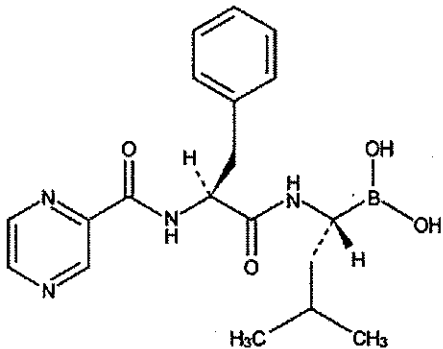


平成20年1月31日
医薬食品局安全対策課

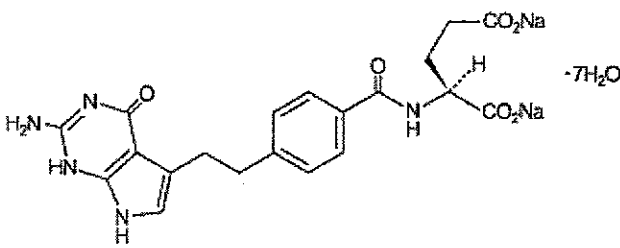
市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の 名称	販売名	ベルケイド注射用 3mg	構造式 
	一般名	ボルテゾミブ	
製造販売業者名	ヤンセン ファーマ株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成18年10月20日 (平成18年12月1日)		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
用法及び用量	通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/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。		

調査実施機関名	市立旭川病院
	慶應義塾大学病院
	国立がんセンター東病院
	愛知県がんセンター中央病院
	大阪市立総合医療センター
	島根県立中央病院
	香川大学医学部附属病院
	九州大学病院
調査実施期間 (市販直後調査実施期間)	平成18年12月25日～平成19年6月22日 (平成18年12月1日～平成19年5月31日)
使用状況	すべての調査実施機関において採用され、うち7施設で合計20名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	11例23件の副作用*が調査実施機関から報告された。 なお、23件の副作用の報告のうち、重篤なもの（2例4件）については、製造販売業者から薬事法に基づく報告がなされている。

	* 副作用内訳： 帯状疱疹 4 件、腫瘍崩壊症候群 1 件、便秘 1 件、白血球減少 2 件、血小板減少 5 件、好中球減少 1 件、赤血球減少 1 件、<u>細菌性肺炎 1 件、発熱 1 件、低酸素血症 1 件、食欲不振 1 件、嘔吐 1 件、下痢 1 件、胸水貯留 1 件、心不全 1 件</u> (注：下線は、重篤なものを示す。死亡例については、主治医によると、因果関係を完全には否定できないものの、原疾患の悪化によるものと判断している。)
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中に概ね 1～2 週間に 1 回程度の定期的な訪問又はメールによる安全性情報の提供等の情報提供活動が行われていたとの報告が調査実施機関からあった。
その他	調査実施機関においては製造販売業者からの安全性情報等を院内に周知し、適切に活用した旨等の報告が調査実施機関からあった。

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品 の名称	販売名	アリムタ注射用 500mg	構造式
	一般名	ペメトレキセドナトリウム水和物	
製造販売業者名	日本イーライリリー株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成19年1月4日 (平成19年1月22日)		
効能又は効果			
用法及び用量			

調査実施機関名	東北大学病院
	東京都立駒込病院
	千葉大学医学部附属病院
	近畿大学医学部附属病院
	労働者健康福祉機構岡山労災病院
	国立病院機構九州がんセンター
調査実施期間 (市販直後調査実施期間)	平成19年2月5日～平成19年8月4日 (平成19年1月22日～平成19年7月31日)
使用状況	調査実施機関6施設のうち5施設において調査実施期間中に採用され、合計25名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	3例3件の副作用*が調査実施機関から報告された。 * 副作用内訳：食欲不振1件、貧血1件、皮疹1件 (注：いずれも調査実施機関において軽微な副作用として判断された。なお、上記の副作用報告の他、調査実施期間中の死亡例が1例報告されたが、主治医は、本薬との因果関係はないと判断している。)
製造販売業者による情報提供活動状況	調査期間中に概ね2週間～1ヵ月に1回程度の定期的な訪問又はFAX等による安全性情報の提供等の情報提供活動が行われていたとの報告が調査実施機関からあった。

その他	調査実施機関においては製造販売業者からの安全性情報等を院内に周知し、 本薬の適正使用を促した旨の報告が調査実施機関からあった。
-----	--

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬
指定医薬品
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	2180CAMX10868000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年 5月

