2023 年 10 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号
874291

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「ヤクルト」

注射用ボルテゾミブ

Bortezomib for Injection 3mg「Yakult」

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
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 3.0mg
一般名	和　名：ボルテゾミブ（JAN） 洋　名：Bortezomib（JAN）
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：　2019 年　8 月 15 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　7 日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	発　売　元：株式会社ヤクルト本社 製造販売元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社ヤクルト本社　くすり相談窓口 0120-589601　FAX 03-6747-8029 （受付時間：9 時～17 時　土、日、祝日ならびに当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.yakult.co.jp/medical/

本 IF は 2023 年 9 月改訂（第 5 版）の電子添文の内容に基づき改訂した。
最新の電子添文等の情報は、PMDA ホームページ https://www.pmda.go.jp/で確認してください。
また、専用アプリ「添文ナビ®」（®：登録商標）で以下の GS1 バーコードを読み取ることで同様の情報を閲覧できます。

(01)14987424683015

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があり、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
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

Ⅱ．名称に関する項目 2
1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 注射剤の調製法 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 10
14. その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 13

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

Ⅶ．薬物動態に関する項目 15
1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 15
4. 分布 16
5. 代謝 16
6. 排泄 16
7. トランスポーターに関する情報 16
8. 透析等による除去率 17

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 18
1. 警告内容とその理由 18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 18
5. 慎重投与内容とその理由 18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 19
7. 相互作用 21
8. 副作用 21
9. 高齢者への投与 24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 24
11. 小児等への投与 25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 25
13. 過量投与 25
14. 適用上の注意 25
15. その他の注意 26
16. その他 26

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 27
1. 薬理試験 27
2. 毒性試験 27

Ⅹ．管理的事項に関する項目 28
1. 規制区分 28
2. 有効期間又は使用期限 28
3. 貯法・保存条件 28
4. 薬剤取扱い上の注意点 28
5. 承認条件等 28
6. 包装 29
7. 容器の材質 29
8. 同一成分・同効薬 29
9. 国際誕生年月日 29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 29
11. 薬価基準収載年月日 29
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 29
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 29
14. 再審査期間 29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 30
16. 各種コード 30
17. 保険給付上の注意 30

Ⅺ．文献 31
1. 引用文献 31
2. その他の参考文献 31

Ⅻ．参考資料 32
1. 主な外国での発売状況 32
2. 海外における臨床支援情報 32

XIII．備考 32
その他の関連資料 32

Ⅰ．概要に関する項目

1.　開発の経緯

ボルテゾミブは、米国で開発されたプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。

ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」は、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い、2019 年 8 月に再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果として承認を取得した。2020 年 7 月に未治療の多発性骨髄腫、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の効能・効果及び用法・用量、並びに再発又は難治性の多発性骨髄腫における皮下投与の用法・用量の承認を得た。2022 年 3 月に株式会社ヤクルト本社が販売を開始した。

2.　製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ボルテゾミブは、プロテアソームを選択的かつ可逆的に阻害して抗腫瘍作用を発揮する。

(2) ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」は凍結乾燥製剤であり、日局生理食塩液に溶解して用いる（**「Ⅳ.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」**及び**「Ⅴ.2.用法及び用量」**の項参照）。

(3) 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。
重大な副作用として肺障害、心障害、末梢神経障害、ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー、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、可逆性後白質脳症症候群、進行性多巣性白質脳症があらわれることがある（**「Ⅷ.8.(2)重大な副作用と初期症状」**の項参照）。

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「ヤクルト」

(2)　洋名

Bortezomib for Injection 3mg「Yakult」

(3)　名称の由来

一般名＋剤形＋規格と、発売元の社名に基づく
平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」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）

