使用の制限あり

2024年2月改訂（第4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2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）
注射用ボルテゾミブ

ボルテゾミブ注射用3mg「NK」

Bortezomib for Injection 3mg「NK」

剤形	注射剤（凍結乾燥注射剤）
製剤の規制区分	毒薬、処方箋医薬品[注] 注）注意ー医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ボルテゾミブ注射用3mg「NK」: 1バイアル中ボルテゾミブ3.0mgを含有する
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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2022年 3月 7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社　医薬品情報センター TEL 0120-505-282　FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社　医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本ＩＦは2023年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，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・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
6. ＲＭＰの概要 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目

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、定量法 …… 4

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 5
4. 力価 …… 5
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 5
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 7
9. 溶出性 …… 7
10. 容器・包装 …… 7
11. 別途提供される資材類 …… 7
12. その他 …… 7

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 8
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 8
3. 用法及び用量 …… 8
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 9
5. 臨床成績 …… 9

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 …… 15
2. 薬理作用 …… 15

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 …… 16
2. 薬物速度論的パラメータ …… 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 19
4. 吸収 …… 19
5. 分布 …… 20
6. 代謝 …… 20
7. 排泄 …… 20
8. トランスポーターに関する情報 …… 20
9. 透析等による除去率 …… 20
10. 特定の背景を有する患者 …… 21
11. その他 …… 21

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 …… 22
2. 禁忌内容とその理由 …… 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 22
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 24
7. 相互作用 …… 25
8. 副作用 …… 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 29
10. 過量投与 …… 29
11. 適用上の注意 …… 30
12. その他の注意 …… 30

IX. 非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 31
2. 毒性試験 31

X. 管理的事項に関する項目
1. 規制区分 32
2. 有効期間 32
3. 包装状態での貯法 32
4. 取扱い上の注意 32
5. 患者向け資材 32
6. 同一成分・同効薬 32
7. 国際誕生年月日 32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 32
9. 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 32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 32
11. 再審査期間 33
12. 投薬期間制限に関する情報 33
13. 各種コード 33
14. 保険給付上の注意 33

XI. 文献
1. 引用文献 34
2. その他の参考文献 34

XII. 参考資料
1. 主な外国での発売状況 35
2. 海外における臨床支援情報 35

XIII. 備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 36
2. その他の関連資料 36

略語一覧

略語	用	語
AUC	area under the curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
C_0	concentration	投与終了時の血漿中濃度
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CL	clearance	全身クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DMPB	daratumumab, melphalan, prednisone/prednisolone, bortezomib	ダラツムマブ、メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブ併用療法
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IL-6	interleukin-6	インターロイキン6
LC-MS/MS	liquid chromatograph - mass spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析計
MP	melphalan, prednisone/prednisolone	メルファラン、プレドニゾロン併用療法
MPB	melphalan, prednisone/prednisolone, bortezomib	メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブ併用療法
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
NCI-CTCAE	the US national cancer institute - common terminology criteria for adverse events	米国NCI CTEPが公表した有害事象共通用語規準
NF-κB	nuclear factor-kappa B	核内因子 κB
ORR	overall response rate	全奏効率
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half life	消失半減期
t_{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死症
TTP	time to progression	腫瘍増殖抑制期間
Vz	volume of distribution	分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ボルテゾミブは、プロテアソームを可逆的に阻害して抗腫瘍作用を発揮する分子標的薬として、米国で開発された抗悪性腫瘍剤である。
ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」は、先発製剤ベルケイド®の後発医薬品（ジェネリック医薬品）として日本化薬株式会社が開発した。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、安定性試験を行い承認申請し、2020 年 8 月に「多発性骨髄腫」及び「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」の効能又は効果で承認を取得し、2022 年 3 月に販売を開始した。

® 登録商標

２．製品の治療学的特性

(1) 可逆的にプロテアソームを阻害する抗悪性腫瘍剤である。
（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

