

「ベルケイド注射用 3mg」 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することは出来ません。

ヤンセンファーマ株式会社

ベルケイド注射用 3mg

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2	血管アクセスに関連する合併症.....	3
1.5.3	本申請における開発の経緯.....	4
1.5.3.1	非臨床試験.....	4
1.5.3.2	臨床試験.....	5
1.5.4	臨床データパッケージ.....	8

略号一覧表

一般名	化学名	構造式
ボルテゾミブ	{(1 <i>R</i>)-3-Methyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid	

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{72h}	0 時間から 72 時間までの血液中濃度－時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve from time zero to 72 hours)
AUE _{72h}	0 時点から 72 時間までの効果曲線下面積 (area under the effect-versus-time curve from zero to 72 hours)
CVC	中心静脈カテーテル (central venous catheter)
IV	静脈内投与 (intravenous)
ORR	全奏効率 (overall response rate)
SC	皮下投与 (subcutaneous)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ベルケイド（一般名：ボルテゾミブ、以下、本剤）は、Millennium Pharmaceuticals, Inc.及びJohnson & Johnson Pharmaceutical Research & Developmentが共同で開発している、強力、可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害剤であり、本作用機序を有する薬剤としては世界初の抗悪性腫瘍剤である（図 1.5-1）。本邦では、ヤンセンファーマ株式会社が本剤の開発に着手し、2006 年 10 月 20 日に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認され、2011 年 9 月 16 日には効能・効果を「多発性骨髄腫」とする医薬品製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。

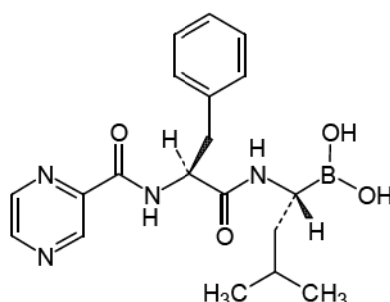


図 1.5-1 ボルテゾミブの構造式

1.5.2 血管アクセスに関連する合併症

静脈内投与を必要とする化学療法に必要な静脈アクセスの手段である末梢カテーテル及び中心静脈カテーテル（CVC）では、感染症、血栓症及び機能喪失などの合併症が問題となっている^{1), 2)}。

末梢カテーテルの合併症の1つである血栓性静脈炎は、カテーテルの抜去及び異なる部位への新たなカテーテルの挿入を要することがあり、血管確保が困難な患者にとっては懸念事項である^{3), 4)}。CVC 長期留置時の合併症としては、刺入部感染症、トンネル又はポート感染症、敗血症、菌血症などがあり、これらの合併症は免疫抑制状態にあることが多いがん患者における発病又は死亡の原因となる可能性がある¹⁾。また、CVCの使用は深部静脈血栓症、肺塞栓症及び静脈炎後症候群を引き起こす可能性がある⁵⁾。

以上より、皮下投与により、静脈アクセス機器による合併症のリスクを軽減することができる。なお、本剤の対象となる多発性骨髄腫患者の多くは血管が脆弱な高齢者であり、度重なる静脈内投与の化学療法による血管損傷のために血管確保が困難な患者も含まれることから、皮下投与が利用可能となれば、より適切な治療を提供することができると考える。更に、皮下投与は静脈内投与と異なり、血管確保が不要であることから、医療従事者の負担軽減及び血管確保に伴う医療機器の削減にもつながる可能性があると考えられる。

1.5.3 本申請における開発の経緯

本申請における開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1 非臨床試験

皮下投与時のボルテゾミブの薬理、薬物動態及び毒性のプロファイルを明らかにする目的で、以下の非臨床試験を実施し、既承認の投与経路である静脈内投与時と比較した。これらの試験結果より、サルにボルテゾミブを皮下投与したとき、ボルテゾミブは皮下から速やかかつほぼ完全に吸収され、皮下及び静脈内投与後の薬力学及び毒性プロファイルはほぼ類似し、皮下投与後の忍容性は良好であることが認められた。

1.5.3.1.1 薬理試験

5T2MM 骨髄腫細胞株を移植したマウスにボルテゾミブを皮下投与し、抗腫瘍効果を検討した公表論文を用いて評価した。更に、雌雄カニクイザルにボルテゾミブを単回及び反復皮下投与したときの薬力学的作用（20S プロテアソーム活性の阻害）を静脈内投与時と比較した（RPT-00537, RPT-00526, TOX7345）。

5T2MM 骨髄腫細胞株を移植したマウスに、ボルテゾミブを 0.8 mg/kg (2.4 mg/m²) の用量で週 2 回、皮下投与したとき、腫瘍量が有意に減少した。この結果は RPMI-8226MM 移植マウスにボルテゾミブを静脈内投与した試験結果と類似しており、ボルテゾミブの皮下投与でも静脈内投与と同様の投与量及びスケジュールで抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

カニクイザルにボルテゾミブを 0.1 mg/kg (1.2 mg/m²) の用量で皮下及び静脈内投与したとき、皮下投与では投与部位からの吸収の影響により、最大阻害への到達時間は静脈内投与と比較して遅延したが、同様の 20S プロテアソーム活性の最大阻害率及び 0 時点から 72 時間までの効果曲線下面積 (AUE_{72h}) が認められた。

以上のように、ボルテゾミブの皮下及び静脈内投与後のプロテアソーム阻害のプロファイルの類似性が示された。

1.5.3.1.2 薬物動態試験

雌雄カニクイザルにボルテゾミブを単回及び反復皮下投与したときの、血漿及び血液中ボルテゾミブ濃度を静脈内投与時と比較した（RPT-00537, RPT-00526, TOX7345）。

カニクイザルにボルテゾミブを 0.1 mg/kg (1.2 mg/m²) の用量で反復皮下投与したとき、皮下からの吸収は速やかであり、血漿及び血液中ボルテゾミブ濃度は静脈内投与時とほぼ同様な推移で消失した。また、0 時間から 72 時間までの血液中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{72h}) に基づく F は 92.4～97.7%と推定され、ボルテゾミブは皮下からほぼ完全に吸収されることが示された。

1.5.3.1.3 毒性試験

雌雄カニクイザルにボルテゾミブを反復皮下投与したときの毒性プロファイルを、静脈内投与時と比較した（KLA00236, TOX7345, TOS8349）。更に、ウサギにボルテゾミブ製剤を2種類の濃度（1.0及び3.5 mg/mL）で単回皮下投与したときの局所忍容性／組織反応性を評価した（TOX6863）。

雌雄カニクイザルにボルテゾミブを0.1 mg/kg（1.2 mg/m²）までの用量で4サイクル〔1サイクルは2週間（1, 4, 8及び11日目）投与後、1週間休薬（4サイクル目の休薬は除く）〕反復皮下投与したとき、毒性プロファイルは静脈内投与時と類似していた。また、雌雄カニクイザルにボルテゾミブを8週間（毎週連続5日間投与後2日間の休薬）反復皮下投与したとき、最高用量の0.05 mg/kg（0.6 mg/m²）まで忍容性は良好であり、主要標的器官は静脈内投与時と類似していた。

局所忍容性試験において、ウサギに1.0及び3.5 mg/mLの濃度のボルテゾミブを0.1 mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、並びに雌雄カニクイザルに3.5 mg/mLの濃度のボルテゾミブを0.1 mg/kgの用量で4サイクル反復皮下投与したとき、皮下投与部位の忍容性は良好であった。

1.5.3.2 臨床試験

1.5.3.2.1 海外試験

1.5.3.2.1.1 皮下投与

欧米では以下に示す臨床試験成績に基づき、2011年3月に、既承認の効能・効果に対して、皮下投与を新投与経路として追加する承認申請を行っている。

(1) 第Ⅰ相試験

2006年1月より海外臨床第Ⅰ相試験（26866138-CAN-1004試験、以下、CAN-1004試験）が実施された。本試験は、1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象としたランダム化、非盲検試験であり、本剤の皮下投与時及び静脈内投与時の薬物動態及び薬力学特性を検討した。本試験には24例が組み入れられ、皮下投与群（以下、SC群）に12例、静脈内投与群（以下、IV群）に12例がランダム化された。

本試験において、血漿中ボルテゾミブの曝露量（AUC）、血液中20Sプロテアソーム活性阻害に基づく薬力学パラメータ、安全性及び有効性は、両投与経路で顕著な差は認められなかった。また、非臨床試験成績と同様に、皮下投与時の忍容性も良好であった。

(2) 第Ⅲ相試験

CAN-1004試験成績に基づき、2008年7月より海外臨床第Ⅲ相試験（26866138-MMY-3021試験）が実施された。本試験は、1～3回の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象としたランダム化、非盲検、並行群間比較試験である。本剤をサイクル4まで投与した際の全奏効〔完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）〕率（ORR）を主要評価項目とし、皮下投与と静脈内投与を比較検討した。本試験には222例が組み入れられ、SC群に148例、IV群に74例がランダム化された。

主要評価項目であるサイクル4までの ORR に関して静脈内投与に対する皮下投与の非劣性が確認され、皮下投与と静脈内投与の定常状態での血漿中ボルテゾミブの曝露量（AUC）、血液中 20S プロテアソーム活性阻害に基づく薬力学パラメータ、有効性及び安全性に顕著な差は認められず、皮下投与の忍容性は良好であった。

1.5.3.2.1.2 静脈内投与（既承認）

平成 22 年 11 月 29 日承認事項一部変更承認申請時（以下、一変申請時）に中間報告であった未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床第 III 相試験（26866138-MMY-3002 試験）の最終報告結果が得られた。観察期間（中央値）5 年の生存期間で更なる臨床的ベネフィットが認められ、既承認内容の変更を要する結果は認められなかった。