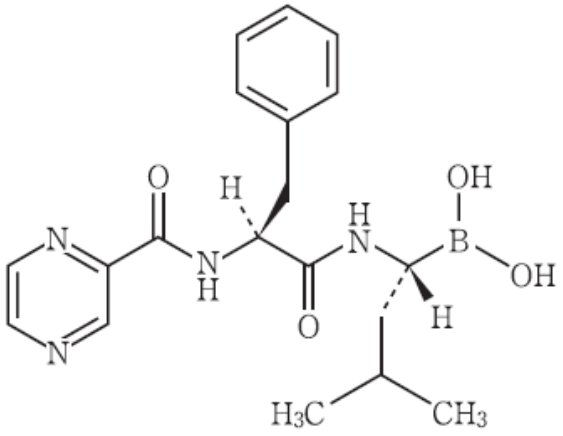
(2)　洋名（命名法）

Bortezomib（JAN）

(3)　ステム

プロテアソーム阻害剤：-zomib

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

該当資料なし

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

白色の粉末

(2) 溶解性

本品はメタノール又はジメチルスルホキシド又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 152℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$:-50～-56°（乾燥物に換算したもの 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) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液（1→50000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

本品 50mg をクロロホルム 1mL に溶かした液につき、赤外吸収スペクトル測定法の溶液法により層長 0.1mm の臭化カリウム製固定セルを用いて試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

（検出条件）

・検出器：紫外吸光光度計（測定波長：270nm）

・カラム：ステンレスカラム（内径 4.6mm、長さ 25cm）

・充てん剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル（5μm）

・移動相：水/アセトニトリル/ギ酸混液（715：285：1）

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1） 区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）

2） 外観及び性状

販　売　名	ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」
成分・含量 1 バイアル中	ボルテゾミブ　3.0mg
添加物 1 バイアル中	D-マンニトール　30mg
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 又は 1.2mL に溶解したとき

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

「Ⅳ.1.剤形」の項参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

「Ⅳ.1.剤形」の項参照

(2) 添加物

「Ⅳ.1.剤形」の項参照

(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

該当しない

3. 注射剤の調製法

(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

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

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75％RH、6 箇月）の結果、本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 [1)]。

<table>
<tr><th rowspan="2">試験</th><th colspan="3">保存条件</th><th rowspan="2">保存形態</th><th rowspan="2">試験項目</th><th rowspan="2">保存期間</th><th rowspan="2">結果</th></tr>
<tr><th>温度</th><th>湿度</th><th>光</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>25℃</td><td>60%RH</td><td rowspan="2">暗所</td><td rowspan="2">ガラス
バイアル
＋
紙箱</td><td rowspan="2">性状
確認試験
pH
純度試験
水分
エンドトキシン
不溶性異物
不溶性微粒子
無菌
定量法</td><td>36 箇月</td><td>いずれの試験項目とも規格の範囲内であった。</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>40℃</td><td>75%RH</td><td>6 箇月</td><td>いずれの試験項目とも規格の範囲内であった。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験（光）</td><td>－</td><td>－</td><td>3,000
lx</td><td>ガラス
バイアル</td><td rowspan="2">性状
pH
純度試験
水分
不溶性異物
不溶性微粒子
定量法</td><td rowspan="2">総照度
120 万 lx･hr</td><td>性状については変色が認められた。純度試験、不溶性微粒子、定量法についても規格を逸脱した。</td></tr>
<tr><td>－</td><td>－</td><td>3,000
lx</td><td>ガラス
バイアル
＋
紙箱</td><td>いずれの試験項目とも規格の範囲内であった。</td></tr>
</table>

Ⅹ.4.薬剤取扱い上の注意点

(1) 5）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。

6. 溶解後の安定性

【試験方法】

溶解方法：ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」1 バイアルに生理食塩液 3mL を加えて溶解しバイアル倒立させた状態で保存した。（ボルテゾミブ濃度：1mg/mL）

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間	結果
温度	光				
室温	散光下	ガラス バイアル	pH 純度試験 不溶性異物 不溶性微粒子 定量法	8 時間	変化なし
5℃	暗所				変化なし

Ⅴ.2.用法及び用量

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(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