(2) 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又は効果で承認された。
（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(3) 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報告されている。
（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

(4) 安全対策の一環として、がん化学療法の専門医が常勤し、緊急時に十分な措置を行うことが可能な医療機関で、かつ事前に登録された施設・医師のみ治療が可能な体制としている。
（「Ⅰ．5．(2) 流通・使用上の制限事項」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

(1) 薬剤曝露及び破瓶防止対策として、バイアル全体をシュリンク包装（UV カットフィルムで被覆）し、バイアル底面には遮光性の樹脂製プロテクター（UV カット）を台座として装着した。
（「Ⅳ．10．(2) 包装」の項参照）

(2) 調製時の確認補助として、ラベル裏面に「ボルテゾミブ 3mg」と印字した。
（「Ⅳ．10．(2) 包装」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の制限事項	安全対策の一環として、がん化学療法の専門医が常勤し、緊急時に十分な措置を行うことが可能な医療機関で、かつ事前に登録された施設・医師のみ治療が可能な体制としている。
６．ＲＭＰの概要	該当しない

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「NK」

（2）洋名　Bortezomib for Injection 3mg「NK」

（3）名称の由来　平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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。

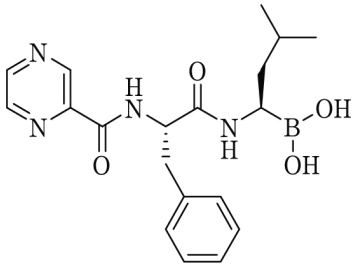
２．一般名

（1）和名（命名法）　ボルテゾミブ（JAN）

（2）洋名（命名法）　Bortezomib（JAN）、bortezomib（INN）

（3）ステム（ｓｔｅｍ）　プロテアソーム阻害剤（Proteasome inhibitors）：-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）又は本質　{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid

６．慣用名、別名、略号、記号番号　該当資料なし

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

（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

該当資料なし

（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

pKa_1=0.7±0.2
pKa_2=8.6±0.1

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

旋光度〔α〕$^{20}_{D}$：-53.9～-54.9°
（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[1)]

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	5℃、暗所	褐色ガラス瓶/アルミラミネート袋	6ヵ月	規格内
長期保存試験	-20℃、暗所		36ヵ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、エンドトキシン、含量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
(1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
(2) 液体クロマトグラフィー

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

凍結乾燥注射剤

（2）製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の塊又は粉末

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

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）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1.5 （本剤1バイアルを生理食塩液1.2mLに溶解したとき）
粘度	0.981～0.989mPa･s （本剤1バイアルを生理食塩液1.2mLに溶解し25℃で測定）
比重	1.010～1.015 （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）

（5）その他

気体：窒素置換

内圧：微陰圧

２．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ボルテゾミブ注射用3mg「NK」
有効成分	1バイアル中 ボルテゾミブ3.0mg含有
添加剤	D-マンニトール30mg

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、原薬の不純物由来又は原薬及び製剤の分解生成物であったが、いずれも報告が必要とされる閾値（0.1%）以下であった。

6．製剤の各種条件下における安定性

2),3),4),5),6)

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH、暗所	無色ガラス バイアル/ ゴム栓/紙箱	6ヵ月	規格内
長期保存試験	25℃ 60%RH、暗所		36ヵ月	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、エンドトキシン、含量

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	熱	50℃、暗所	無色ガラス バイアル/ ゴム栓/紙箱	1ヵ月	規格内*1
		60℃、暗所			規格内*1
	光	25℃、D65ランプ (総照度120万lx･hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W･h/m^2以上)	無色ガラス バイアル/ ゴム栓	－	曝光下では類縁物質が増加し含量が低下、規格値／判定基準に不適合*2
			無色ガラス バイアル/ ゴム栓/紙箱		規格内*2
			無色ガラス バイアル/ ゴム栓/倒立 (UVカットフィルム及びUVカット台座)		規格内*1