【警 告】

1. 本剤の投与は、緊急時に、外科的でない遠隔施設において、抗悪性腫瘍剤の治療に対して十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始にあたり、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、治療開始は入院環境で医師の指示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、本剤との投与開始後の重篤でない副作用(末梢性神経炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との投与開始後の重篤でない副作用(末梢性神経炎・肺水腫・急性腎臓病・低カルシウム血症・肺水腫)がより頻りに発生する傾向があるため(慎重投与)。重篤な副作用(死亡・重大な副作用)の発生に、特に以下の事項に十分注意すること。
 - ① 本剤による血液を凝固する能力が、凝固試験(凝固時間)検査で減速し、異常の発現を認めた上で、治療開始の準備を慎重に判断すること。
 - ② 本剤による血液凝固の遅延、特に血液凝固検査(凝固時間)検査で減速し、異常の発現を認めた上で、治療開始の準備を慎重に判断すること。必要に応じて血液凝固検査(凝固時間)検査の結果を参考に、投与を中止し、必要十分な処置を行うこと。(※重要な基本事項に留意し、臨床試験結果を参照)
4. 本剤の投与にあたっては、投与後経過を注意すること。

【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】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用 法・用 量】

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. 国内においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本剤を使用した場合の安全性は確立していないので、本剤は単剤で使用する。なお、デキサメタゾンとの併用のデータについては、「臨床成績(外国臨床試験成績)」の項を参照のこと。
2. 本剤を8サイクルを超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。特に、国内臨床試験においては、6サイクルを超えて投与した場合のデータは殆どない。8サイクルを超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
- ※※ 3. 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 v3.0

- 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
疼痛又は麻痺の発現を伴わないGrade 1 (知覚異常、脱力又は反側消失)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2(日常生活に支障をきたさない程度の検査陽性)	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(日常生活に支障をきたす程度の検査陽性)	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(検査をきたす重症性ニューロパシー又は生命を脅かす麻痺に達する重症性ニューロパシー)	投与中止

*NCI-CTCAE v3.0

4. 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用意して実施すること。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。
5. 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) 腎障害のある患者[クレアチニンクリアランス値が13mL/分未満の患者及び血透析を行っている患者に対する使用経験はない。]
- 3) 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。]
- 4) 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。また、国内の自発報告として、個人輸入により本剤を使用した症例で肺障害が認められており、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、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、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。外国第Ⅱ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。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サイクルにわたって一貫しており、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、投与前の約40%であった。外国第Ⅱ相試験における投与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Ⅱ相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与前の血小板数 ¹⁾	患者数 (n=331) 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	?	1(14%)	5(71%)

1) 投与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。

2) 投与前のデータが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) 無症候性の肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝炎等があらわれることがあり、これらが認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、本剤の減量、休薬又は投与中止を考慮すること。[「用法・用量に関する使用上の注意」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。本剤がCYP3A4あるいはCYP2C19の基質と併用される場合には注意すること。また、本剤とCYP3A4の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。

4. 副作用

国内臨床試験の安全性評価症例において、34例中34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、貧血[25例73.5%]、リンパ球数減少[22例64.7%]、白血球数減少、好中球数減少、食欲不振、便秘、発熱[18例52.9%]、下痢[17例50.0%]、悪心、血小板数減少[16例47.1%]、好中球減少症、AST(GOT)増加、LDH増加[15例44.1%]、白血球減少症[14例41.2%]、血小板減少症、感覚減退[13例38.2%]、リンパ球減少症[12例35.3%]、疲労[11例32.4%]であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 肺障害: 胸水(11.8%)、間質性肺炎(2.9%)、心嚢液貯留(5.9%)、急性肺水腫、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(頻度不明^{注)})：心臓停止、心停止、うつ血性心不全、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は明らかにされていない。

- (3) 末梢性ニューロパシー：感覚減退(38.2%)、末梢性感覚ニューロパシー(20.6%)、末梢性運動ニューロパシー(11.8%)、神経障害性疼痛(5.9%)、錯覚(2.9%)、灼熱感(2.9%)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。外国第Ⅱ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) 好中球減少症及び好中球数減少(44.1%及び52.9%)、貧血(73.5%)：好中球減少症及び好中球数減少、貧血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。また、骨髓機能が抑制された結果、感染症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) 血小板減少症及び血小板数減少(38.2%及び47.1%)：血小板減少症及び血小板数減少があらわれることがあるので、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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]

- また、外国第Ⅱ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症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。

- (6) 低血圧：起立性低血圧(2.9%)、低血圧(頻度不明^{注)})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。

- (7) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明^{注)})：腫瘍量の急激な減少に伴い、肝臓崩壊症候群(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。

- (8) 発熱(52.9%)：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。

- ※※(9) 外国の市販後発報告における重大な副作用(頻度不明^{注)})：外国における市販後の使用経験から自発的に報告された重大な副作用はまれであり、播種性血管内凝固、完全房室ブロック、心タンポナーデ、両耳ろう、虚血性大腸炎、急性肺炎、急性びまん性浸潤性肺炎、脳症、肺高血圧症であった。