Ⅷ.14.適用上の注意

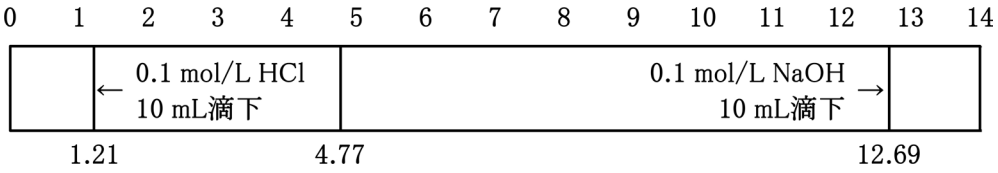
(3) 投与時

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。

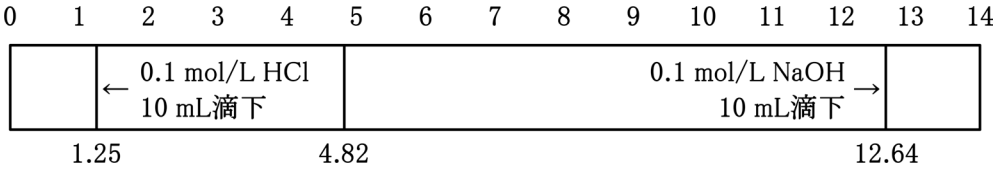
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) pH 変動試験 [2)]

生理食塩液 1.2mL 溶解時の pH 変動スケール



生理食塩液 3mL 溶解時の pH 変動スケール



いずれも酸性側、アルカリ側ともに最終 pH まで外観変化は認められなかった。

(2) 輸液との配合変化

該当資料なし

(3) その他薬剤との配合変化

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

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

（検出条件）

- 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：270nm）
- カラム：ステンレスカラム（内径 4.6mm、長さ 25cm）
- 充てん剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル（5μm）
- 移動相：水/アセトニトリル/ギ酸混液（680：320：1）

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

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

コアリング発生リスクをさらに低減するためには、ゴム栓中央部付近に針を刺すこと、及び 21G 針使用が望ましい。

14. その他

該当しない

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・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。

※「臨床成績」につきましては、電子添文をご参照ください。

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1.3mg/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1.3mg/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・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（0.7mg/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/m²	1.0mg/m²
1.0mg/m²	0.7mg/m²
0.7mg/m²	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/m² の場合 1.0mg/m² へ減量又は 1.0mg/m² の場合 0.7mg/m² 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/m² 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

※「臨床成績」につきましては、電子添文をご参照ください。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロテアソーム阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ボルテゾミブは、骨髄腫細胞の増殖を直接阻害し、アポトーシスを誘導する。骨髄腫細胞における細胞分裂促進因子により活性化されたプロテインキナーゼによるシグナル伝達を阻害する。また、骨髄間質細胞への多発性骨髄腫細胞の接着及び関連する NF-κB 依存性インターロイキン-6 の分泌を減少させること、並びに接着骨髄腫細胞の増殖及び増殖シグナル伝達を阻害することにより、骨髄腫細胞の増殖を阻害することが報告されている。[3, 4)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

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

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(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、ボルテゾミブ製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（「Ⅷ.5.慎重投与」、「Ⅷ.6.重要な基本的注意」、「Ⅷ.8.(2)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。（「Ⅷ.6.重要な基本的注意」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、マンニトール又はホ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.治療に関する項目」を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照

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（「Ⅷ.1.警告」、「Ⅷ.6.重要な基本的注意」及び「Ⅷ.8.(2)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。］

(3) 高齢者

（「Ⅷ.9.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、ボルテゾミブ製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は確認されていない。

2) 急性骨髄性白血病に対し、ボルテゾミブ製剤、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/m^2/日）を併用した海外の臨床試験において、ボルテゾミブ製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、ボルテゾミブ製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。（「Ⅷ.8.(2)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) ボルテゾミブ製剤の投与により、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（「Ⅴ.2.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（「Ⅷ.8.(2)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。（**「Ⅷ.8.(2)重大な副作用」**の項参照）

(6) ボルテゾミブ製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、本剤を休薬すること（**「Ⅴ.2.用法・用量に関連する使用上の注意」**の項参照）。ボルテゾミブ製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製剤群で 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。（**「Ⅷ.8.(2)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/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