測定項目
＊1：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、再調製時間、含量
＊2：性状、純度試験、含量

7．調製法及び溶解後の安定性

調製法：適用上の注意に合わせて、日局生理食塩液で溶解する。

（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

溶解後の安定性[7)]：

(1)【シュリンクフィルム装着】

ボルテゾミブ注射用 3mg のバイアルにフィルムを装着し、生理食塩液に溶解後の安定性を評価した。

（結果）

生理食塩液 1.2mL、3.0mL に溶解し測定した結果、いずれの試験項目においても、溶解から 24 時間後まで規格内であった。

(2)【シュリンクフィルム未装着】

ボルテゾミブ注射用 3mg のバイアルにフィルムを装着せずに、生理食塩液に溶解後の安定性を評価した。

（結果）

生理食塩液 1.2mL、3.0mL に溶解し測定した結果、溶解から 8 時間後で類縁物質の増加がみられたものの、規格内であった。したがって、フィルム未装着の場合でも、溶解から 8 時間まで規格内であることが確認された。なお、溶解から 24 時間後で類縁物質の量がさらに増加した。

測定項目：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、（定量法）含量

（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）	該当資料なし
９．溶出性	該当しない
10．容器・包装	
（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
（2）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。） 薬剤曝露及び破瓶防止対策として、バイアル全体をシュリンク包装（UVカットフィルムで被覆）し、バイアル底面には遮光性の樹脂製プロテクター（UVカット）を台座として装着した。また、調製時の確認補助として、ラベル裏面に「ボルテゾミブ3mg」と印字した。
（3）予備容量	該当資料なし
（4）容器の材質	バイアル：ホウケイ酸ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム
11．別途提供される資材類	該当しない
12．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

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈多発性骨髄腫〉
「17. 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。[17.1.1-17.1.4 参照]

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

・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。[8.6 参照]

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

・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、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。[8.4、11.1.3 参照]

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及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade※（症状）	用法及び用量変更の目安
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

〈多発性骨髄腫〉

7.2 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。

7.3 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 海外第Ⅲ相比較試験（039 試験）

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本剤群では 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、本剤群で 6.2 ヵ月（中央値）であった。生存期間のハザード比は、0.57（95%信頼区間 0.40，0.81；p<0.05）であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で 16.6 ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった[8)]。

海外第Ⅲ相比較試験（039 試験）における有効性解析の要約

	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数＞1 回	
評価項目	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=220	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数(%)	147(44)	196(58)	55(42)	64(54)	92(46)	132(61)
中央値(月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		0.54	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
p 値[注 1)]	<0.0001		0.0019		<0.0001	
生存期間						
死亡患者数(%)	51(15)	84(25)	12(9)	24(20)	39(20)	60(28)
ハザード比	0.57		0.39		0.65	
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)	
p 値[注 1)]	<0.05		<0.05		<0.05	

注 1）無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

331 例中 324 例（97.9%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、下痢［173 例 52.3%］、悪心［172 例 52.0%］、疲労［131 例 39.6%］、血小板減少［109 例 32.9%］、食欲不振［100 例 30.2%］、便秘［99 例 29.9%］、嘔吐［96 例 29.0%］、末梢性ニューロパチー［93 例 28.1%］、発熱［67 例 20.2%］、錯感覚［65 例 19.6%］、無力症［64 例 19.3%］、貧血［63 例 19.0%］、頭痛［62 例 18.7%］、発疹［61 例 18.4%］、筋骨格痛［61 例 18.4%］、好中球減少［59 例 17.8%］、腹痛［54 例 16.3%］、呼吸困難［42 例 12.7%］、感染［39 例 11.8%］、末梢性感覚ニューロパチー［38 例 11.5%］であった。