注) 外国で報告されている副作用

2) その他の副作用

①国内臨床試験(n=34)

	30%以上	30%未満 10%以上	10%未満
感染症		肺炎、気管支炎、肺炎、外耳炎、感染性肺炎、体節白癰、帯状疱疹、単純ヘルペス、中耳炎、脳膜菌血症、腎臓炎、梅毒、毛包炎、膀胱炎、結核	
悪性新生物			肺がん
血液障害	白血球減少症、リンパ球減少症		発熱性好中球減少症
代謝および栄養障害	食欲不振	高血圧、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、低アルブミン血症	高カリウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、脱水、高アミラーゼ血症、高コレステロール血症
精神障害			不眠症、うつ病
神経系障害		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、頭暈、坐骨神経痛、神経痛、体節性めまい、視覚錯覚、嘔吐
眼障害			結膜炎、角膜炎、乾眼症、眼瞼腫脹、眼瞼出血、後天性白内障
心臓障害			胸痛、上唇性頻脈、心室性期外収縮、心房性二重拍、不整脈
血管障害			末梢冷感、ほてり、高血圧、出血、創傷
呼吸器障害			咽部不快感、咳嗽、呼吸困難、上気道の炎症、肺動脈高血圧、気腫、肺炎、無気肺
胃腸障害	便秘、下痢、悪心	嘔吐、口内炎、上腹部痛	胃袋、逆流性、消化不良、腹痛、胃腸出血、異位性副乳腺腫、憩室、口の感覚麻痺、口乾、歯周炎、胃下静脈大、腸炎
肝臓系障害			肝機能異常、肝臓炎
皮膚障害		発疹(Rash)、血行	発疹、紅斑、紫斑、顔面浮腫、紅色汗疹、水疱性皮膚炎、多汗症、脱毛症、点状出血、皮膚出血、発疹
筋骨格系障害		関節痛	骨痛、四肢痛、筋痛、肩痛、肩関節炎、関節炎、筋骨格系痛、筋骨格硬直、筋力低下、筋痙攣
腎障害		腎機能低下	蛋白尿
全身障害	疲労	倦怠感、無力症	悪寒、注射部位反応、浮腫、末梢性浮腫、カテーテル関連部位の疼痛、カテーテル部位の疼痛、顔面浮腫、咽痛、口渇、注射部位出血、注射部位の疼痛、注射部位紅斑、疼痛
臨床検査	リンパ球数減少、白血球数減少、AST(GOT)増加、LDH増加	ALT(GPT)増加、体重減少、CRP増加、血中アミラーゼ増加、PO ₄ 低下	血中クレアチニン増加、血中尿酸増加、PO ₄ 上昇、β ₂ -ミクログロブリン増加、γ-GTP増加、血中クレアチニン減少、血中ビリルビン増加、血中プロテオグリアン増加、血中重碳酸塩減少、血中重碳酸塩増加、血中尿酸減少、好中球数増加、心電図QT補正QT延長、総蛋白減少、総蛋白増加、単球数増加、尿中血尿性、尿中蛋白尿性、尿沈渣異常、白血球数増加

②外国臨床試験における有害事象

有害事象名	第Ⅱ相試験 (020試験) (n=331)	第Ⅲ相試験 (024試験/025試験) (n=2234)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	115(35%)	97(43%)
貧血	87(26%)	74(32%)
好中球減少症	62(19%)	55(24%)
リンパ球減少症	15(5%)	11(5%)
白血球減少症	2(<1%)	6(3%)
発熱性好中球減少症	1(<1%)	1(<1%)
心臓障害		
不整脈	4(1%)	2(<1%)
頻脈	9(3%)	17(7%)
心房細動	6(2%)	2(<1%)
胸痛	5(2%)	4(2%)