1.5.3.2.2 国内試験（静脈内投与：既承認）

一変申請時に中間報告であった未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床第 I/II 相試験（26866138-JPN-MM-102 試験）の最終報告結果が得られた。CTD 1.13「ベルケイド注射用 3mg」一変申請 CTD 2.7.6.7 に示した 20■■年■■月■■日データカットオフ時点で投与継続中であった 8 例の最終データを追加した場合も、有効性及び安全性は 20■■年■■月■■日データカットオフまでに得られた結果と同様であり、既承認内容の変更を要する結果ではなかった。

JEDL_DEV00\0900fde9803aea0f\2.1\2012-10-19 18:42

区分	対象	試験項目	試験番号 (資料区分)										
薬理／ 薬物動態	カニクイザル (単回投与：プロテアソーム活性／ 血漿中ボルテゾミブ濃度)	効力／吸収	RPT-00537 (評価資料)										
薬理／ 薬物動態	カニクイザル (反復投与：プロテアソーム活性／ 血漿中ボルテゾミブ濃度)	効力／吸収	RPT-00526 (評価資料)										
毒性／薬物 動態／薬理	カニクイザル (反復投与：プロテアソーム活性／ 血漿及び血液中ボルテゾミブ濃度)	反復投与 毒性／吸収 ／効力	TOX7345 (評価資料)										
毒性	カニクイザル (12週間投与)	反復投与 毒性	KLA00236 (参考資料)										
毒性	カニクイザル (8週間投与)	反復投与 毒性	TOX8394 (評価資料)										
毒性	New Zealand White ウサギ	局所刺激性	TOX6863 (参考資料)										
臨床	前治療歴を有する 多発性骨髄腫患者	第III相	26866138- MMY-3021 (評価資料)					7月●				●2月	
臨床	前治療歴を有する 多発性骨髄腫患者	第I相	26866138- CAN-1004 (参考資料)							1月●		2月●	
臨床	未治療の 多発性骨髄腫患者	第I/II相	26866138-JPN- MM-102 (参考資料； 審査済)										
臨床	未治療の 多発性骨髄腫患者	第III相	26866138- MMY-3002 (参考資料； 審査済)										

◆：国内で実施，●：海外で実施

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.4 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージの概略を図 1.5-3 に示す。

海外で実施された皮下投与による臨床試験成績、並びにこれまでに国内で得られている静脈内投与による臨床試験成績等に基づき、既承認の効能・効果に対して、皮下投与を新投与経路として追加する医薬品製造販売承認事項一部変更申請を行う。

なお、国内における本剤の皮下投与の開発に際しては、20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構と医薬品申請前相談を実施し、「投与経路の違いを踏まえた安全対策が適切に実施されるのであれば、提示された臨床データパッケージを以て、相談者が予定する一変申請を行える可能性はあると考える。」との助言を得た。

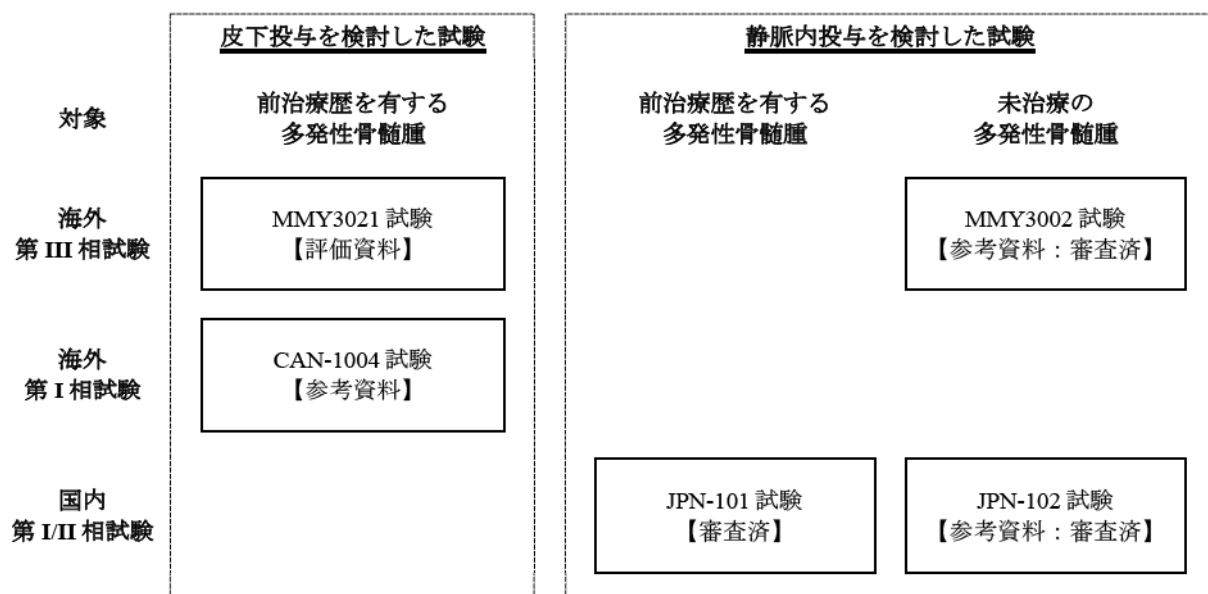


図 1.5-3 臨床データパッケージの概略

参考文献

- 1) Gallieni M, et al. Vascular access in oncology patients. CA Cancer J Clin. 2008 Nov-Dec;58(6):323-46.
- 2) Lyon SM. Vascular access devices and the oncology patient. Cancer Forum. 2005;29(3):140-4.
- 3) Curran ET, et al. Multi-centre research surveillance project to reduce infections/phlebitis associated with peripheral vascular catheters. J Hosp Infect. 2000 Nov;46(3):194-202.
- 4) Tagalakakis V, et al. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. Am J Med. 2002 Aug 1;113(2):146-51.
- 5) Boersma RS, et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. Ann Oncol. 2008 Mar;19(3):433-42.

ベルケイド注射用 3mg

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ヤンセンファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ボルテゾミブの多発性骨髄腫（MM）に対する最新の承認取得国を表 1.6-1 に示す。

また、本剤の企業中核データシート（CCDS 原文）と米国及び欧州における添付文書（原文及び和訳）を示す（表 1.6-2～表 1.6-6）。

表 1.6-1.1 外国における承認取得状況 （2012 年 7 月時点）

国	未治療の多発性骨髄腫	既治療の多発性骨髄腫	
	承認年月日	2nd line 承認年月日	3rd line 承認年月日
Albania	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
Algeria	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
Antigua and Barbuda	No authorization or registration process		
Argentina	2008 年 10 月 27 日	2005 年 6 月 30 日	2004 年 6 月 29 日
Armenia	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
Aruba	2008 年 7 月 12 日	2006 年 3 月 23 日	2005 年 6 月 23 日
Australia	2009 年 1 月 20 日	2006 年 2 月 14 日	2006 年 2 月 14 日
Austria	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 4 月 26 日
Azerbaijan	2008 年 10 月 23 日	2008 年 1 月 22 日	2008 年 1 月 22 日
Bahamas	No authorization or registration process		
Bahrain	2010 年 3 月 30 日	2006 年 6 月 4 日	2005 年 3 月 22 日
Barbados	No authorization or registration process		
Belarus	2008 年 11 月 6 日	2007 年 3 月 30 日	2007 年 3 月 30 日
Belgium	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Bolivia	2008 年 4 月 22 日	2006 年 3 月 3 日	2005 年 1 月 27 日
Brazil	2010 年 9 月 21 日	2009 年 11 月 16 日	2005 年 1 月 7 日
Brunei Darussalam	Registration in process. Product is marketed using Singapore registered version.		
Bulgaria	2008 年 9 月 2 日	2005 年 8 月 3 日	2004 年 10 月 18 日
Canada	2008 年 9 月 2 日	2006 年 4 月 24 日	2005 年 1 月 27 日
Cayman Islands	Country does not have authorization or registration process		
Chile	2009 年 1 月 30 日	2006 年 1 月 6 日	2005 年 5 月 19 日
China	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日	2005 年 2 月 21 日
Colombia	2009 年 1 月 16 日	2006 年 4 月 11 日	2004 年 8 月 23 日
Costa Rica	2008 年 7 月 12 日	2006 年 10 月 11 日	2006 年 4 月 21 日
Croatia	2009 年 3 月 18 日	2007 年 1 月 23 日	2005 年 11 月 9 日
Curacao	2008 年 7 月 12 日	2006 年 3 月 23 日	2005 年 4 月 25 日
Cyprus	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Czech Rep.	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Denmark	2008 年 8 月 29 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 4 月 26 日
Dominican Rep.	2008 年 7 月 12 日	2006 年 7 月 6 日	2005 年 1 月 24 日
Ecuador	2008 年 6 月 18 日	2007 年 7 月 2 日	2007 年 4 月 11 日
Egypt	2009 年 8 月 20 日	2008 年 2 月 7 日	2006 年 5 月 18 日
El Salvador	2008 年 7 月 12 日	—	2006 年 12 月 13 日
Estonia	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Finland	2008 年 8 月 29 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 4 月 26 日
France	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Georgia	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 18 日
Germany	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Greece	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 5 月 1 日
Guatemala	2008 年 7 月 12 日	2006 年 7 月 6 日	2005 年 7 月 11 日
Honduras	2008 年 7 月 12 日	2007 年 12 月 5 日	2007 年 12 月 5 日

表 1.6-1.1 外国における承認取得状況 (2012年7月時点) (続き)

