

▼ベルケイト注射液 [注]

【重要度】 【一般製剤名】 ボルテゾミブ (U) Bortezomib 【分類】 抗悪性腫瘍剤 [プロテアソーム阻害剤]

【単位】 ▼3mg/V

【常用量】

■多発性骨髄腫

1.3mg/m² (BSA) を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与 [最低 72 時間空けて投与]

●A 法

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) し、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

■マンデル細胞リンパ腫

A 法を 6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで)

■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

B 法を 1 サイクルとして投与を繰り返す

■全身性 AL アミロイドーシス

1.3mg/m² (体表面積) を 1、8、15、22 日目に皮下投与。28 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与を繰り返す

【用法】 1V につき生食 3mL で溶解して静注または、生食 1.2mL に溶解して皮下投与

【透析患者への投与方法】 減量の必要なし (1, Chanan-Khan AA, et al: Clin Cancer Res 18: 2145-63, 2012)

【その他の報告】 デキサメタゾンと併用の BD 療法により HD を離脱できた BJ 型 MM の症例報告 (成山真一, 他: 透析会誌 44: 1023-9, 2011)

骨髄腫による腎不全には L 鎖の除去を目的とした HD が有用である場合がある (Moumas E, et al: Nephrol Ther 7: 457-66, 2011)

多発性骨髄腫に対して 1 回 1mg/m² で有効であった 2 症例 (小林直人, 他: 透析会誌 44: S796, 2011)

0.6mg/m² + ダラツブマブ + デキサメタゾンにて治療された治療抵抗性 MM の透析症例 (Mizuno S, et al: Int J Hematol 2020 PMID: 32710430)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 減量の必要なし (1, Chanan-Khan AA, et al: Clin Cancer Res 2012 PMID: 22328563)

【その他の報告】

再発性 MM において腎機能低下例でも効果や安全性に影響されない [APEX-P3] (San-Miguel JF, et al: Leukemia 2008 PMID: 18200040)

効果は腎機能によらず得られるが中止率は腎機能低下患者で高い傾向 (Marabito F, et al: Eur J Haematol 2010 PMID: 19930441)

腎機能の回復例の割合はサリドマイドやレナリドミドより高率で、回復までの時間も早い [中央値 1.34 か月] (Dimopoulos MA, et al: Leukemia 2013 PMID: 22763386)

【特徴】 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分子標的。プロテアソームの β5 キモトリプシン様活性部位に親和性があり、結合は可逆的。複数のシグナル伝達経路に影響を及ぼし、腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導、細胞増殖抑制、血管新生抑制により抗腫瘍作用を示す。ホウ酸部位がプロテアソーム阻害に必須。

【主な副作用・毒性】 間質性肺炎、胸水、心不全、末梢神経障害、骨髄抑制、イレウス、発熱、肝障害、低血圧、SJS・TEN、感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、消化器症状など多数。体液貯留や血小板 7 万/μL 未満の患者には注意して投与 (Schwartz R and Davidson T: Oncology (Williston Park) 14 Suppl11:14-21, 2004)

【安全性に関する情報】 末梢神経障害の発現率は高いが可逆的 (Richardson PG, et al: J Clin Oncol 2009 PMID: 19528374) 帯状疱疹発症には ACV400mg で予防対応可 (Pour L, et al: Clin Lymphoma Myeloma 2009 PMID: 19406726)

【代謝】 脱ホウ素化されて代謝される (1) CYP3A4, 2C19, 1A2 の基質 (1) CYP2D6, 2C9 の寄与は小さい (1) CYP2C19 に対する阻害能 (IC₅₀=18 μmol/L, 6.9 μg/mL) を有する (1) が CYP1A2, 3A4 の誘導能はない (1) 酸化的に脱ホウ素化され、不活性体となる (Schwartz R and Davidson T: Oncology (Williston Park) 14 Suppl11:14-21, 2004, Pekol T, et al: Drug Metab Dispos 33: 771-7, 2005) 主に CYP2C19, 3A4 が関与する (Uttamsingh V, et al: Drug Metab Dispos 33: 1723-8, 2005) CYP2C19 の IC₅₀ は未変化体: 18.0 μM, M1: 10.0 μM, M2: 13.2 μM, 2C9 の IC₅₀ は M1: 11.5 μM と弱い阻害作用を有する (Lu C, et al: Drug Metab Dispos 34: 702-8, 2006)

【排泄】 排泄経路は特定されていない (1,U)

【CL】 初回 41.9 ± 17.1 L/hr/m² であるが、3 回目投与では 18.4 ± 7.0 L/hr/m² と小さくなる [イダルビシン, Ara-C 併用] (Attar EC, et al: Clin Cancer Res 14:1446-54, 2008)

【t_{1/2}】 13~65hr (1) α相 10min, β相 40hr 以上 (Schwartz R and Davidson T: Oncology (Williston Park) 14 Suppl11: 14-21, 2004)

【蛋白結合率】 78.9~85.7% [限外ろ過法] (1) 83% (U)

【Vd】 250~1000L/man (1) 中枢神経系への移行性は低い [ラット] (Hemeryck A, et al: Cancer Chemother Pharmacol 60: 777-87, 2007)

【MW】 384.24

【透析性】 透析されにくいと思われる (5) 資料なし (1)

【薬物動態】 2相性動態をとり、臨床用量では線形 (Ogawa Y, et al: Cancer Sci 2008 PMID: 17970782) 皮下投与でも静注と同等の曝露量が得られ、安全性も問題ない (Moreau P, et al: Haematologica 93:1908-11, 2008)

【O/W 係数】 100 [1-オクタノール水系] (1)

【相互作用】 CYP2C19 を介したオメプラゾールとの相互作用は認められない (Quinn DI, et al: Clin Pharmacokinet 48:199-209, 2009) アゾール系抗真菌薬併用により白血球減少や神経障害の副作用が発現しやすい (吉野真樹, 他: 医療薬学 38: 664-671, 2012) イトラコナゾール併用で早期に神経障害が発現しやすい可能性 (Hashimoto N, et al: Int J Hematol 96: 758-763, 2012)

【主な臨床報告】治療により HD を離脱できる例の特徴として、相対的に治療前 Ca が低いことと β 2MG が低いことがあげられる (Katagiri D, et al: Nephrol Clin Prac 117: c28-32, 2011)

MP 療法に比べ優越 (San Miguel JF, et al: N Engl J Med 2008 PMID: 18753647)

【効果発現時間】 最大のプロテアソーム阻害は 1hr 以内に起こり、72~96hr で回復する (Schwartz R and Davidson T: Oncology (Williston Park) 14 Suppl11:14-21, 2004)

【備考】

【更新日】 20211115

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。