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MMY3002 試験）

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（MMY3002 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/m^2 と prednisone* 60mg/m^2 の併用療法（MP 療法）と MP 療法に本剤[注1)]（静脈内投与）1.3mg/m^2 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[9,10)]。

海外第Ⅲ相臨床試験（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	

340 例中 331 例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［164 例 48.2%］、好中球減少［163 例 47.9%］、末梢性感覚ニューロパチー［148 例 43.5%］、悪心［134 例 39.4%］、下痢［119 例 35.0%］、神経障害性疼痛［117 例 34.4%］、貧血［109 例 32.1%］、白血球減少［108 例 31.8%］、嘔吐［87 例 25.6%］、疲労［85 例 25.0%］、リンパ球減少［78 例 22.9%］、便秘［77 例 22.7%］、食欲不振［70 例 20.6%］、腹痛［63 例 18.5%］、感染［59 例 17.4%］、発熱［55 例 16.2%］、無力症［54 例 15.9%］、発疹［48 例 14.1%］、錯感覚［41 例 12.1%］、筋骨格痛［41 例 12.1%］、帯状疱疹［40 例 11.8%］、不眠症［35 例 10.3%］であった。

注 1）1 サイクルを 21 日間として、本剤 1.3mg/m^2 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

＊：国内未承認

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007 試験）

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、本剤[注1)] 1.3mg/m^2（皮下又は静脈内投与）、メルファラン 9mg/m^2 及びプレドニゾロン又は prednisone※60mg/m^2 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)]］。

注 1）1 サイクルを 21 日間として、本剤 1.3mg/m^2 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。

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

※：国内未承認

333 例（日本人 11 例を含む）中 250 例（75.1%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［115 例 34.5%］、好中球減少［104 例 31.2%］、末梢性感覚ニューロパチー［92 例 27.6%］、貧血［39 例 11.7%］であった。

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

2）安全性試験

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（MMY3021 試験）

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本剤 1.3mg/m^2 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[11)]。

海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3021 試験）における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
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

本剤を皮下投与した症例において、147 例中 124 例（84%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［51 例 35%］、血小板減少［44 例 30%］、好中球減少［34 例 23%］、神経痛［34 例 23%］、貧血［28 例 19%］、下痢［28 例 19%］、白血球減少［26 例 18%］、悪心［24 例 16%］、発熱［18 例 12%］であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例（58%）に認められた。

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

17.3 その他

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にボルテゾミブを静脈内投与した国内臨床試験、及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象にメルファラン及びプレドニゾロンとの併用でボルテゾミブを静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100%）に副作用が認められた[12)]。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

17.2 製造販売後調査等

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象にボルテゾミブを静脈内投与した特定使用成績調査及び使用成績調査において、1186 例中 1060 例（89.4%）に副作用が認められた[13)]。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当しない
(7) その他	該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

18.1.1 ボルテゾミブは、腫瘍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[14)]。

18.1.2 ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子NF-κBの活性化を阻害する[15)]。

18.1.3 ボルテゾミブは、NF-κBの活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する[16)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 ボルテゾミブは、*in vitro*試験において、ヒト骨髄腫由来RPMI8226及びU266細胞株、多発性骨髄腫患者から分離した腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキソルビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した[14)]。

18.2.2 ボルテゾミブは、RPMI8226細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した[15,16)]。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単独投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ 0.7、1.0 又は 1.3mg/m^2（各 n=3、6 又は 5～7）を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）静脈内投与したときの 1 日目及び 11 日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積（Vz）より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、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（C_0）並びに血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）も 1 日目より 11 日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C_0 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が、用量相関性が認められた[17,18]。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にボルテゾミブを 0.7、1.0 又は 1.3mg/m^2 で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m^2 (n=3)		1.0mg/m^2 (n=6)		1.3mg/m^2 (n=5～7) 注)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C_0 (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng･hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
$t_{1/2}$ (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
Vz (L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

