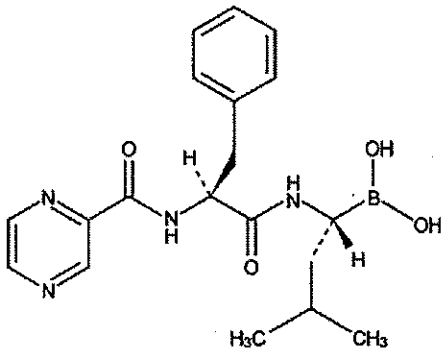


平成20年1月31日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

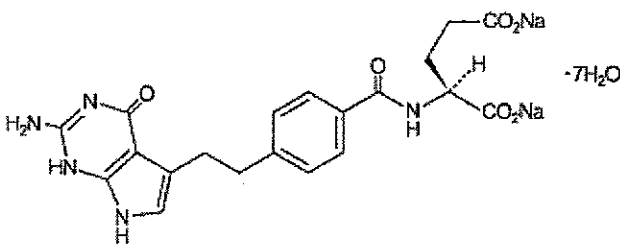
医薬品 の名称	販売名	ベルケイド注射用 3mg	構造式 
	一般名	ボルテゾミブ	
製造販売業者名	ヤンセン ファーマ株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成18年10月20日 (平成18年12月1日)		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
用法及び用量	通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内に投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、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		悪性胸膜中皮腫	
用法及び用量		シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m ² (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。	



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)

毒藥

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
禁価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年 5月

【公告】

1. 本稿の投書は、緊急対応、対処的である選挙制度において、公正透明性確保の観点に対して十分な知識・理解を待つばかりのことで、本年の投書が適切と判断される場合はそのみに留ること、また、治癒開始に必要で、患者又はその家族には十分な及び必要最低限の十分な説明を行うことが必要とを要請すること。

2. 国内における、劑の使用習慣が現れていることから、
海外初回は入浴環境で水浴の条件下にて適切な使用を
行うこと。

3. 市内の新興區域において、本病との因果關係の平定で、決つた結果(否證性決定)による死が認められてゐる。如外で決まらねたのであるが、市内では本病との因果關係の否定で否し難い例(陽性G型材料陽性、血水時、急性腎炎、肺症候群、肺水腫)がより頻りに發生する傾向があるため、慎重投与(一、事後的に本病を診斷し、中大の頻りに陽性G型材料、特に以上の事項に十分注意すること)。

① 本表による治療を開始するにあたり、医師と患者や
 家族の検査同意を義務し、密着の管理を要論した。
 ② 治療開始の要否を厳格に判断すること。

② 本剤による肝臓病や胆管炎、腎臓の侵襲は必ずしも
ない。肝臓、胆管、腎臓、膵臓等の肝臓病や、
胆管結石症、胆管狭窄等の胃腸の病変を併発に制
限すること。必要に応じて胆管は造影剤や造影
CT検査等を用いて診断し、処置を創設すること。
本剤による肝臓病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。主要な基本原則は、
「低血糖防止の原則」。

4. 本邦の地理的状況、海軍の任務と海軍の役割、

【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)

【效能·效果】

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、ボルネゾミブとして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・用量に關連する使用上の注意〕

1. 国内においては、他の抗悪性腫瘍薬との併用下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こゝに「重要な基本的注意」の項1) 参照)。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
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (知覚異常、脱力又は反応消失)	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 (痛感増悪)	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痛感増悪)	回復するまで休薬、症状が回復した 場合は、0.7mg/m ² に減量した上で更 に1段階に変更
Grade 4 (重症をきたす痛感性ニュー ロパシー又は生命を脅かす 呼吸に 至る神経性ニューロパシー)	投与中止

*NOI-CICA-230

4. 本剤は1バイアルを日局生埋食塩液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た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埋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、体節白癩、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、腸炎、腸炎	
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、頭痛、坐骨神経痛、神経痛、体節性めまい、視覚異常、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、上気管支炎、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、肺動脈炎、気管炎、肺炎
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、舌下腺腫大、腸炎
肝臓系障害			肝機能異常、肝障害
皮膚障害		発疹(Rash)、血行	発疹、紅斑、紫斑、顔面腫脹、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 (024試験) (n=331)	第Ⅲ相試験 (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(18%)	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	8(3%)	25(11%)
乳腺腫瘍、乳腺症状	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	25(8%)	19(8%)
胃食道逆流	1(0%)	1(<1%)
おこげ	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%)	148(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	—	—
肩関節	50(15%)	58(26%)
腰痛	39(12%)	37(14%)
関節痛	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%)	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、前回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象

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。]