

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「用法・用量」、「使用上の注意」等改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

ベルケイド[®] 注射用3mg

（一般名：ボルテゾミブ）

2019年8月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品につきまして用法・用量に係る一部変更承認を取得致しました。これに伴い、関連する「用法・用量」、「使用上の注意」等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

承認事項一部変更承認による改訂

_____部：追記箇所、——部：削除箇所

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. 未治療の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（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。</p> <p>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。</p>	<p style="text-align: center;">【用法・用量】</p> <p>1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</p>

《今回の「用法・用量」、「使用上の注意」等の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）No.283（2019年10月発行）に掲載される予定です。》

改訂後

~~他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。~~

~~2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫~~

~~B法（再発又は難治性の場合に限る）：~~

~~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。~~

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）静脈内投与又は皮下投与した後、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。

~~23.<略>~~

~~34.<略>~~

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 多発性骨髄腫及びマンツル細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法週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は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- マンツル細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

~~23.～45.<略>~~

~~56.<略>~~

1) <略>

2) <略>

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
	<略>
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	「56. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

~~67.<略>~~

改訂前

2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）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。

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）静脈内投与又は皮下投与した後、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。

3.<略>

4.<略>

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 多発性骨髄腫及びマンツル細胞リンパ腫の場合、本剤を含むがん化学療法については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

2.～4.<略>

5.<略>

1) <略>

2) <略>

副作用発現時の用法・用量変更の目安

副作用	用法・用量変更の目安
	<略>
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	「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

6.<略>

改 訂 後	改 訂 前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) ~2) <略></p> <p>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 抗体陽性ないし若しくは 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。</p> <p>4) ~11) <略></p> <p>4. 副作用</p> <p><u>未治療の多発性骨髄腫患者を対象にグラツツマブ（遺伝子組換え）、メルファラン及びブレドニソロンとの併用療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験において、333例（日本人11例を含む）中250例（75.1%）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〔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。（用法追加承認時）</u></p> <p><u>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤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ブレドニソロンとの併用で本剤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（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、リンパ球減少〔131例98.5%〕、白血球減少〔128例96.2%〕、好中球減少〔127例95.5%〕、血小板減少〔126例94.7%〕、貧血〔88例66.2%〕、食欲不振〔75例56.4%〕、下痢〔75例56.4%〕、発疹〔75例56.4%〕、便秘〔69例51.9%〕、悪心〔67例50.4%〕、LDH増加〔67例50.4%〕、CRP増加〔66例49.6%〕、発熱〔52例39.1%〕、体重減少〔52例39.1%〕、末梢性ニューロパチー〔52例39.1%〕、低ナトリウム血症〔51例38.3%〕、AI-P増加〔51例38.3%〕、倦怠感〔50例37.6%〕、嘔吐〔47例35.3%〕、肝機能異常〔47例35.3%〕、高血糖〔44例33.1%〕、高カリウム血症〔41例30.8%〕であった。（効能追加承認時）</u></p> <p><略></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) ~2) <略></p> <p>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 抗体陽性ないし 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。</p> <p>4) ~11) <略></p> <p>4. 副作用</p> <p>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本剤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（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、リンパ球減少〔131例98.5%〕、白血球減少〔128例96.2%〕、好中球減少〔127例95.5%〕、血小板減少〔126例94.7%〕、貧血〔88例66.2%〕、食欲不振〔75例56.4%〕、下痢〔75例56.4%〕、発疹〔75例56.4%〕、便秘〔69例51.9%〕、悪心〔67例50.4%〕、LDH増加〔67例50.4%〕、CRP増加〔66例49.6%〕、発熱〔52例39.1%〕、体重減少〔52例39.1%〕、末梢性ニューロパチー〔52例39.1%〕、低ナトリウム血症〔51例38.3%〕、AI-P増加〔51例38.3%〕、倦怠感〔50例37.6%〕、嘔吐〔47例35.3%〕、肝機能異常〔47例35.3%〕、高血糖〔44例33.1%〕、高カリウム血症〔41例30.8%〕であった。（効能追加承認時）</p> <p><略></p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 肺障害：間質性肺炎（0.1%、2.62.5%^注）、急性肺水腫（0.70.6%、0.4%^注）、胸水（0.20.1%、4.71.6%^注）、急性呼吸窮迫症候群（0.20.1%、頻度不明^注）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。</p> <p>(2) 心障害：うっ血性心不全（4.51.2%）、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。</p> <p>(3) 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー（28.528.3%）、神経障害性疼痛（18.716.0%）、錯感覚（11.89.4%）、末梢性ニューロパチー（11.338.9%）、感覚減退（4.73.9%）、末梢性運動ニューロパチー（3.12.6%）、灼熱感（頻度不明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ので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。</p> <p>(4) 骨髄抑制：血小板減少（44.642.3%）、好中球減少（41.238.9%）、貧血（26.823.3%）、白血球減少（23.919.9%）、リンパ球減少（12.510.9%）、発熱性好中球減少症（3.93.2%）、汎血球減少（0.20.1%）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</p>	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 肺障害：間質性肺炎（0.1%、2.6%^注）、急性肺水腫（0.7%、0.4%^注）、胸水（0.2%、1.7%^注）、急性呼吸窮迫症候群（0.2%、頻度不明^注）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。</p> <p>(2) 心障害：うっ血性心不全（1.5%）、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。</p> <p>(3) 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー（28.5%）、神経障害性疼痛（18.7%）、錯感覚（11.8%）、末梢性ニューロパチー（11.3%）、感覚減退（4.7%）、末梢性運動ニューロパチー（3.1%）、灼熱感（頻度不明）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。</p> <p>(4) 骨髄抑制：血小板減少（44.6%）、好中球減少（41.2%）、貧血（26.8%）、白血球減少（23.9%）、リンパ球減少（12.5%）、発熱性好中球減少症（3.9%）、汎血球減少（0.2%）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</p>