注）1 日目：n=7、11 日目：n=5

16.1.2 単独又は併用投与

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ 0.7、1.0 又は 1.3mg/m^2（各 n=6、5～6 又は 3～4）を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態はボルテゾミブ単独投与時とメルファラン及びプレドニゾロン併用で大きく異ならなかった[19]。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者にボルテゾミブ 0.7、1.0 又は 1.3mg/m^2 を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	投与法	0.7mg/m^2 (n=6)		1.0mg/m^2 (n=5～6) 注1)		1.3mg/m^2 (n=3～4) 注2)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
$C_{0.08h}$ (ng/mL)	単独	45.4	10.1	59.4	18.9	120	24.5
	併用	34.4	5.8	69.5	19.5	88.9	19.6
AUC_{last} (ng・hr/mL)	単独	28.8	14.6	62.6	24.8	115	28.7
	併用	26.7	12.9	82.8	13.8	75.6	20.4

注 1）ボルテゾミブ単独投与時：n=6、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=5
注 2）ボルテゾミブ単独投与時：n=4、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=3

16.1.3 単独投与（外国人データ）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に、ボルテゾミブ 1.3mg/m^2 を単独で、1 日 1 回、週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）皮下投与（n=17）及び静脈内投与（n=14）したとき 11 日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、ボルテゾミブ皮下投与時の C_{max} は静脈内投与時の約 1/10 であったが、AUC_{last} は両投与間で大きく異ならなかった[11]。

前治療歴のある多発性骨髄腫患者にボルテゾミブ 1.3mg/m^2 を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	皮下投与 (n=17)		静脈内投与 (n=14)	
	平均値	SD	平均値	SD
C_{max} (ng/mL)	20.4	8.87	223	101
t_{max} (hr) 注)	0.50	(0.08～1.00)	0.03	(0.03～0.08)
AUC_{last} (ng・hr/mL)	155	56.8	151	42.9

注）中央値（最小値～最大値）

＜参考＞

ボルテゾミブの血漿中濃度推移（カニクイザル）[20]

ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」又は標準製剤（ベルケイド®注射用 3mg）の 2 剤 4 期クロスオーバー法により、カニクイザルに 7 日間隔で反復皮下投与（0.1mg/kg）して、1 期から 4 期までの各期における血漿中ボルテゾミブ濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。その結果、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24hr}）について、両製剤間の類似性が確認された。

1. 試験の概要

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」[21]（以下、ガイドライン）を参考[注)]に、以下に示す薬物動態試験を行い、両製剤間の血中動態の類似性を検討した。

注）本検討はガイドラインに記載された必要採取時間及び休薬期間に準拠していない

1）試験方法：2 剤 4 期クロスオーバー法

＜投薬スケジュール＞

投与群	プレ投与	休薬	第 1 期	休薬	第 2 期	休薬	第 3 期	休薬	第 4 期
A 群	NK	1 週間	標準	1 週間	NK	1 週間	標準	1 週間	NK
B 群	NK		NK		標準		NK		標準

NK：ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」、標準：標準製剤（ベルケイド®注射用 3mg）

2）動物：雄性カニクイザル、12 頭（6 頭×2 群）
3）薬剤：ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」又は標準製剤
4）投与条件：0.1mg/kg、皮下投与
5）測定対象：ボルテゾミブ（LC-MS/MS 法）
6）7)及び 8)の解析に用いたのべ例数：24
　2 剤 4 期クロスオーバー試験であり、12 頭全ての動物にボルテゾミブ注射用 3mg「NK」及び標準製剤が 2 回ずつ投与されている
7）薬物動態パラメータ算出：C_{max}、AUC_{0-24hr}、t_{max}、$t_{1/2}$
8）統計解析：C_{max}、AUC_{0-24hr} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間