国	未治療の多発性骨髄腫	既治療の多発性骨髄腫	
	承認年月日	2nd line 承認年月日	3rd line 承認年月日
Hong Kong	2008年11月25日	2005年9月30日	2005年5月25日
Hungary	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Iceland	2008年8月29日	2005年4月20日	2004年4月26日
India	2008年10月13日	2006年11月22日	2005年5月19日
Indonesia	—	2006年9月15日	—
Iran	2012年3月18日	2012年3月18日	2012年3月18日
Ireland	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年4月26日
Israel	2008年12月29日	2005年11月29日	2004年9月19日
Italy	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年4月26日
Jamaica	2008年7月12日	2006年3月23日	2005年4月5日
Japan	2011年9月16日	2006年10月20日	2006年10月20日
Jordan	2008年10月27日	2006年8月22日	2005年4月13日
Kazakhstan	2008年10月6日	2006年5月6日	2006年5月6日
Korea	2008年8月7日	2006年3月31日	2004年6月22日
Kuwait	2010年3月31日	2006年6月28日	2005年3月29日
Latvia	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Lebanon	2010年5月8日	2010年5月8日	—
Liechtenstein	—	2006年3月1日	2005年1月26日
Lithuania	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Luxembourg	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Macedonia	2010年6月16日	—	—
Malaysia	2009年4月30日	2005年12月15日	—
Malta	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Mexico	2008年12月17日	2005年10月26日	2004年11月29日
Moldova	2009年3月3日	2009年3月3日	—
Montenegro	2008年11月24日	2006年6月5日	2006年6月5日
Nepal	2011年4月25日	—	—
Netherlands	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年4月26日
New Zealand	2009年6月2日	2006年10月25日	2005年10月20日
Norway	2008年8月29日	2005年4月20日	2004年4月26日
Oman	2010年3月22日	2006年6月1日	2005年11月29日
Panamá	2008年7月12日	—	2006年12月29日
Paraguay	2008年11月5日	2005年2月28日	2010年7月21日
Peru	2010年1月13日	2007年6月14日	2005年5月17日
Philippines	2008年4月30日	2007年1月2日	2007年1月2日
Poland	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Portugal	2008年8月29日	2005年4月20日	2004年4月26日
Qatar	2010年4月8日	2006年6月28日	2005年12月6日
Romania	2008年9月2日	2005年7月29日	2005年7月29日
Russia	2008年5月26日	2005年8月26日	2005年8月26日
Saudi Arabia	2008年11月15日	2006年7月5日	2006年4月9日
Serbia	2008年11月24日	2006年6月5日	2006年6月5日
Singapore	2009年6月24日	2006年2月3日	2005年3月15日
Sint Maarten	Country does not have authorization or registration process		
Slovakia	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
Slovenia	2008年9月2日	2005年4月20日	2004年5月1日
South Africa	2011年5月16日	2008年2月22日	2006年7月7日
Spain	2008年8月29日	2005年4月20日	2004年4月26日
Sweden	2008年8月29日	2005年4月20日	2004年4月26日

表 1.6-1.1 外国における承認取得状況 (2012 年 7 月時点) (続き)

国	未治療の多発性骨髄腫	既治療の多発性骨髄腫	
	承認年月日	2nd line 承認年月日	3rd line 承認年月日
Switzerland	2008 年 12 月 12 日	2006 年 3 月 1 日	2005 年 1 月 26 日
Taiwan	2009 年 7 月 21 日	2006 年 10 月 25 日	—
Thailand	2008 年 11 月 7 日	2005 年 12 月 22 日	2005 年 3 月 4 日
Trinidad/Tobago	2008 年 7 月 12 日	2006 年 3 月 23 日	2005 年 8 月 10 日
Turkey	2008 年 11 月 19 日	2006 年 4 月 24 日	2005 年 5 月 3 日
UK	2008 年 9 月 2 日	2005 年 4 月 20 日	2004 年 4 月 26 日
UAE	2010 年 3 月 24 日	2007 年 4 月 30 日	2005 年 11 月 27 日
Ukraine	2009 年 2 月 25 日	2006 年 4 月 19 日	2006 年 4 月 19 日
Uruguay	2008 年 9 月 30 日	2006 年 8 月 2 日	2006 年 8 月 2 日
USA	2008 年 6 月 26 日	2005 年 3 月 25 日	2003 年 5 月 13 日
Uzbekistan	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日	—
Venezuela	2008 年 4 月 3 日	2006 年 6 月 15 日	—
Vietnam	2009 年 1 月 21 日	2006 年 7 月 10 日	—

表 1.6-1.2 外国における承認取得状況 (皮下投与) (2012 年 7 月時点)

国	承認年月日
Australia	2012 年 7 月 2 日
Canada	2012 年 3 月 9 日
Peru	2012 年 6 月 14 日
USA	2012 年 1 月 23 日

表 1.6-2
企業中核データシート (CCDS)
(20■■年■■月改訂第■■.■■版)

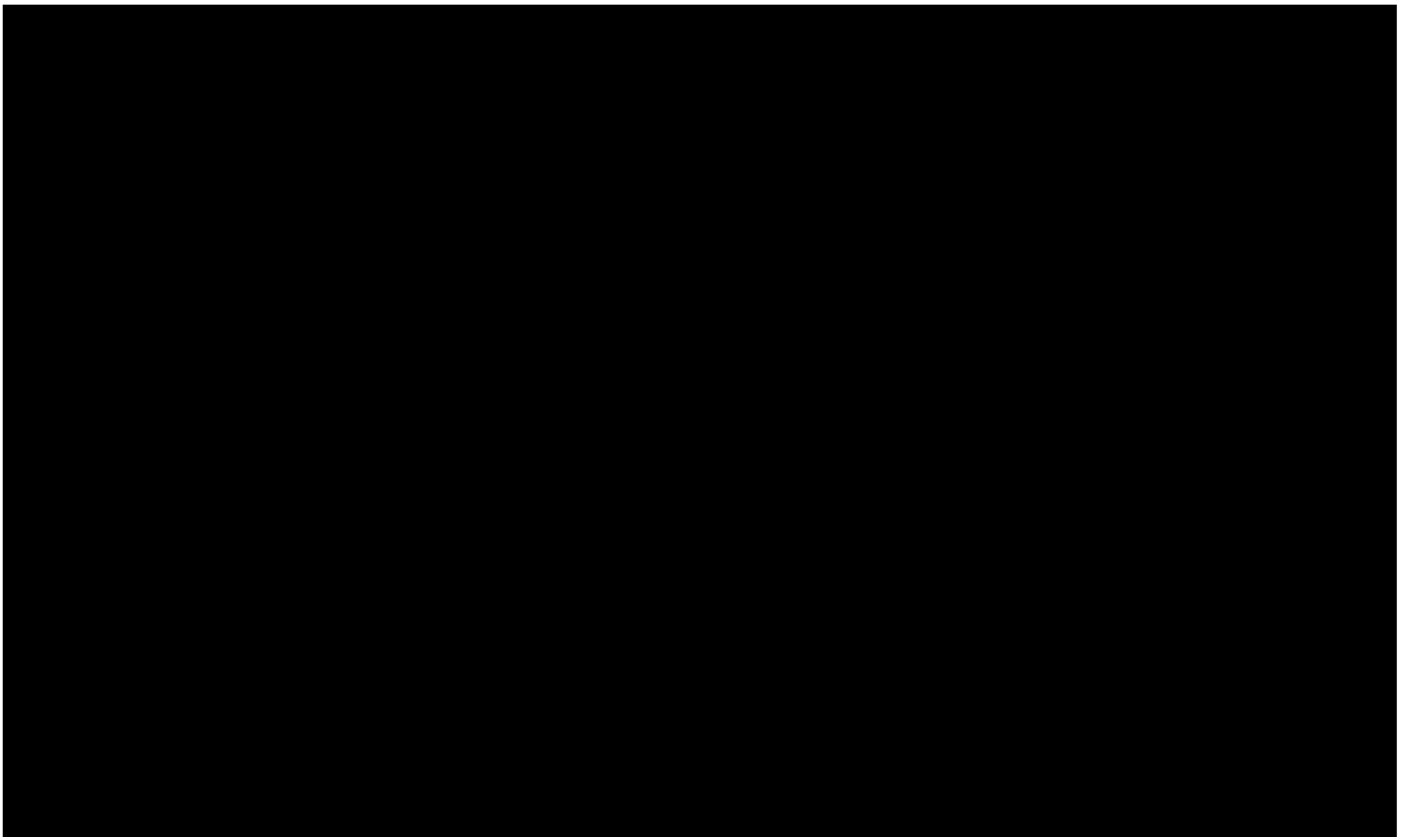
VELCADE[®] (bortezomib) for Injection

Company Core Data Sheet

Core Safety Information

Date of approval: ■■■ 20■■■

Version ■■■



以下、非公表のため6～56頁を省略

表 1.6-3
米国添付文書
(2012 年 1 月改訂英語版)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VELCADE safely and effectively. See full prescribing information for VELCADE.