有害事象名	発現頻度	
	第Ⅰ相試験 (039試験) (n=231)	第Ⅱ相試験 (024試験/025試験) (n=228)
心不全	7(2%)	3(1%)
肺水腫	6(2%)	3(1%)
心臓性ショック ¹⁾	1(<1%)	—
左室収縮力低下	1(<1%)	—
心房細動	1(<1%)	—
徐脈	3(<1%)	1(<1%)
耳および迷路障害	—	—
聴覚障害	1(<1%)	1(<1%)
眼障害	—	—
霰粒腫	8(3%)	25(11%)
結膜充血、充血症状	14(4%)	7(3%)
胃腸障害	—	—
便秘	145(42%)	97(43%)
下痢	18(5%)	11(5%)
悪心	18(5%)	14(6%)
嘔吐	117(35%)	82(36%)
消化管癌および膵臓癌(胆嚢内癌および胆嚢癌を除く)	80(24%)	48(21%)
消化不良	22(10%)	20(13%)
膵臓癌発症	25(8%)	19(8%)
胃食道逆流	1(0.3%)	1(<1%)
おこび	2(<1%)	4(2%)
膈膨出	14(4%)	13(5%)
口内炎および口腔内潰瘍形成	24(7%)	10(4%)
嚥下障害	4(1%)	5(2%)
消化管出血 ²⁾	7(2%)	3(1%)
歯肉出血	7(2%)	3(1%)
舌炎	2(<1%)	1(<1%)
レッチング	3(<1%)	2(<1%)
上部消化管出血	1(<1%)	—
吐血	1(<1%)	—
口腔粘膜点状出血	3(<1%)	—
肝毒性イレウス	1(<1%)	2(<1%)
全身障害および投与局所特異	—	—
無力症	201(61%)	145(65%)
脱力	40(12%)	44(19%)
疲労	140(42%)	118(52%)
喘息	12(4%)	9(4%)
倦怠感	13(4%)	22(10%)
発熱	116(35%)	82(36%)
悪寒	37(11%)	27(12%)
四肢浮腫	35(11%)	27(12%)
神経痛	21(6%)	5(2%)
胸痛	26(8%)	16(7%)
注射部位疼痛	1(<1%)	1(<1%)
注射部位腫脹	1(<1%)	1(<1%)
肝臓系障害	—	—
高ビリルビン血症	1(<1%)	—
肝臓機能異常	3(<1%)	2(<1%)
肝炎	2(<1%) ³⁾	—
免疫系障害	—	—
薬物過敏症	1(<1%)	1(<1%)
感染症および寄生虫症	—	—
上気道感染	28(8%)	41(18%)
鼻咽喉炎	45(14%)	17(7%)
下気道および肺炎	43(13%)	29(13%)
肺炎 ¹⁾	21(6%)	23(10%)
帯状疱疹	42(13%)	28(13%)
気管支炎	28(8%)	6(3%)
神経痛(ヘルペス感染後神経痛)	4(1%)	1(<1%)
副鼻腔炎	14(4%)	15(7%)
結膜炎	6(2%)	2(<1%)
口唇カンジダ症	6(2%)	3(1%)
尿路感染	13(4%)	14(6%)
カテーテル関連感染	10(3%)	6(3%)
敗血症 ¹⁾	9(3%)	9(4%)
胃腸炎	7(2%)	—
傷害、中毒および処置合併症	—	—
カテーテル合併症	7(2%)	8(4%)
臨床検査	—	—
ALT増加	3(<1%)	10(4%)
AST増加	5(2%)	12(5%)
ALP増加	8(2%)	3(1%)
Cr値増加	1(<1%)	4(2%)
代謝および栄養障害	—	—

有害事象名	発現頻度	
	第Ⅰ相試験 (039試験) (n=231)	第Ⅱ相試験 (024試験/025試験) (n=228)
耳鳴	112(34%)	99(43%)
脱水	24(7%)	42(18%)
高血圧	5(2%)	16(7%)
低血圧	7(2%)	4(2%)
低ナトリウム血症	8(2%)	13(6%)
筋骨格系および結合組織障害	—	—
頸痛	50(15%)	58(26%)
腰痛	39(12%)	37(14%)
肩痛	45(14%)	63(28%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(腫瘍およびポリープを含む)	—	—
皮膚病変	2(<1%) ³⁾	—
神経系障害	—	—
末梢性ニューロパシー	120(36%)	84(37%)
錯覚および異常感覚	91(27%)	59(26%)
浮腫	45(14%)	48(21%)
頭痛	85(26%)	63(28%)
味覚異常	17(5%)	23(10%)
多発性ニューロパシー	3(1%)	1(<1%)
失神	3(1%)	17(7%)
痙攣	4(1%)	—
意識消失	2(<1%)	—
味覚消失	2(<1%)	—
精神障害	—	—
不安	31(9%)	32(14%)
胃および尿路障害	—	—
腎不全および腎機能障害	21(6%)	21(9%)
排尿困難	2(<1%)	3(1%)
血尿	5(2%)	4(2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	—
鼻出血	21(6%)	23(10%)
咳嗽	70(21%)	39(17%)
呼吸困難	65(20%)	50(22%)
急性呼吸器障害	21(6%)	18(8%)
胸水	4(1%)	3(1%)
肺病	4(1%)	14(6%)
咯血	3(<1%)	2(<1%)
皮膚および皮下組織障害	—	—
そう痒性皮膚	61(18%)	47(21%)
尋常疣	2(0.7%)	5(2%)
血管障害	—	—
低血圧	20(6%)	27(12%)
起立性低血圧	14(4%)	5(2%)
点状出血	6(2%)	7(3%)
鼻出血 ²⁾	1(<1%)	—

