷ. -14. 参照

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1 バイアル(バイアルはUVカットフィルムで遮光している)

7. 容器の材質

瓶：無色透明のガラス

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬
 同一成分：ベルケイド注射用 3mg
 同効薬：プロテアソーム阻害作用：カルフィルゾミブ⁴⁾

9. 国際誕生年月日
 該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 製造販売承認年月日：2020年8月17日、承認番号：30200AMX00772000

11. 薬価基準収載年月日
 2021年12月10日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
 該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当しない

14. 再審査期間
 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
 本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ボルテゾミブ注射用 3mg「サワイ」	128825401	4291412D1059	622882501

17. 保険給付上の注意
 本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 2269.
 - 2) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 990-991.
 - 3) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」
 - 4) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/1/18 アクセス)
 - 5) 沢井製薬(株) 社内資料[非臨床薬物動態試験] ボルテゾミブ注射用3mg「サワイ」
 - 6) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: ボルテゾミブ(原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫)
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