VELCADE® (bortezomib) for Injection
Initial U.S. Approval: 2003

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration	
Management of Peripheral Neuropathy (2.5)	1/2012
Administration Precautions (2.7)	1/2012
Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration (2.8)	1/2012
Warnings and Precautions, Peripheral Neuropathy (5.1)	1/2012

INDICATIONS AND USAGE

VELCADE is a proteasome inhibitor indicated for:

- treatment of patients with multiple myeloma (1.1)
- treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least 1 prior therapy (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of VELCADE is 1.3 mg/m² administered either as a 3 to 5 second bolus intravenous injection or subcutaneous injection. (2.1, 2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 1 single-use vial contains 3.5 mg of bortezomib. Dose must be individualized to prevent overdose. (3)

CONTRAINDICATIONS

- VELCADE is contraindicated in patients with hypersensitivity to bortezomib, boron, or mannitol. (4)
- VELCADE is contraindicated for intrathecal administration. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Peripheral neuropathy, including severe cases, may occur - manage with dose modification or discontinuation. (2.5) Patients with preexisting severe neuropathy should be treated with VELCADE only after careful risk-benefit assessment. (2.5, 5.1)

- Hypotension can occur. Use caution when treating patients receiving antihypertensives, those with a history of syncope, and those who are dehydrated. (5.2)
- Closely monitor patients with existing heart disease or risk factors for heart disease. (5.3)
- Acute diffuse infiltrative pulmonary disease has been reported. (5.4)
- Nausea, diarrhea, constipation, and vomiting have occurred and may require use of antiemetic and antidiarrheal medications or fluid replacement. (5.6)
- Thrombocytopenia or neutropenia can occur; complete blood counts should be regularly monitored throughout treatment. (5.7)
- Tumor Lysis Syndrome (5.8), Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (5.5), and acute hepatic failure (5.9) have been reported.
- Women should avoid becoming pregnant while being treated with VELCADE. Pregnant women should be apprised of the potential harm to the fetus. (5.11, 8.1)

ADVERSE REACTIONS

Most commonly reported adverse reactions (incidence ≥ 30%) in clinical studies include asthenic conditions, diarrhea, nausea, constipation, peripheral neuropathy, vomiting, pyrexia, thrombocytopenia, psychiatric disorders, anorexia and decreased appetite, neutropenia, neuralgia, leukopenia and anemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Millennium Pharmaceuticals at 1-866 VELCADE or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Closely monitor patients receiving VELCADE in combination with strong CYP3A4 inhibitors. (7.1)
- Concomitant use of strong CYP3A4 inducers is not recommended. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Patients with diabetes may require close monitoring of blood glucose and adjustment of anti-diabetic medication. (8.8)
- Hepatic Impairment: Use a lower starting dose for patients with moderate or severe hepatic impairment. (2.6, 5.10, 8.7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: [1/2012]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Multiple Myeloma
- 1.2 Mantle Cell Lymphoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage in Previously Untreated Multiple Myeloma
- 2.2 Dose Modification Guidelines for Combination Therapy with VELCADE, Melphalan and Prednisone
- 2.3 Dosage in Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma
- 2.4 Dose Modification Guidelines for Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma
- 2.5 Management of Peripheral Neuropathy
- 2.6 Dosage in Patients with Hepatic Impairment
- 2.7 Administration Precautions
- 2.8 Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Peripheral Neuropathy
- 5.2 Hypotension
- 5.3 Cardiac Disorders
- 5.4 Pulmonary Disorders
- 5.5 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)
- 5.6 Gastrointestinal Adverse Events
- 5.7 Thrombocytopenia/Neutropenia
- 5.8 Tumor Lysis Syndrome
- 5.9 Hepatic Events
- 5.10 Hepatic Impairment
- 5.11 Use in Pregnancy

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Safety Experience

- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 CYP3A4 inhibitors
- 7.2 CYP2C19 inhibitors
- 7.3 CYP3A4 inducers
- 7.4 Dexamethasone
- 7.5 Melphalan-Prednisone

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Renal Impairment
- 8.7 Patients with Hepatic Impairment
- 8.8 Patients with Diabetes

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Multiple Myeloma
- 14.2 Mantle Cell Lymphoma

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Multiple Myeloma

VELCADE® (bortezomib) for Injection is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma.

1.2 Mantle Cell Lymphoma

VELCADE (bortezomib) for Injection is indicated for the treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least 1 prior therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended starting dose of VELCADE is 1.3 mg/m². VELCADE may be administered intravenously at a concentration of 1 mg/mL, or subcutaneously at a concentration of 2.5 mg/mL [see *Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration* (2.8)]. When administered intravenously, VELCADE is administered as a 3 to 5 second bolus intravenous injection. VELCADE is for intravenous or subcutaneous use only. VELCADE should not be administered by any other route.

Because each route of administration has a different reconstituted concentration, caution should be used when calculating the volume to be administered.

2.1 Dosage in Previously Untreated Multiple Myeloma

VELCADE (bortezomib) for Injection is administered in combination with oral melphalan and oral prednisone for nine 6-week treatment cycles as shown in Table 1. In Cycles 1-4, VELCADE is administered twice weekly (days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32). In Cycles 5-9, VELCADE is administered once weekly (days 1, 8, 22 and 29). At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

Table 1: Dosage Regimen for Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma

Twice Weekly VELCADE (Cycles 1-4)												
Week	1				2		3	4		5		6
VELCADE (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	rest period	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	rest period
Melphalan(9 mg/m ²) Prednisone(60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
Once Weekly VELCADE (Cycles 5-9 when used in combination with Melphalan and Prednisone)												
Week	1				2		3	4		5		6
VELCADE (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--		Day 8		rest period	Day 22		Day 29		rest period
Melphalan(9 mg/m ²) Prednisone(60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period

2.2 Dose Modification Guidelines for Combination Therapy with VELCADE, Melphalan and Prednisone

Prior to initiating any cycle of therapy with VELCADE in combination with melphalan and prednisone:

- Platelet count should be at least 70 x 10⁹/L and the absolute neutrophil count (ANC) should be at least 1.0 x 10⁹/L
- Non-hematological toxicities should have resolved to Grade 1 or baseline

Table 2: Dose Modifications during Cycles of Combination VELCADE, Melphalan and Prednisone Therapy

Toxicity	Dose modification or delay
Hematological toxicity during a cycle: If prolonged Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia, or thrombocytopenia with bleeding is observed in the previous cycle	Consider reduction of the melphalan dose by 25% in the next cycle
If platelet count is not above $30 \times 10^9/L$ or ANC is not above $0.75 \times 10^9/L$ on a VELCADE dosing day (other than day 1)	VELCADE dose should be withheld
If several VELCADE doses in consecutive cycles are withheld due to toxicity	VELCADE dose should be reduced by 1 dose level (from 1.3 mg/m^2 to 1 mg/m^2 , or from 1 mg/m^2 to 0.7 mg/m^2)
Grade 3 or higher non-hematological toxicities	VELCADE therapy should be withheld until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 1 or baseline. Then, VELCADE may be reinitiated with one dose level reduction (from 1.3 mg/m^2 to 1 mg/m^2 , or from 1 mg/m^2 to 0.7 mg/m^2). For VELCADE-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold or modify VELCADE as outlined in Table 3.

For information concerning melphalan and prednisone, see manufacturer's prescribing information.

For dose modifications guidelines for peripheral neuropathy see Management of Peripheral Neuropathy section (2.5).

2.3 Dosage in Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma

VELCADE ($1.3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$) is administered twice weekly for 2 weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a 10-day rest period (Days 12-21). For extended therapy of more than 8 cycles, VELCADE may be administered on the standard schedule or on a maintenance schedule of once weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22) followed by a 13-day rest period (Days 23 to 35) [see *Clinical Studies section (14) for a description of dose administration during the trials*]. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

2.4 Dose Modification Guidelines for Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma

VELCADE therapy should be withheld at the onset of any Grade 3 non-hematological or Grade 4 hematological toxicities excluding neuropathy as discussed below [see *Warnings and Precautions (5)*]. Once the symptoms of the toxicity have resolved, VELCADE therapy may be reinitiated at a 25% reduced dose ($1.3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ reduced to $1 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$; $1 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ reduced to $0.7 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$).

For dose modifications guidelines for peripheral neuropathy see Management of Peripheral Neuropathy section (2.5).

2.5 Management of Peripheral Neuropathy

Starting VELCADE subcutaneously may be considered for patients with pre-existing or at high risk of peripheral neuropathy. Patients with pre-existing severe neuropathy should be treated with VELCADE only after careful risk-benefit assessment.

Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy during VELCADE therapy may require a decrease in the dose and/or a less dose-intense schedule.

For dose or schedule modification guidelines for patients who experience VELCADE-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy see Table 3.

Table 3: Recommended Dose Modification for VELCADE related Neuropathic Pain and/or Peripheral Sensory or Motor Neuropathy

Severity of Peripheral Neuropathy Signs and Symptoms*	Modification of Dose and Regimen
Grade 1 (asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia) without pain or loss of function	No action
Grade 1 with pain or Grade 2 (moderate symptoms; limiting instrumental Activities of Daily Living (ADL)**)	Reduce VELCADE to 1 mg/m ²
Grade 2 with pain or Grade 3 (severe symptoms; limiting self care ADL ***)	Withhold VELCADE therapy until toxicity resolves. When toxicity resolves reinstitute with a reduced dose of VELCADE at 0.7 mg/m ² once per week.
Grade 4 (life-threatening consequences; urgent intervention indicated)	Discontinue VELCADE

*Grading based on NCI Common Terminology Criteria CTCAE v4.0

**Instrumental ADL: refers to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using telephone, managing money etc;

***Self care ADL: refers to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden

2.6 Dosage in Patients with Hepatic Impairment

Patients with mild hepatic impairment do not require a starting dose adjustment and should be treated per the recommended VELCADE dose. Patients with moderate or severe hepatic impairment should be started on VELCADE at a reduced dose of 0.7 mg/m² per injection during the first cycle, and a subsequent dose escalation to 1.0 mg/m² or further dose reduction to 0.5 mg/m² may be considered based on patient tolerance (see Table 4). [see Warnings and Precautions (5.10), Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]

Table 4: Recommended Starting Dose Modification for VELCADE in Patients with Hepatic Impairment

	Bilirubin Level	SGOT (AST) Levels	Modification of Starting Dose
Mild	Less than or equal to 1.0x ULN	More than ULN	None
	More than 1.0x–1.5x ULN	Any	None
Moderate	More than 1.5x–3x ULN	Any	Reduce VELCADE to 0.7 mg/m ² in the first cycle. Consider dose escalation to 1.0 mg/m ² or further dose reduction to 0.5 mg/m ² in subsequent cycles based on patient tolerability.
Severe	More than 3x ULN	Any	

Abbreviations: SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase;

AST = aspartate aminotransferase; ULN = upper limit of the normal range.