2. 試験結果

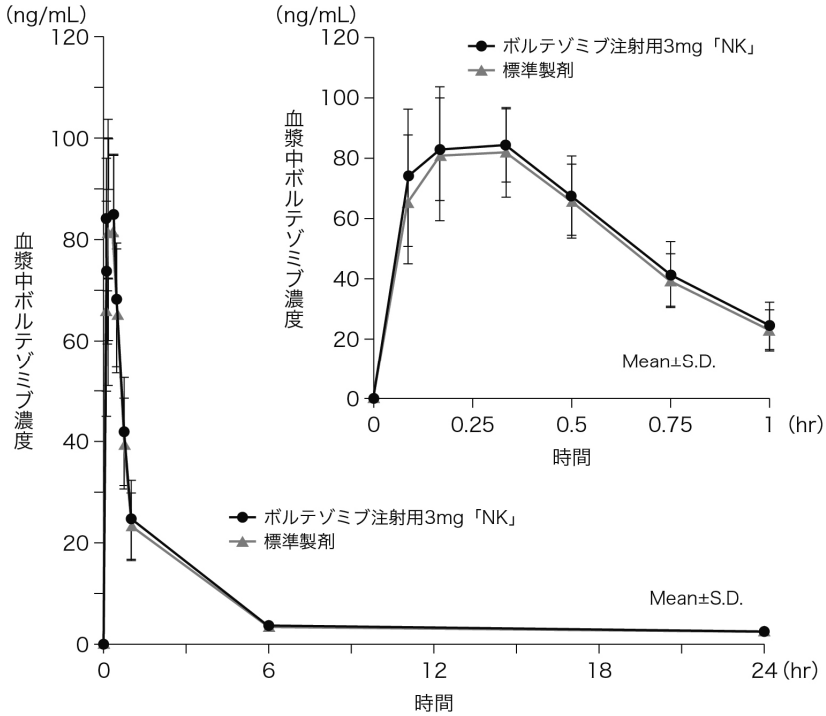


図 1　サル血漿中濃度推移（のべ例数 = 24）

表 1　薬物動態パラメータ（平均±標準偏差、のべ例数=24）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」	91.1±16.7	184±35	0.243±0.115	5.66±0.71
標準製剤	89.1±20.2	175±28	0.264±0.094	5.67±0.57

表 2　C_{max}、AUC_{0-24hr} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間（のべ例数=24）

	C_{max}	AUC_{0-24hr}
90%信頼区間	log(0.958)～log(1.11)	log(1.01)～log(1.09)

判断基準：ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」と標準製剤の C_{max}、AUC_{0-24hr} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内である

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

５．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

(6) 血漿蛋白結合率

16.2.1 血漿蛋白結合率

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）[22]。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

16.4 代謝

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への阻害能は弱いが（IC_{50}=＞30μmol/L、＞11.5μg/mL）、チトクロームP450 2C19に対する阻害能（IC_{50}=18μmol/L、6.9μg/mL）が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

初代培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2及び3A4の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無：脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない[23,24]。

７．排泄

16.5 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。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害（外国人データ）

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、ボルテゾミブ 0.5～1.3mg/m^2 を週 2 回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化した AUC は以下の通りであった[25]。

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化した AUC（8 日目）

肝機能の程度（ビリルビン値）	施設基準値以下	施設基準値の＞1.0～1.5 倍	施設基準値の＞1.5～3 倍	施設基準値の＞3 倍
n 注)	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数（%）	26	91	27	57

注）薬物動態評価対象例数

（「Ⅷ. 6.（3）肝機能障害患者」の項参照）

11. その他

16.8.1 生物学的同等性試験（皮下投与）

ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」は、ベルケイド注射用 3mg 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。

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

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。

1.3 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、特に以下の事項に十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3.1 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。

1.3.2 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。

２．禁忌内容とその理由

2. 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注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 肺障害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。［1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 心障害による死亡例、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。［11.1.2 参照］

8.3 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。［9.1.2、11.1.7 参照］

8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、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。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。［7.1、9.1.3、11.1.3 参照］