注1) 1.3mg/m²投与症例

注2) 発生例を含む

注3) 4回以上の前治療を有する多発性骨髄腫患者又は外国第Ⅰ相試験で高用量デキサメタゾンの投与を受け、前症の進行が認められた患者に1日1本剤1.3mg/m²を投与する外国臨床試験(040試験)において認められた事

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、年齢別のGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、外国第Ⅰ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

1) 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ソミブを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。]

3) 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

1) 投与経路

静脈内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。

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。

4) 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

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^{3, 4)}。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性薬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⁵⁾。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^{3, 5)}。

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⁶⁾。

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⁷⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度⁸⁾

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。

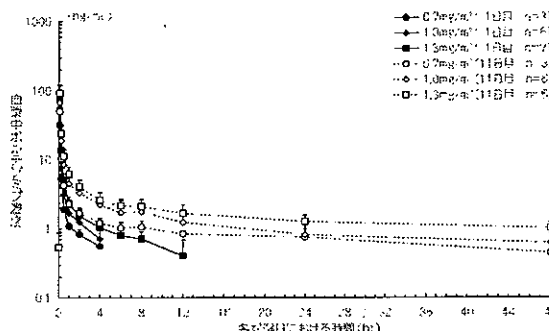
各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな減衰消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V_d)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日周での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t_{1/2})の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C₀)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目が高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C₀に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、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)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C ₀ (ng/mL)	1	72.75	7.88	144.32	174.31	135.84	57.85
	11	130.68	71.37	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.85	40.50	13.89
	11	112.01	47.74	108.38	82.32	166.60	49.79
t _{1/2} (h)	1	3.31	0.88	6.91	8.81	16.11	20.75
	11	64.69	39.29	32.46	12.91	67.39	24.92

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)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
CL(L/h)	1	52.25	10.52	135.41	75.86	61.97	18.93
	11	11.75	4.67	19.53	14.50	12.10	3.73
V _d (L)	1	435.92	154.03	829.58	349.87	894.41	822.35
	11	978.51	253.13	731.53	242.35	257.81	359.42

注1) 1日目：n=3、11日目：n=6



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)

2. 血漿蛋白結合率⁹⁾

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^{10), 11)}

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(IC₅₀>30 µmol/L、>11.5 µg/mL)。チトクロームP450 2C19に対する阻害能(IC₅₀=18 µmol/L、6.9 µg/mL)が示されているため、本剤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。

【臨床成績】

<国内臨床試験成績>

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における評価対象33例の成績概要は以下のとおりであった。抗腫瘍効果判定はBladeらの基準¹²⁾に従った。前治療回数の中央値(範囲)は2回(1~8回)であった。

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の抗腫瘍効果

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

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者33例における奏効率(CR+PR)は30.3%(10/33)であった。1.3mg/m²群と1.0mg/m²群の奏効率はいずれも33.3%(8/24及び2/6)であった。

<外国臨床試験成績>

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する外国臨床試験における成績概要は以下のとおりであった。

●第Ⅱ相試験(024試験¹³⁾及び025試験¹⁴⁾)

過去1回の前治療歴を有する患者に1.0mg/m²又は1.3mg/m²を単独投与した024試験と、2回以上の前治療歴を有し、直近の治療で病勢の進行が認められた患者に1.3mg/m²を単独投与した025試験を実施した。奏効率(CR+PR)は、それぞれ34.0%(18/53例)及び27.5%(53/193例)であった。025試験に登録された患者集団の生存期間(推定6~9ヵ月)に対して約17ヵ月(中央値)であった。

また、024試験及び025試験では本剤単独投与で効果不十分であった患者に対してデキサメタゾンの併用を可能としていた。デキサメタゾン併用時の奏効率は、024試験の1.0mg/m²投与群では

37% (10/27例)、1.3mg/m²投与群では50% (13/26例)、0.25試験では30% (58/193例)であった。

第Ⅱ相試験の抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	024試験			025試験 (n=193)
	1.0mg/m ² (n=27)	1.3mg/m ² (n=26)	合計 (n=53)	
CR+PR	8(29.6%)	10(38.5%)	18(34.0%)	53(27.5%)
CR+CR ¹	3(11.1%)	4(15.4%)	7(13.2%)	15(7.8%)
CR	1(3.7%)	1(3.8%)	2(3.8%)	7(3.6%)
CR ¹	2(7.4%)	—	2(3.8%)	11(5.6%)
PR	5(18.5%)	9(34.6%)	14(26.4%)	34(17.6%)
MR	1(3.7%)	3(11.5%)	4(7.5%)	14(7.3%)
SD	7(25.9%)	5(19.2%)	12(22.6%)	46(23.6%)
PD	6(22.2%)	5(19.2%)	11(20.8%)	38(19.7%)
NE	3(11.1%)	3(11.5%)	6(11.3%)	42(21.5%)