(7) ボルテゾミブ製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。ボルテゾミブ製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。（**「Ⅴ.2.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。（「Ⅷ.8.(2) **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）[5]を熟読すること。

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

重大な副作用（頻度不明）

① 肺障害

間質性肺炎、胸水、急性肺水腫、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、心肺停止、心停止、心原性ショック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

末梢性ニューロパチー、感覚減退、末梢性感覚ニューロパチー、神経障害性疼痛、末梢性運動ニューロパチー、錯感覚、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。

④ ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー

ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー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。

⑤ 骨髄抑制

血小板減少、白血球減少、貧血、好中球減少、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。

⑥ 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。

⑦ 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。

⑧ 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。

⑨　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。

⑩　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。

⑪　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。

⑫　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。

⑬　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

種　　類	副作用発現頻度
	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
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、視力障害
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、齲歯、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

- 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（**「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」**の項参照）。
- 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、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと（**「Ⅷ.8.(2)重大な副作用と初期症状」**の項参照）。
- 過敏症、発疹、そう痒症、紅斑などの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（**「Ⅷ.8.(3)その他の副作用」**の項参照）。

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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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/m^2）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

該当しない

13. 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。

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。

(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留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/m^2）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 3.125μg/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

該当しない

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

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　剤: ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」

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

有効成分:ボルテゾミブ　毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3 年(安定性試験結果に基づく/容器及び外装に記載)

3. 貯法・保存条件

遮光して室温保存(「**Ⅹ.4.薬剤取扱い上の注意点**」の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

1)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。

2)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。

3)床等にこぼした場合 [6)]

・スピルキットを常備しておく。

・ガラス破片を取り除き、薬液が広がった周囲側から紙か布で汚染の中心に向かって拭き取る。

4)廃棄物の分別 [6)]

・抗がん薬に汚染された物の廃棄は、他の一般廃棄物と区別して行う。

・廃棄物は所定のゴミ袋等に入れ、密閉し、他に汚染が広がらないようにする。

5)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。

(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

ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」:1 バイアル

7. 容器の材質

製　剤	バイアル	ゴム栓	キャップ
ボルテゾミブ注射用 3mg「ヤクルト」	ホウケイ酸ガラス	ブチルゴム	ポリプロピレン樹脂 アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分〔先発品〕:ベルケイド注射用 3mg

同効薬:

多発性骨髄腫　イキサゾミブクエン酸エステル、イサツキシマブ、インターフェロン アルファ、エロツズマブ、カルフィルゾミブ、サリドマイド、シクロフォスファミド水和物、ダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼアルファ、ダラツムマブ、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、デキサメタゾン、ドキソルビシン塩酸塩、パノビノスタット乳酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、プレドニゾロン、ポマリドミド、メルファラン、レナリドミド水和物

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

チラブルチニブ塩酸塩

9. 国際誕生年月日

2003 年 5 月 13 日

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:2019 年 8 月 15 日

承認番号:30100AMX00214

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

効能・効果、用法・用量追加:2020 年 7 月 22 日

追加内容(効能・効果、用法・用量):未治療の多発性骨髄腫

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

追加内容(用法・用量):再発又は難治性の多発性骨髄腫における皮下投与

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販　売　名	HOT 番号(9 桁)	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「ヤクルト」	128617501	4291412D1083	622861701

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 高田製薬:安定性試験(社内資料)
2) 高田製薬:pH 変動試験(社内資料)
3) Hideshima, T, et al:*Cancer Res* 61:3071-3076, 2001.
4) LeBlanc, R, et al:*Cancer Res* 62:4996-5000, 2002.
5) 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)
(https://www.pmda.go.jp/files/000220102.pdf)
6) 遠藤一司 他:抗がん薬調製マニュアル第 4 版, 7-8, 2019.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

・医薬品の承認申請について薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）

付表

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

		新有効成分含有医薬品（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理学的化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

生物学的同等性：使用時に水溶液である静脈注射剤製剤は免除される。

MEMO

MEMO

発売元　株式会社ヤクルト本社
東京都港区海岸1-10-30

製造販売元　高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1