2.7 Administration Precautions

The drug quantity contained in one vial (3.5 mg) may exceed the usual dose required. Caution should be used in calculating the dose to prevent overdose. [see *Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration* (2.8)]

When administered subcutaneously, sites for each injection (thigh or abdomen) should be rotated. New injections should be given at least one inch from an old site and never into areas where the site is tender, bruised, erythematous, or indurated.

If local injection site reactions occur following VELCADE administration subcutaneously, a less concentrated VELCADE solution (1 mg/mL instead of 2.5 mg/mL) may be administered subcutaneously [see *Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration* (2.8) and follow reconstitution instructions for 1 mg/mL]. Alternatively, the intravenous route of administration should be considered [see *Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration* (2.8)]

VELCADE is an antineoplastic. Procedures for proper handling and disposal should be considered. [see *How Supplied/Storage and Handling* (16)]

In clinical trials of VELCADE intravenous, local skin irritation was reported in 5% of patients, but extravasation of VELCADE was not associated with tissue damage. In a clinical trial of subcutaneous VELCADE, a local reaction was reported in 6% of patients as an adverse event, mostly redness.

2.8 Reconstitution/Preparation for Intravenous and Subcutaneous Administration

Proper aseptic technique should be used. Reconstitute **only with 0.9% sodium chloride**. The reconstituted product should be a clear and colorless solution.

Different volumes of 0.9% sodium chloride are used to reconstitute the product for the different routes of administration. The reconstituted concentration of bortezomib for subcutaneous administration (2.5 mg/mL) is greater than the reconstituted concentration of bortezomib for intravenous administration (1 mg/mL). **Because each route of administration has a different reconstituted concentration, caution should be used when calculating the volume to be administered** [see *Administration Precautions* (2.7)]

For each 3.5 mg single-use vial of bortezomib reconstitute with the following volume of 0.9% sodium chloride based on route of administration (Table 5):

Table 5: Reconstitution Volumes and Final Concentration for Intravenous and Subcutaneous Administration

Route of administration	Bortezomib (mg/vial)	Diluent (0.9% Sodium Chloride)	Final Bortezomib concentration (mg/mL)
Intravenous	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
Subcutaneous	3.5 mg	1.4 mL	2.5 mg/mL

After determining patient body surface area (BSA) in square meters, use the following equations to calculate the total volume (mL) of reconstituted VELCADE to be administered:

- Intravenous Administration [1 mg/mL concentration]**

$$\frac{\text{VELCADE dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{patient BSA (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/mL}} = \text{Total VELCADE volume (mL) to be administered}$$

- Subcutaneous Administration [2.5 mg/mL concentration]**

$$\frac{\text{VELCADE dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{patient BSA (m}^2\text{)}}{2.5 \text{ mg/mL}} = \text{Total VELCADE volume (mL) to be administered}$$

Stickers that indicate the route of administration are provided with each VELCADE vial. These stickers should be placed directly on the syringe of VELCADE once VELCADE is prepared to help alert practitioners of the correct route of administration for VELCADE.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. If any discoloration or particulate matter is observed, the reconstituted product should not be used.

Stability: Unopened vials of VELCADE are stable until the date indicated on the package when stored in the original package protected from light.

VELCADE contains no antimicrobial preservative. Reconstituted VELCADE should be administered within 8 hours of preparation. When reconstituted as directed, VELCADE may be stored at 25°C (77°F). The reconstituted material may be stored in the original vial and/or the syringe prior to administration. The product may be stored for up to 8 hours in a syringe; however, total storage time for the reconstituted material must not exceed 8 hours when exposed to normal indoor lighting.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each single-use vial of VELCADE contains 3.5 mg of bortezomib as a sterile lyophilized powder.

4 CONTRAINDICATIONS

VELCADE is contraindicated in patients with hypersensitivity to bortezomib, boron, or mannitol.

VELCADE is contraindicated for intrathecal administration. Fatal events have occurred with intrathecal administration of VELCADE.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

VELCADE should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic therapy. Complete blood counts (CBC) should be monitored frequently during treatment with VELCADE.

5.1 Peripheral Neuropathy

VELCADE treatment causes a peripheral neuropathy that is predominantly sensory. However, cases of severe sensory and motor peripheral neuropathy have been reported. Patients with pre-existing symptoms (numbness, pain or a burning feeling in the feet or hands) and/or signs of peripheral neuropathy may experience worsening peripheral neuropathy (including \geq Grade 3) during treatment with VELCADE. Patients should be monitored for symptoms of neuropathy, such as a burning sensation, hyperesthesia, hypoesthesia, paresthesia, discomfort, neuropathic pain or weakness. In the Phase 3 relapsed multiple myeloma trial comparing VELCADE subcutaneous vs. intravenous the incidence of Grade ≥ 2 peripheral neuropathy events was 24% for subcutaneous and 41% for intravenous. Grade ≥ 3 peripheral neuropathy occurred in 6% of patients in the subcutaneous treatment group, compared with 16% in the intravenous treatment group. Starting VELCADE subcutaneously may be considered for patients with pre-existing or at high risk of peripheral neuropathy.

Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy during VELCADE therapy may benefit from a decrease in the dose and/or a less dose-intense schedule [see *Dosage and Administration* (2.5)]. In the single agent phase 3 relapsed multiple myeloma study of VELCADE vs. Dexamethasone following dose adjustments, improvement in or resolution of peripheral neuropathy was reported in 51% of patients with \geq Grade 2 peripheral neuropathy in the relapsed multiple myeloma study. Improvement in or resolution of peripheral neuropathy was reported in 73% of patients who discontinued due to Grade 2 neuropathy or who had \geq Grade 3 peripheral neuropathy in the phase 2 multiple myeloma studies [see *Adverse Reactions* (6)]. The long-term outcome of peripheral neuropathy has not been studied in mantle cell lymphoma.

5.2 Hypotension

The incidence of hypotension (postural, orthostatic, and hypotension NOS) was 13%. These events are observed throughout therapy. Caution should be used when treating patients with a history of syncope, patients receiving medications known to be associated with hypotension, and patients who are dehydrated. Management of orthostatic/postural hypotension may include adjustment of antihypertensive medications, hydration, and administration of mineralocorticoids and/or sympathomimetics [see *Adverse Reactions* (6)].

5.3 Cardiac Disorders

Acute development or exacerbation of congestive heart failure and new onset of decreased left ventricular ejection fraction have been reported, including reports in patients with no risk factors for decreased left ventricular ejection fraction. Patients with risk factors for, or existing heart disease should be closely monitored. In the relapsed multiple myeloma study of VELCADE vs. dexamethasone, the incidence of any treatment-emergent cardiac disorder was 15% and 13% in the VELCADE and dexamethasone groups, respectively. The incidence of heart failure events (acute pulmonary edema, cardiac failure, congestive cardiac failure, cardiogenic shock, pulmonary edema) was similar in the VELCADE and dexamethasone groups, 5% and 4%, respectively. There have been isolated cases of QT-interval prolongation in clinical studies; causality has not been established.

5.4 Pulmonary Disorders

There have been reports of acute diffuse infiltrative pulmonary disease of unknown etiology such as pneumonitis, interstitial pneumonia, lung infiltration and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients receiving VELCADE. Some of these events have been fatal.

In a clinical trial, the first two patients given high-dose cytarabine (2g/m² per day) by continuous infusion with daunorubicin and VELCADE for relapsed acute myelogenous leukemia died of ARDS early in the course of therapy.

There have been reports of pulmonary hypertension associated with VELCADE administration in the absence of left heart failure or significant pulmonary disease.

In the event of new or worsening cardiopulmonary symptoms, a prompt comprehensive diagnostic evaluation should be conducted.

5.5 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)

There have been reports of RPLS in patients receiving VELCADE. RPLS is a rare, reversible, neurological disorder which can present with seizure, hypertension, headache, lethargy, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances. Brain imaging, preferably MRI (Magnetic Resonance Imaging), is used to confirm the diagnosis. In patients developing RPLS, discontinue VELCADE. The safety of reinitiating VELCADE therapy in patients previously experiencing RPLS is not known.

5.6 Gastrointestinal Adverse Events

VELCADE treatment can cause nausea, diarrhea, constipation, and vomiting [see *Adverse Reactions* (6)] sometimes requiring use of antiemetic and antidiarrheal medications. Ileus can occur. Fluid and electrolyte replacement should be administered to prevent dehydration.

5.7 Thrombocytopenia/Neutropenia

VELCADE is associated with thrombocytopenia and neutropenia that follow a cyclical pattern with nadirs occurring following the last dose of each cycle and typically recovering prior to initiation of the subsequent cycle. The cyclical pattern of platelet and neutrophil decreases and recovery remained consistent over the 8 cycles of twice weekly dosing, and there was no evidence of cumulative thrombocytopenia or neutropenia. The mean platelet count nadir measured was approximately 40% of baseline. The severity of thrombocytopenia related to pretreatment platelet count is shown in Table 6. In the relapsed multiple myeloma study of VELCADE vs. dexamethasone, the incidence of significant bleeding events (\geq Grade 3) was similar on both the

VELCADE (4%) and dexamethasone (5%) arms. Platelet count should be monitored prior to each dose of VELCADE. Patients experiencing thrombocytopenia may require change in the dose and schedule of VELCADE [see Table 2 and Dosage and Administration (2.4)]. There have been reports of gastrointestinal and intracerebral hemorrhage in association with VELCADE. Transfusions may be considered. The incidence of febrile neutropenia was < 1%.