CR¹ : CRの効果判定基準のうち、免疫測定法で活性のみ陽性しない患者

●第Ⅱ相比較試験¹⁾ (039試験)

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を投与した。本剤群での奏効率(CR+PR)は、38% (121/315例)であった。また、腫瘍増殖抑制期間(TTP)は、デキサメタゾン群の106日(中央値)に対して、本剤群で189日(中央値)であった。生存期間のハザード比は、0.57 (95%信頼区間 0.40, 0.81; p=0.0013)であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で504日であった以外、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

第Ⅲ相比較試験における有効性解析の要約

治療群	全患者		前治療歴1回		前治療歴>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=112	本剤 n=263	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数(%)	147(44%)	126(37%)	55(42%)	64(56%)	92(35%)	132(61%)
中央値(日)	169	106	212	109	146	67
95%信頼区間	(148, 211)	(88, 123)	(183, 267)	(105, 191)	(125, 192)	(54, 107)
ハザード比	0.56		0.54		0.54	
95%信頼区間	(0.44, 0.74)		(0.38, 0.84)		(0.41, 0.72)	
p値 ²⁾	<0.001		0.002		<0.001	
生存期間						
死亡数(%)	51(15%)	84(25%)	12(9%)	24(21%)	35(13%)	60(28%)
ハザード比	0.57		0.42		0.63	
95%信頼区間	(0.40, 0.81)		(0.21, 0.85)		(0.42, 0.94)	
p値 ²⁾	0.0013		0.0132		0.024	
抗腫瘍効果						
CR率(%)	31.5	31.2	12.6	11.0	16.7	27.2
CR ¹ 率(%)	23.8	21.1	8.6	2.2	12.6	31.0
PR率(%)	101.32	64.17	49.36	27.76	52.78	27.12
CR ¹ 率(%)	21.7	31.1	8.6	2.2	13.7	11.1
CR+PR率(%)	121.38	96.38	67.45	29.92	64.34	29.13
p値 ²⁾	<0.001		0.0035		<0.001	
発症後経過期間の中央値(日)						
CR	31.2	NE	30.2	NE	19.1	NA
CR ¹	35.0	26.0	NE	NE	35.0	23.0
CR+PR	24.2	16.1	24.2	18.9	23.8	12.6

CR¹ : CRの効果判定基準のうち、免疫測定法で活性のみ陽性しない患者

NE : 推定不能、NA : 該当なし

注1) 無作為化の割付因子により調整したLog-rank検定でのp値

注2) 奏効率(CR+PR)のp値、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszelのp値に基づき算出

【薬効薬理】

1. 薬理作用¹⁾ (10, 17, 19)

- 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、ドキソルビン、ミトキシトロン、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腫瘍マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

2. 作用機序²⁾ (10, 19)

- 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- κ Bの活性化を阻害する。
- ボルテゾミブは、NF- κ Bの活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

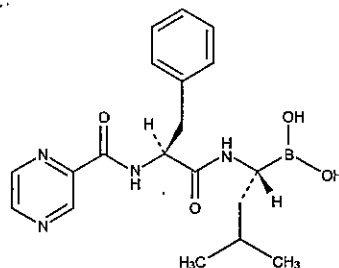
一般名:ボルテゾミブ(JAN)、Bortezomib(JAN)

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

分子式: C₂₀H₂₅BN₂O₄

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: k_{ow} =100.87 (pH1~8)

k_1 <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。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【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) Berenson, J. R., et al. : Cancer, **104**, 2141, 2005
- 2) バルケイド適正使用ガイド(腫瘍生体環境の構築を含む)
- 3) Sutton, A. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 4) Hassler, C. R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 5) Hawk, V. A., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 6) Poudel, L., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 7) Gudi, R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 8) 石田潤三 : ボルテゾミブの適正使用(腫瘍臨床試験(社内資料))
- 9) Pathak, R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 10) Uttamsingh, V. : ボルテゾミブの毒性試験(社内資料)
- 11) Read, M. : ボルテゾミブ代謝物の毒性試験(社内資料)
- 12) Blade, J., et al. : Br. J. Haematol., **102**, 1115, 1998
- 13) Jagannath, S., et al. : Br. J. Haematol., **127**, 165, 2004
- 14) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., **348**, 2609, 2003
- 15) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., **352**, 2457, 2005
- 16) Hideshima, T., et al. : Cancer Res., **61**, 3071, 2001
- 17) Neumeier, H., et al. : ボルテゾミブの薬理作用(社内資料)
- 18) Lechman, R., et al. : Cancer Res., **62**, 4996, 2002
- 19) 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 03-4411-5631

受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日をのぞく)