8.5 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。［11.1.5 参照］

8.6 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。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。［7.1、11.1.5 参照］

8.7 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。［11.1.6 参照］

8.8 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うこと。［11.1.7 参照］

8.9 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。［9.1.4、11.1.8 参照］

8.10 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。

8.11 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。［11.1.9 参照］

〈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〉

8.12 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）[26] を熟読すること。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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

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。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。[8.3、11.1.7 参照]

9.1.3 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

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。[8.4、11.1.3 参照]

9.1.4 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

患者の状態を十分に観察すること。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。[8.9、11.1.8 参照]

9.1.5 経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者

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。海外臨床試験において、低血糖及び高血糖が報告されている。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。[16.6.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。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。

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（7）小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（8）高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

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、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。

7．相互作用

10. 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。

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 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[27)]。	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[28)]。	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

11. 副作用

次の副作用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。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺障害

間質性肺炎（0.2%、2.5%[注1)]）、急性肺水腫（0.5%、0.4%[注1)]）、胸水（0.1%、1.6%[注1)]）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%、頻度不明[注1)]）があらわれることがある。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[29)]、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。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/m^2/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。［1.3.1、1.3.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 心障害

うっ血性心不全（1.3%）、心嚢液貯留（0.1%）、心原性ショック（0.1%）、心停止（0.1%）、心肺停止（頻度不明）があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されている。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。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、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。［8.2 参照］

11.1.3 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（28.2%）、神経障害性疼痛（14.8%）、錯感覚（8.6%）、末梢性ニューロパチー（8.1%）、感覚減退（3.6%）、末梢性運動ニューロパチー（2.3%）、灼熱感（0.4%）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。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。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。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。［7.1、8.4、9.1.3 参照］

11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー（頻度不明）

11.1.5 骨髄抑制

血小板減少（39.0%）、好中球減少（34.8%）、貧血（21.9%）、白血球減少（17.9%）、リンパ球減少（10.9%）、発熱性好中球減少症（2.8%）、汎血球減少（0.1%）があらわれることがある。骨髄機能が抑制された結果、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。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）の発現率は本剤群で 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。[8.5、8.6 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2)]	患者数 (n=331)[注3)]	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 2）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 3）投与開始前のデータが 1 例で不明

11.1.6 イレウス（0.7%）

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。[8.7 参照]

11.1.7 肝機能障害

AST の増加（0.7%）、ALT の増加（0.7%）、γ-GTP の増加（0.6%）、ALP の増加（0.5%）及び血中ビリルビンの増加（0.6%）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。[8.3、8.8、9.1.2 参照]

11.1.8 低血圧

低血圧（3.0%）、起立性低血圧（2.2%）があらわれることがある。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。[8.9、9.1.4 参照]

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

[8.11 参照]

11.1.10 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）（頻度不明）

11.1.11 発熱（12.4%）

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。

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

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。

11.1.13 **進行性多巣性白質脳症**（頻度不明）

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。

注 1）日本人における発現率（多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性 AL アミロイドーシスを対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計）

(2) その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	帯状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、鼻咽頭炎、敗血症、口腔カンジダ症、麦粒腫、感染性腸炎、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、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、うつ病、失神、味覚異常、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、眼瞼炎、眼部腫脹、ドライアイ、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、徐脈	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻漏、肺高血圧症	喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
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、潮紅、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、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

9．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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	1.20mL	2.5mg/mL

14.1.3 本剤の取り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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

14.2.1 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。

14.2.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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[30]。

15.2.2 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[31]。

15.2.3 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[32]。

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」の項参照
（2）安全性薬理試験	「Ⅷ．12．(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照
（3）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）遺伝毒性試験	「Ⅷ．12．(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照
（4）がん原性試験	該当資料なし
（5）生殖発生毒性試験	「Ⅷ．12．(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照
（6）局所刺激性試験	該当資料なし
（7）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「NK」　毒薬、処方箋医薬品[注)]
注）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