Table 6: Severity of Thrombocytopenia Related to Pretreatment Platelet Count in the Relapsed Multiple Myeloma Study of VELCADE vs. Dexamethasone

Pretreatment Platelet Count*	Number of Patients (N=331)**	Number (%) of Patients with Platelet Count < 10,000/ μ L	Number (%) of Patients with Platelet Count 10,000-25,000/ μ L
$\geq 75,000/\mu\text{L}$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50,000/\mu\text{L}$ - < 75,000/ μL	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10,000/\mu\text{L}$ - < 50,000/ μL	7	1 (14%)	5 (71%)

* A baseline platelet count of 50,000/ μ L was required for study eligibility

** Data were missing at baseline for 1 patient

5.8 Tumor Lysis Syndrome

Because VELCADE is a cytotoxic agent and can rapidly kill malignant cells, the complications of tumor lysis syndrome may occur. Patients at risk of tumor lysis syndrome are those with high tumor burden prior to treatment. These patients should be monitored closely and appropriate precautions taken.

5.9 Hepatic Events

Cases of acute liver failure have been reported in patients receiving multiple concomitant medications and with serious underlying medical conditions. Other reported hepatic events include increases in liver enzymes, hyperbilirubinemia, and hepatitis. Such changes may be reversible upon discontinuation of VELCADE. There is limited re-challenge information in these patients.

5.10 Hepatic Impairment

Bortezomib is metabolized by liver enzymes. Bortezomib exposure is increased in patients with moderate or severe hepatic impairment; these patients should be treated with VELCADE at reduced starting doses and closely monitored for toxicities. [see Dosage and Administration (2.6), Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]

5.11 Use in Pregnancy

Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant while being treated with VELCADE. Bortezomib administered to rabbits during organogenesis at a dose approximately 0.5 times the clinical dose of 1.3 mg/m² based on body surface area caused post-implantation loss and a decreased number of live fetuses. [see Use in Specific Populations (8.1)]

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also discussed in other sections of the labeling:

- Peripheral Neuropathy [see Warnings and Precautions (5.1); Dosage and Administration (2.5)(Table 3)]
- Hypotension [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Cardiac Disorders [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Pulmonary Disorders [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) [see Warnings and Precautions (5.5)]

- Gastrointestinal Adverse Events [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Thrombocytopenia/Neutropenia [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Tumor Lysis Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Hepatic Events [see *Warnings and Precautions* (5.9)]

6.1 Clinical Trials Safety Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Summary of Clinical Trial in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma:

Table 7 describes safety data from 340 patients with previously untreated multiple myeloma who received VELCADE (1.3 mg/m²) administered intravenously in combination with melphalan (9 mg/m²) and prednisone (60 mg/m²) in a prospective randomized study.

The safety profile of VELCADE in combination with melphalan/prednisone is consistent with the known safety profiles of both VELCADE and melphalan/prednisone.

Table 7: Most Commonly Reported Adverse Events (≥ 10% in VELCADE, Melphalan and Prednisone arm) with Grades 3 and ≥ 4 Intensity in the Previously Untreated Multiple Myeloma Study

MedDRA System Organ Class Preferred Term	VELCADE, Melphalan and Prednisone (N=340)			Melphalan and Prednisone (N=337)		
	Total n (%)	Toxicity Grade, n (%)		Total n (%)	Toxicity Grade, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
Blood and Lymphatic System Disorders						
Thrombocytopenia	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropenia	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anemia	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leukopenia	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Lymphopenia	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
Gastrointestinal Disorders						
Nausea	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrhea	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipation	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vomiting	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Abdominal Pain	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Abdominal Pain Upper	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dyspepsia	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
Nervous System Disorders						
Peripheral Neuropathy	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Dizziness	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Headache	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Paresthesia	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0

**General Disorders and
Administration Site Conditions**

Pyrexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatigue	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Asthenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Edema Peripheral	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0

Infections and Infestations

Pneumonia	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Herpes Zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronchitis	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Nasopharyngitis	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0

**Musculoskeletal and Connective
Tissue Disorders**

Back Pain	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Pain In Extremity	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Bone Pain	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Arthralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)

**Metabolism and Nutrition
Disorders**

Anorexia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Hypokalemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)

**Skin and Subcutaneous Tissue
Disorders**

Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Pruritus	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0

**Respiratory, Thoracic and
Mediastinal Disorders**

Cough	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Dyspnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)

Psychiatric Disorders

Insomnia	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
----------	----------	---------	---	----------	---	---

Vascular Disorders

Hypertension	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hypotension	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

Relapsed Multiple Myeloma Randomized Study of VELCADE vs. Dexamethasone

The safety data described below and in Table 8 reflect exposure to either VELCADE (n=331) or dexamethasone (n=332) in a study of patients with relapsed multiple myeloma. VELCADE was administered intravenously at doses of 1.3 mg/m² twice weekly for 2 out of 3 weeks (21 day cycle). After eight 21-day cycles patients continued therapy for three 35-day cycles on a weekly schedule. Duration of treatment was up to 11 cycles (9 months) with a median duration of 6 cycles (4.1 months). For inclusion in the trial, patients must have had measurable disease and 1 to 3 prior therapies. There was no upper age limit for entry. Creatinine clearance could be as low as 20 mL/min and bilirubin levels as high as 1.5 times the upper limit of normal. The overall frequency of adverse events was similar in men and women, and in patients < 65 and ≥ 65 years of age. Most patients were Caucasian. [see *Clinical Studies (14.1)*]

Among the 331 VELCADE-treated patients, the most commonly reported events overall were asthenic conditions (61%), diarrhea and nausea (each 57%), constipation (42%), peripheral neuropathy NEC (36%), vomiting, pyrexia, thrombocytopenia, and psychiatric disorders (each 35%), anorexia and appetite decreased (34%), paresthesia and dysesthesia (27%), anemia and headache (each 26%), and cough (21%). The most commonly reported adverse events reported among the 332 patients in the dexamethasone group were psychiatric disorders (49%), asthenic conditions (45%), insomnia (27%), anemia (22%), and diarrhea and lower respiratory/lung infections (each 21%). Fourteen percent (14%) of patients in the VELCADE treated arm experienced a Grade 4 adverse event; the most common toxicities were thrombocytopenia (4%), neutropenia (2%) and hypercalcemia (2%). Sixteen percent (16%) of dexamethasone treated patients experienced a Grade 4 adverse event; the most common toxicity was hyperglycemia (2%).

Serious Adverse Events (SAEs) and Events Leading to Treatment Discontinuation in the Relapsed Multiple Myeloma Study of VELCADE vs. Dexamethasone

Serious adverse events are defined as any event, regardless of causality, that results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongs a current hospitalization, results in a significant disability, or is deemed to be an important medical event. A total of 144 (44%) patients from the VELCADE treatment arm experienced an SAE during the study, as did 144 (43%) dexamethasone-treated patients. The most commonly reported SAEs in the VELCADE treatment arm were pyrexia (6%), diarrhea (5%), dyspnea and pneumonia (4%), and vomiting (3%). In the dexamethasone treatment group, the most commonly reported SAEs were pneumonia (7%), pyrexia (4%), and hyperglycemia (3%).

A total of 145 patients, including 84 (25%) of 331 patients in the VELCADE treatment group and 61 (18%) of 332 patients in the dexamethasone treatment group were discontinued from treatment due to adverse events assessed as drug-related by the investigators. Among the 331 VELCADE treated patients, the most commonly reported drug-related event leading to discontinuation was peripheral neuropathy (8%). Among the 332 patients in the dexamethasone group, the most commonly reported drug-related events leading to treatment discontinuation were psychotic disorder and hyperglycemia (2% each).

Four deaths were considered to be VELCADE related in this relapsed multiple myeloma study: 1 case each of cardiogenic shock, respiratory insufficiency, congestive heart failure and cardiac arrest. Four deaths were considered dexamethasone-related: 2 cases of sepsis, 1 case of bacterial meningitis, and 1 case of sudden death at home.

Most Commonly Reported Adverse Events in the Relapsed Multiple Myeloma Study of VELCADE vs. Dexamethasone

The most common adverse events from the relapsed multiple myeloma study are shown in Table 8. All adverse events with incidence $\geq 10\%$ in the VELCADE arm are included.

Table 8: Most Commonly Reported Adverse Events ($\geq 10\%$ in VELCADE arm), with Grades 3 and 4 Intensity in the Relapsed Multiple Myeloma Study of VELCADE vs. Dexamethasone (N=663)

Adverse Event	Treatment Group					
	VELCADE (n=331) [n (%)]			Dexamethasone (n=332) [n (%)]		
	All Events	Grade 3 Events	Grade 4 Events	All Events	Grade 3 Events	Grade 4 Events
Adverse Event	331 (100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
Asthenic conditions	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrhea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Nausea	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipation	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Peripheral neuropathy	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
Vomiting	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Pyrexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Psychiatric disorders	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	26 (8)	3 (<1)
Anorexia and appetite decreased	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Paresthesia and dysesthesia	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Headache	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Cough	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Dyspnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnia	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Abdominal pain	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Bone pain	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
Lower respiratory/ lung infections	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	24 (7)	1 (<1)
Pain in limb	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
Back pain	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Arthralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Dizziness (excl. vertigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasopharyngitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
Herpes zoster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Muscle cramps	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Myalgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
Rigors	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema lower limb	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

Safety Experience from the Phase 2 Open-Label Extension Study in Relapsed Multiple Myeloma

In the phase 2 extension study of 63 patients, no new cumulative or new long-term toxicities were observed with prolonged VELCADE treatment. These patients were treated for a total of 5.3 to 23 months, including time on VELCADE in the prior VELCADE study. [see *Clinical Studies* (14)]

Safety Experience from the Phase 3 Open-Label Study of VELCADE Subcutaneous vs. Intravenous in Relapsed Multiple Myeloma

The safety and efficacy of VELCADE administered subcutaneously were evaluated in one Phase 3 study at the recommended dose of 1.3 mg/m². This was a randomized, comparative study of VELCADE subcutaneous vs. intravenous in 222 patients with relapsed multiple myeloma. The safety data described below and in Table 9 reflect exposure to either VELCADE subcutaneous (n=147) or VELCADE intravenous (n=74) [see *Clinical Studies* (14.1)]