改訂後	改訂前
<p>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。</p> <p>(5) イレウス (0.90.8%)：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。</p> <p>(6) 肝機能障害：AST (GOT) の増加 (0.30.6%)、ALT (GPT) の増加 (0.20.6%)、γ-GTPの増加 (0.40.5%)、Al-Pの増加 (0.4%) 及び血中ビリルビンの増加 (0.5%) 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。</p> <p>(7) 低血圧：低血圧 (3.43.1%)、起立性低血圧 (2.92.5%) 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。</p> <p>(8) 腫瘍崩壊症候群 (0.40.3%)：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。</p> <p>(9) <略></p> <p>(10) 発熱 (16.213.8%)：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。</p> <p>(11) <略></p> <p>(12) <略></p> <p>注) 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及び多発性骨髄腫を対象とした国際共同試験 (日本人症例のみ) の集計)</p>	<p>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。</p> <p>(5) イレウス (0.9%)：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。</p> <p>(6) 肝機能障害：AST (GOT) の増加 (0.3%)、ALT (GPT) の増加 (0.2%)、γ-GTPの増加 (0.1%)、Al-Pの増加 (0.4%) 及び血中ビリルビンの増加 (0.5%) 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。</p> <p>(7) 低血圧：低血圧 (3.4%)、起立性低血圧 (2.9%) 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。</p> <p>(8) 腫瘍崩壊症候群 (0.4%)：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。</p> <p>(9) <略></p> <p>(10) 発熱 (16.2%)：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。</p> <p>(11) <略></p> <p>(12) <略></p> <p>注) 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を対象とした国際共同試験 (日本人症例のみ) の集計)</p>

改 訂 後					改 訂 前				
2) その他の副作用					2) その他の副作用				
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明		10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
<略>					<略>				
精神神経系		頭痛、不眠症、浮動性めまい	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	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
<略>					<略>				
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、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、肺高血圧症	喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸
<略>					<略>				
皮膚	発疹	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、皮膚出血	皮膚	発疹		そう痒症、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	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、皮膚出血
筋骨格	筋骨格痛	筋骨格痛	筋痙縮、筋痛、骨痛、筋力低下、筋骨格硬直、関節炎		筋骨格	筋骨格痛		筋痙縮、筋痛、骨痛、筋力低下、筋骨格硬直、関節炎	
<略>					<略>				

【改訂理由】

未治療の多発性骨髄腫患者を対象に本剤とダラツムマブ、メルファラン及び prednisone/プレドニゾンとの併用療法（DMPB 療法）の有効性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007 試験）が実施され、未治療を含む「多発性骨髄腫」の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得したことに伴い添付文書改訂を実施いたしました。

「用法・用量」の項

用法用量追加に伴い、DMPB 療法における本剤の用法用量を追記いたしました。また、一部記載整備を実施し、これまでの添付文書における、「1.未治療の多発性骨髄腫」及び「2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫」の記載を「A 法」及び「B 法（再発又は難治性の場合に限る）」と変更し、再発又は難治性の多発性骨髄腫における用法用量に倣い3 週間を 1 サイクルとする記載にいたしました。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項

用法・用量の追加に伴い、注意喚起事項をより明確にするために、記載整備を行いました。

「副作用」の項の冒頭

MMY3007 試験における本剤の副作用の発現状況の概要を追記いたしました。

「副作用」の「重大な副作用」の項

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度については、MMY3007 試験における副作用発現状況も含め集計を行っております。なお、新たな事象の追加はございません。

※「薬物動態」、「臨床成績」、「薬効薬理」の項も改訂していますので、添付文書をご参照ください。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に掲載されていますので、あわせてご利用ください。