3 年

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

設定されていない

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：あり
・ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」による治療を受ける方へ（多発性骨髄腫（MM））
・ボルテゾミブ注射用 3mg「NK」による治療を受ける方へ（原発性マクログロブリン血症（WM）、リンパ形質細胞リンパ腫（LPL））

6．同一成分・同効薬

同一成分：ベルケイド®注射用 3mg
同効薬：インターフェロン アルファ、メルファラン、ビンクリスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン、デキサメタゾン、レナリドミド水和物、サリドマイド、リツキシマブ、ベンダムスチン塩酸塩

7．国際誕生年月日

不明

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボルテゾミブ注射用3mg「NK」	2020年8月17日	30200AMX00767	2021年12月10日	2022年3月7日

9．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

10．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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ボルテゾミブ注射用3mg「NK」	4291412D1040	4291412D1040	128810001	622881001

14. 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) 社内資料：安定性試験
2) 社内資料：加速試験
3) 社内資料：長期保存試験
4) 社内資料：苛酷試験(熱)
5) 社内資料：苛酷試験(光)
6) 社内資料：苛酷試験(光、UV カットフィルム・台座装着)
7) 社内資料：溶解後安定性試験
8) Richardson, P. G. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 352(24) : 2487-2498 (PMID:15958804)
9) San Miguel, J. F. et al. : N. Engl. J. Med. 2008 ; 359(9) : 906-917 (PMID:18753647)
10) Mateos, M. V. et al. :J. Clin. Oncol. 2010;28(13):2259-2266(PMID:20368561)
11) Moreau, P. et al. : Lancet Oncol. 2011 ; 12(5) : 431-440 (PMID:21507715)
12) その他（ベルケイド注射用：2018 年 3 月 29 日公表、再審査報告書）
13) 製造販売後調査等（ベルケイド注射用：2018 年 3 月 29 日公表、再審査報告書）
14) Hideshima, T. et al. : Cancer Res., 2001 ; 61(7) : 3071-3076 (PMID:11306489)
15) LeBlanc, R. et al. : Cancer Res., 2002 ; 62(17) : 4996-5000 (PMID:12208752)
16) ボルテゾミブの薬理作用（2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
17) Ogawa, Y. et al. : Cancer Sci. 2008 ; 99(1) : 140-144 (PMID:17970782)
18) ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JPN-101）（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.7）
19) ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JPN-102）（ベルケイド注射用：2011 年 9 月 16 日承認、審査報告書）
20) 社内資料：ボルテゾミブの血漿中及び全血中濃度推移（雄性カニクイザル）
21) 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）
22) ボルテゾミブの蛋白結合率の検討（ベルケイド注射用： 2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
23) ボルテゾミブの代謝の検討（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
24) ボルテゾミブ代謝物の活性の検討(ベルケイド注射用:2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2)
25) LoRusso, P. M. et al. : Clin. Cancer Res. 2012 ; 18(10) : 2954-2963 (PMID:22394984)
26) 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）
27) Venkatakrishnan, K. et al. :Clin Ther. 2009 ;31 :2444-2458 (PMID: 20110052)
28) Hellmann, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 2011 ; 50(12) : 781-791 (PMID:22087865)
29) 向井陽美ほか：臨床血液 2011 ; 52 : 1859-1869
30) ボルテゾミブの毒性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.4）
31) ボルテゾミブの毒性試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.6.3）
32) ボルテゾミブの染色体異常試験（ベルケイド注射用：2006 年 10 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.6.4）

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	該当しない
２．海外における臨床支援情報	該当資料なし

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉砕	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当しない
２．その他の関連資料	

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

● 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構　医療用医薬品 情報検索

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

● 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。

(01)14987170020522

「添文ナビ®」の使い方は下記のページをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	BOR-10-C

2024 年 2 月作成