Table 9: Most Commonly Reported Adverse Events ($\geq 10\%$), with Grade 3 and ≥ 4 Intensity in the Relapsed Multiple Myeloma Study (N=221) of VELCADE Subcutaneous vs. Intravenous

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total n (%)	Subcutaneous (N=147) ^a Toxicity Grade, n (%)		Total n (%)	Intravenous (N=74) ^a Toxicity Grade, n (%)	
		3	≥ 4		3	≥ 4
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	53 (36)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
Leukopenia	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	42 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Thrombocytopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
Gastrointestinal disorders						
Abdominal pain	5 (3)	1 (1)	0	8 (11)	0	0
Abdominal pain upper	3 (2)	0	0	8 (11)	0	0
Constipation	21 (14)	1 (1)	0	11 (15)	1 (1)	0
Diarrhea	35 (24)	2 (1)	1 (1)	27 (36)	3 (4)	1 (1)
Nausea	27 (18)	0	0	14 (19)	0	0
Vomiting	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)
General disorders and administration site conditions						
Asthenia	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
Fatigue	17 (12)	3 (2)	0	15 (20)	3 (4)	0
Pyrexia	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0
Infections and infestations						
Herpes zoster	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
Investigations						
Weight decreased	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain	21 (14)	1 (1)	0	8 (11)	1 (1)	1 (1)
Pain in extremity	8 (5)	1 (1)	0	8 (11)	2 (3)	0
Nervous system disorders						
Headache	5 (3)	0	0	8 (11)	0	0
Neuralgia	35 (24)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Peripheral neuropathies NEC ^b	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)
Psychiatric disorders						
Insomnia	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Dyspnoea	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
Vascular disorders						
Hypertension	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0

^a Safety population: 147 patients in the subcutaneous treatment and 74 patients in the intravenous treatment who received at least 1 dose of study medication

^b Represents MedDRA high level term

In general, safety data were similar for the subcutaneous and intravenous treatment groups. Differences were observed in the rates of some Grade ≥ 3 adverse events. Differences of $\geq 5\%$ were reported in neuralgia (3%

subcutaneous vs. 9% intravenous), peripheral neuropathy (6% subcutaneous vs. 16% intravenous), and thrombocytopenia (14% subcutaneous vs. 19% intravenous).

A local reaction was reported in 6% of patients in the subcutaneous group as an adverse event, mostly redness. Only 2 (1%) patients were reported as having severe reactions, 1 case of pruritus and 1 case of redness. Local reactions led to reduction in injection concentration in one patient and drug discontinuation in one patient. Local reaction events resolved in a median of 6 days.

Dose reductions occurred due to drug related adverse events in 31% of patients in the subcutaneous treatment group compared with 43% of the intravenously treated patients. The most common adverse events leading to a dose reduction included peripheral sensory neuropathy (17% in the subcutaneous treatment group compared with 31% in the intravenous treatment group); and neuralgia (11% in the subcutaneous treatment group compared with 19% in the intravenous treatment group).

Serious Adverse Events (SAEs) and Events Leading to Treatment Discontinuation in the Relapsed Multiple Myeloma Study of VELCADE Subcutaneous vs. Intravenous

The incidence of serious adverse events was similar for the subcutaneous treatment group (36%) and the intravenous treatment group (35%). The most commonly reported SAEs in the subcutaneous treatment arm were pneumonia (6%) and pyrexia (3%). In the intravenous treatment group, the most commonly reported SAEs were pneumonia (7%), diarrhea (4%), peripheral sensory neuropathy (3%) and renal failure (3%).

In the subcutaneous treatment group, 27 patients (18%) discontinued study treatment due to a drug related adverse event compared with 17 patients (23%) in the intravenous treatment group. Among the 147 subcutaneously treated patients, the most commonly reported drug-related event leading to discontinuation was peripheral sensory neuropathy (5%) and neuralgia (5%). Among the 74 patients in the intravenous treatment group, the most commonly reported drug-related events leading to treatment discontinuation were peripheral sensory neuropathy (9%) and neuralgia (9%).

Two patients (1%) in the subcutaneous treatment group and 1 (1%) patient in the intravenous treatment group died due to a drug-related adverse event during treatment. In the subcutaneous group the causes of death were one case of pneumonia and one of sudden death. In the intravenous group the cause of death was coronary artery insufficiency.

Integrated Summary of Safety (Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma)

Safety data from phase 2 and 3 studies of single agent VELCADE 1.3 mg/m²/dose twice weekly for 2 weeks followed by a 10-day rest period in 1163 patients with previously treated multiple myeloma (N=1008) and previously treated mantle cell lymphoma (N=155) were integrated and tabulated. This analysis does not include data from the Phase 3 Open-Label Study of VELCADE subcutaneous vs. intravenous in relapsed multiple myeloma. In the integrated studies, the safety profile of VELCADE was similar in patients with multiple myeloma and mantle cell lymphoma. [see *Clinical Studies* (14)]

In the integrated analysis, the most commonly reported adverse events were asthenic conditions (including fatigue, malaise, and weakness) (64%), nausea (55%), diarrhea (52%), constipation (41%), peripheral neuropathy NEC (including peripheral sensory neuropathy and peripheral neuropathy aggravated) (39%), thrombocytopenia and appetite decreased (including anorexia) (each 36%), pyrexia (34%), vomiting (33%), and anemia (29%). Twenty percent (20%) of patients experienced at least 1 episode of ≥ Grade 4 toxicity, most commonly thrombocytopenia (5%) and neutropenia (3%).

Serious Adverse Events (SAEs) and Events Leading to Treatment Discontinuation in the Integrated Summary of Safety

A total of 50% of patients experienced SAEs during the studies. The most commonly reported SAEs included pneumonia (7%), pyrexia (6%), diarrhea (5%), vomiting (4%), and nausea, dehydration, dyspnea and thrombocytopenia (each 3%).

Adverse events thought by the investigator to be drug-related and leading to discontinuation occurred in 22% of patients. The reasons for discontinuation included peripheral neuropathy (8%), asthenic conditions (3%) and thrombocytopenia and diarrhea (each 2%).

In total, 2% of the patients died and the cause of death was considered by the investigator to be possibly related to study drug: including reports of cardiac arrest, congestive heart failure, respiratory failure, renal failure, pneumonia and sepsis.

Most Commonly Reported Adverse Events in the Integrated Summary of Safety

The most common adverse events are shown in Table 10. All adverse events occurring at $\geq 10\%$ are included. In the absence of a randomized comparator arm, it is often not possible to distinguish between adverse events that are drug-caused and those that reflect the patient's underlying disease. Please see the discussion of specific adverse reactions that follows.

Table 10: Most Commonly Reported ($\geq 10\%$ Overall) Adverse Events in Integrated Analyses of Relapsed Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma Studies using the 1.3 mg/m² Dose (N=1163)

Adverse Events	All Patients (N=1163)		Multiple Myeloma (N=1008)		Mantle Cell Lymphoma (N=155)	
	All Events	\geq Grade 3	All Events	\geq Grade 3	All Events	\geq Grade 3
Asthenic conditions	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
Nausea	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
Diarrhea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipation	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
Peripheral neuropathy	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114 (11)	85 (55)	20 (13)
Thrombocytopenia	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
Appetite decreased	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
Pyrexia	401 (34)	36 (3)	371 (37)	34 (3)	30 (19)	2 (1)
Vomiting	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
Anemia	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
Edema	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
Paresthesia and dysesthesia	254 (22)	16 (1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
Headache	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
Dyspnea	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
Cough	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
Insomnia	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
Rash	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
Arthralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Dizziness (excluding vertigo)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
Pain in limb	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7 (5)	0
Abdominal pain	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
Bone pain	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
Back pain	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
Hypotension	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
Herpes zoster	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
Nasopharyngitis	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
Upper respiratory tract infection	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1 (<1)	24 (15)	1 (<1)
Myalgia	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
Pneumonia	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
Muscle cramps	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
Dehydration	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
Anxiety	118 (10)	6 (<1)	111 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

Description of Selected Adverse Events from the Integrated Phase 2 and 3 Relapsed Multiple Myeloma and Phase 2 Mantle Cell Lymphoma Studies

Gastrointestinal Events

A total of 87% of patients experienced at least one GI disorder. The most common GI disorders included nausea, diarrhea, constipation, vomiting, and appetite decreased. Other GI disorders included dyspepsia and dysgeusia. Grade 3 GI events occurred in 18% of patients; Grade 4 events were 1%. GI events were considered serious in 11% of patients. Five percent (5%) of patients discontinued due to a GI event. Nausea was reported more often in patients with multiple myeloma (57%) compared to patients with mantle cell lymphoma (44%). [see *Warnings and Precautions* (5.6)]

Thrombocytopenia

Across the studies, VELCADE associated thrombocytopenia was characterized by a decrease in platelet count during the dosing period (days 1 to 11) and a return toward baseline during the 10-day rest period during each treatment cycle. Overall, thrombocytopenia was reported in 36% of patients. Thrombocytopenia was Grade 3 in 24%, \geq Grade 4 in 5%, and serious in 3% of patients, and the event resulted in VELCADE discontinuation in 2% of patients [see *Warnings and Precautions* (5.7)]. Thrombocytopenia was reported more often in patients with multiple myeloma (38%) compared to patients with mantle cell lymphoma (21%). The incidence of \geq Grade 3 thrombocytopenia also was higher in patients with multiple myeloma (32%) compared to patients with mantle cell lymphoma (11%). [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

Peripheral Neuropathy

Overall, peripheral neuropathy NEC occurred in 39% of patients. Peripheral neuropathy was Grade 3 for 11% of patients and Grade 4 for $< 1\%$ of patients. Eight percent (8%) of patients discontinued VELCADE due to peripheral neuropathy. The incidence of peripheral neuropathy was higher among patients with mantle cell lymphoma (55%) compared to patients with multiple myeloma (37%).