ヤンセンファーマホームページ: <http://www.janssen.co.jp>

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

BN

制薬
指定医薬品
処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

アリムタ®注射用 500mg

Alimta® Injection

注射用ベムレキセドナトリウム水和物

貯 法:室温保存
使用期限:外箱等に表示(2年)

承認番号	21900AMX00002
薬価収載	2007年1月
販売開始	2007年1月
国際誕生	2004年2月

0011

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB₁₂の投与のもとに本剤を投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]
3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。〔慎重投与〕の項参照]
4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、適宜、体腔液を排出すること。〔他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。〕
5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎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。〔重要な基本的注意〕の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。〕

【組成・性状】

販売名		アリムタ注射用500mg	
成分・含量 (1バイアル中)	添加物	ベムレキセドナトリウム水和物699mg (ベムレキセドとして500mg)	
		D-マンニトール	500mg
		pH調節剤	適量
性状・剤形		白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末(注射剤)	
pH		6.6～7.8	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		25mg/mL(生理食塩液) 約1 5mg/mL(生理食塩液)	

【効能・効果】

悪性胸膜中皮腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはベムレキセドとして、1日1回500mg/m²(体表面積)を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与すること。
 - (1) 葉酸:本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
 - (2) ビタミンB₁₂:本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB₁₂として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと(3コースごと)に1回投与する。
2. 本剤は、シスプラチンとの併用で使用する。本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m²(体表面積)を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。
3. 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。減量に関する推奨事項—一回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。

表1) 本剤及びシスプラチンの用量調節—血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)
最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の75%
最低好中球数に問わず最低血小板数≤50,000/mm ³	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2) 本剤及びシスプラチンの用量調節—非血液毒性^{注1), 注2)}

	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
粘膜炎を除くグレード3 ^{注3)} 又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1) 米国立癌研究所共通毒性規準 (CTC)

注2) 神経毒性を除く

注3) グレード3のトランスアミナーゼ上昇以外

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3) 本剤及びシスプラチンの用量調節—神経毒性

CTCグレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)
0~1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合(グレード3のトランスアミナーゼ上昇を除く)又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

〔注射液の調製法〕

本剤1バイアルに日局生理食塩液20mLを注入して十分に溶解する。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

【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) 骨髄抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) 胸水又は腹水が認められる患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 腎障害のある患者〔本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min未満の患者については十分なデータがない。〕
- (5) 肝障害のある患者〔安全性についての十分なデータがない。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。
- (2) 発疹が高頻度にかかるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。〔【臨床成績】の項参照〕
- (3) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- (4) 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧

(PaO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (5) 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の薬酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。
- (6) 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。
- (7) 動物実験で催奇形性(マウス)及び雄性生殖器に対する影響(マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

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
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の薬酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ベニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の薬酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

4. 副作用

＜国内臨床試験成績＞

本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心(96.0%)、ヘモグロビン減少(96.0%)、食欲不振(88.0%)、好中球減少(84.0%)、赤血球減少(84.0%)、白血球減少(80.0%)、嘔吐(72.0%)、リンパ球減少(64.0%)、倦怠感(56.0%)、血中尿素増加(52.0%)であった。(承認時)

＜外国臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中3例に認められ、いずれも薬酸及びビタミンB₁₂が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象168例(薬酸及びビタミンB₁₂併用群)中に認められた主な副作用は、悪心(82.1%)、嘔吐(56.5%)、好中球減少(56.0%)、白血球減少(53.0%)、疲労(47.6%)、ヘモグロビン減少(26.2%)、血小板減少(23.2%)、口内炎(23.2%)、食欲不振(20.2%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制: 好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、発熱性好中球減少、汎血球減少症、貧血があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

- 2) 間質性肺炎: 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重度の下痢: 重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 脱水: 脱水があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全: 腎不全、クレアチニン上昇、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、得られた頻度は、外国におけるシスプラチンとの併用投与臨床試験(葉酸及びビタミンB₁₂併用)結果に基づき記載した。

副作用分類	頻度不明	10%以上	1~10%	1%未満
皮膚		発疹、脱毛	尋麻疹	
消化器	大腸炎 [※]	悪心、嘔吐、口内炎・咽頭粘膜炎症、食欲不振、下痢、便秘	消化不良	
精神神経系		感覚神経障害	味覚異常	運動神経障害
循環器				不整脈
眼			結膜炎	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇	
その他		疲労	胸痛、発熱、感染	

注) 外国での市販後の報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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婦人には投与しないこと。
[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候・症状: 過量投与時に報告されている主な症状は、骨髄抑制(好中球減少、血小板減少、貧血)、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。

処置: 過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 2) 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。
- 3) 溶解後は室温(15~30℃)又は冷蔵にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

(2) 投与時

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

10. その他の注意

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間(範囲: 2.28~3.62時間)であった。このときの血漿クリアランスは61.4~109mL/min、定常状態分布容積は10.6~14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった¹⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。

【用法・用量】の項参照

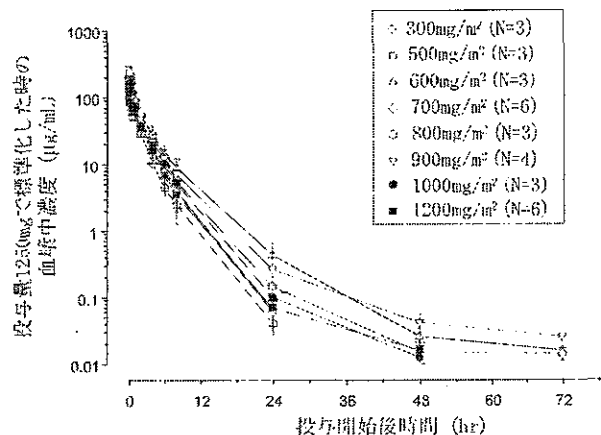


図1) ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移(平均±標準偏差)

外国人におけるデータの薬物動態解析から、葉酸とビタミンB₁₂の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった²⁾。

2. 分布

(参考)

マウスに¹⁴C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された³⁾。

3. 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった⁴⁾。(in vitro)

4. 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから¹⁾、代謝をほとんど受けないと推察された。

5. 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300~1,200mg/m²の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%(64.5%~82.7%)であった¹⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、500mg/m²(体表面積)である。【用法・用量】の項参照

6. 薬物動態に与える腎機能の影響

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者(クレアチニン・クリアランス45mL/min)に本剤500mg/m²を投与した場合、腎機能が正常な患者(クレアチニン・クリアランス90mL/min)に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)が48%増大すると予測された⁵⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第1/Ⅱ相試験において、推奨投与量(21日を1コースとして第1日目

に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²投与)を投与された症例の奏効率は36.8% (19例中PR7例)であった。

2. 外国臨床試験

米国ほか20カ国で実施された悪性胸膜中皮腫患者 (化学療法未治療)を対象とした第Ⅲ相試験における、本剤及びシスプラチン併用投与群 (21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²を投与)及びシスプラチン単独投与群 (21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m²を投与 (未承認))の成績は、次表のとおりであった⁶⁾。

表1) 外国第Ⅲ相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン 併用投与群	シスプラチン 単独投与群
症例数 ^{a1)}	226例	222例
生存期間 (中央値)	12.1ヵ月	9.3ヵ月
	p値 = 0.020 ^{a2)}	
無増悪生存期間 (中央値)	5.7ヵ月	3.9ヵ月

注1) 薬剤を投与された症例 (薬剤、ビタミンB₁₂の併用なし症例を含む)

注2) ログランク検定

なお、発疹の発現及び重症化を軽減するため、悪性胸膜中皮腫に対する外国で実施された第Ⅲ相試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾン1回4mg、1日2回経口投与した。また、悪性胸膜中皮腫に対する国内の併用第Ⅰ/Ⅱ相試験では、発疹が発現した症例に限り、次の本剤投与時から外国第Ⅲ相試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤を投与した。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*in vitro*試験において、本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し⁷⁾、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。

2. 作用機序

ペメトレキセドは、複数の薬酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け^{8),9)}、チミジル酸シンターゼ (TS)、ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR)、グリシンアミドリボスクレオチドホルミルトランスフェラーゼ (GARFT)などを阻害する¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： ペメトレキセドナトリウム水和物 (JAN)

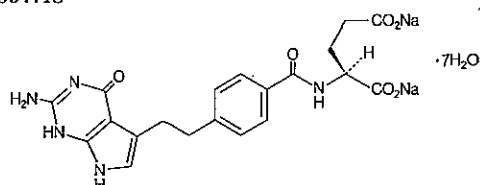
Pemetrexed Sodium Hydrate

化学名： Disodium N-[4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamate heptahydrate

分子式： C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆·7H₂O

分子量： 597.48

構造式：



性状： 白色の粉末又は塊である。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5)に極めて溶けにくい。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

注射剤500mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Nakagawa, K. et al.: Br. J. Cancer, 95, 677 (2006)
- 2) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 3) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 4) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 5) 日本イーライリリー株式会社社内資料
- 6) Vogelzang, N. J. et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2636 (2003)
- 7) Britten, C. D. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 44, 105 (1999)
- 8) Habeck, L. L. et al.: Mol. Pharmacol., 48, 326 (1995)
- 9) Zhao, R. et al.: Clin. Cancer Res., 6, 3687 (2000)
- 10) Shih, C. et al.: Cancer Res., 57, 1116 (1997)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間：月～金 8:45～17:30

®:登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PB0011JJAP