In the relapsed multiple myeloma study, among the 87 patients who experienced \geq Grade 2 peripheral neuropathy, 51% had improved or resolved with a median of 3.5 months from first onset.

Among the patients with peripheral neuropathy in the phase 2 multiple myeloma studies that was Grade 2 and led to discontinuation or was \geq Grade 3, 73% (24 of 33) reported improvement or resolution following VELCADE dose adjustment, with a median time to improvement of one Grade or more from the last dose of VELCADE of 33 days. [see *Warnings and Precautions* (5.1)]

Hypotension

The incidence of hypotension (postural hypotension, orthostatic hypotension and hypotension NOS) was 13% in patients treated with VELCADE. Hypotension was Grade 1 or 2 in the majority of patients and Grade 3 in 3% and \geq Grade 4 in $< 1\%$. Three percent (3%) of patients had hypotension reported as an SAE, and 1% discontinued due to hypotension. The incidence of hypotension was similar in patients with multiple myeloma (12%) and those with mantle cell lymphoma (15%). In addition, 2% of patients experienced hypotension and had a syncopal event. Doses of antihypertensive medications may need to be adjusted in patients receiving VELCADE. [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

Neutropenia

Neutrophil counts decreased during the VELCADE dosing period (days 1 to 11) and returned toward baseline during the 10-day rest period during each treatment cycle. Overall, neutropenia occurred in 17% of patients and was Grade 3 in 9% of patients and \geq Grade 4 in 3%. Neutropenia was reported as a serious event in $< 1\%$ of patients and $< 1\%$ of patients discontinued due to neutropenia. The incidence of neutropenia was higher in patients with multiple myeloma (18%) compared to patients with mantle cell lymphoma (6%). The incidence of \geq Grade 3 neutropenia also was higher in patients with multiple myeloma (14%) compared to patients with mantle cell lymphoma (4%). [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

Asthenic conditions (Fatigue, Malaise, Weakness)

Asthenic conditions were reported in 64% of patients. Asthenia was Grade 3 for 16% and \geq Grade 4 in $< 1\%$ of patients. Four percent (4%) of patients discontinued treatment due to asthenia. Asthenic conditions were reported in 62% of patients with multiple myeloma and 72% of patients with mantle cell lymphoma.

Pyrexia

Pyrexia ($> 38^{\circ}\text{C}$) was reported as an adverse event for 34% of patients. The event was Grade 3 in 3% and \geq Grade 4 in $< 1\%$. Pyrexia was reported as a serious adverse event in 6% of patients and led to VELCADE discontinuation in $< 1\%$ of patients. The incidence of pyrexia was higher among patients with multiple myeloma (37%) compared to patients with mantle cell lymphoma (19%). The incidence of \geq Grade 3 pyrexia was 3% in patients with multiple myeloma and 1% in patients with mantle cell lymphoma.

Herpes Virus Infection

Physicians should consider using antiviral prophylaxis in subjects being treated with VELCADE. In the randomized studies in previously untreated and relapsed multiple myeloma, herpes zoster reactivation was more common in subjects treated with VELCADE (13%) than in the control groups (4-5%). Herpes simplex was seen in 2-8% in subjects treated with VELCADE and 1-5% in the control groups. In the previously untreated multiple myeloma study, herpes zoster virus reactivation in the VELCADE, melphalan and prednisone arm was less common in subjects receiving prophylactic antiviral therapy (3%) than in subjects who did not receive prophylactic antiviral therapy (17%). In the postmarketing experience, rare cases of herpes meningoencephalitis and ophthalmic herpes have been reported.

Additional Adverse Events from Clinical Studies

The following clinically important SAEs that are not described above have been reported in clinical trials in patients treated with VELCADE administered as monotherapy or in combination with other chemotherapeutics. These studies were conducted in patients with hematological malignancies and in solid tumors.

Blood and lymphatic system disorders: Disseminated intravascular coagulation, lymphopenia, leukopenia

Cardiac disorders: Angina pectoris, atrial fibrillation aggravated, atrial flutter, bradycardia, sinus arrest, cardiac amyloidosis, complete atrioventricular block, myocardial ischemia, myocardial infarction, pericarditis, pericardial effusion, *Torsades de pointes*, ventricular tachycardia

Ear and labyrinth disorders: Hearing impaired, vertigo

Eye disorders: Diplopia and blurred vision, conjunctival infection, irritation

Gastrointestinal disorders: Ascites, dysphagia, fecal impaction, gastroenteritis, gastritis hemorrhagic, hematemesis, hemorrhagic duodenitis, ileus paralytic, large intestinal obstruction, paralytic intestinal obstruction, peritonitis, small intestinal obstruction, large intestinal perforation, stomatitis, melena, pancreatitis acute, oral mucosal petechiae, gastroesophageal reflux

General disorders and administration site conditions: Injection site erythema, neuralgia, injection site pain, irritation, phlebitis

Hepatobiliary disorders: Cholestasis, hepatic hemorrhage, hyperbilirubinemia, portal vein thrombosis, hepatitis, liver failure

Immune system disorders: Anaphylactic reaction, drug hypersensitivity, immune complex mediated hypersensitivity, angioedema, laryngeal edema

Infections and infestations: Aspergillosis, bacteremia, urinary tract infection, herpes viral infection, listeriosis, septic shock, toxoplasmosis, oral candidiasis, sinusitis, catheter related infection

Injury, poisoning and procedural complications: Catheter related complication, skeletal fracture, subdural hematoma

Metabolism and nutrition disorders: Hypocalcemia, hyperuricemia, hypokalemia, hyperkalemia, hyponatremia, hypernatremia

Nervous system disorders: Ataxia, coma, dysarthria, dysautonomia, encephalopathy, cranial palsy, grand mal convulsion, hemorrhagic stroke, motor dysfunction, spinal cord compression, paralysis, postherpetic neuralgia, transient ischemic attack

Psychiatric disorders: Agitation, confusion, mental status change, psychotic disorder, suicidal ideation

Renal and urinary disorders: Calculus renal, bilateral hydronephrosis, bladder spasm, hematuria, hemorrhagic cystitis, urinary incontinence, urinary retention, renal failure (acute and chronic), glomerular nephritis proliferative

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Acute respiratory distress syndrome, aspiration pneumonia, atelectasis, chronic obstructive airways disease exacerbated, dysphagia, dyspnea, dyspnea exertional, epistaxis, hemoptysis, hypoxia, lung infiltration, pleural effusion, pneumonitis, respiratory distress, pulmonary hypertension

Skin and subcutaneous tissue disorders: Urticaria, face edema, rash (which may be pruritic), leukocytoclastic vasculitis

Vascular disorders: Cerebrovascular accident, cerebral hemorrhage, deep venous thrombosis, peripheral embolism, pulmonary embolism, pulmonary hypertension

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse drug reactions have been identified from the worldwide postmarketing experience with VELCADE. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: atrioventricular block complete, cardiac tamponade, ischemic colitis, encephalopathy, dysautonomia, deafness bilateral, disseminated intravascular coagulation, hepatitis, acute pancreatitis, acute diffuse infiltrative pulmonary disease, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome), herpes meningoencephalitis, optic neuropathy, blindness and ophthalmic herpes.

7 DRUG INTERACTIONS

Bortezomib is a substrate of cytochrome P450 enzyme 3A4, 2C19 and 1A2.

7.1 CYP3A4 inhibitors: Co-administration of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, increased the exposure of bortezomib by 35% in 12 patients. Therefore, patients should be closely monitored when given bortezomib in combination with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, ritonavir).

7.2 CYP2C19 inhibitors: Co-administration of omeprazole, a strong inhibitor of CYP2C19, had no effect on the exposure of bortezomib in 17 patients.

7.3 CYP3A4 inducers: Co-administration of rifampin, a strong CYP3A4 inducer, is expected to decrease the exposure of bortezomib by at least 45%. Because the drug interaction study (n=6) was not designed to exert the maximum effect of rifampin on bortezomib PK, decreases greater than 45% may occur.

Efficacy may be reduced when VELCADE is used in combination with strong CYP3A4 inducers; therefore, concomitant use of strong CYP3A4 inducers is not recommended in patients receiving VELCADE.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) may decrease bortezomib exposure unpredictably and should be avoided.

7.4 Dexamethasone: Co-administration of dexamethasone, a weak CYP3A4 inducer, had no effect on the exposure of bortezomib in 7 patients.

7.5 Melphalan-Prednisone: Co-administration of melphalan-prednisone increased the exposure of bortezomib by 17% in 21 patients. However, this increase is unlikely to be clinically relevant.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [*see Warnings and Precautions (5.11)*]

Bortezomib was not teratogenic in nonclinical developmental toxicity studies in rats and rabbits at the highest dose tested (0.075 mg/kg; 0.5 mg/m² in the rat and 0.05 mg/kg; 0.6 mg/m² in the rabbit) when administered during organogenesis. These dosages are approximately half the clinical dose of 1.3 mg/m² based on body surface area.

Pregnant rabbits given bortezomib during organogenesis at a dose of 0.05mg/kg (0.6 mg/m²) experienced significant post-implantation loss and decreased number of live fetuses. Live fetuses from these litters also showed significant decreases in fetal weight. The dose is approximately 0.5 times the clinical dose of 1.3 mg/m² based on body surface area.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If VELCADE is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether bortezomib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from VELCADE, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VELCADE in children have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 669 patients enrolled in the relapsed multiple myeloma study, 245 (37%) were 65 years of age or older: 125 (38%) on the VELCADE arm and 120 (36%) on the dexamethasone arm. Median time to progression and median duration of response for patients ≥ 65 were longer on VELCADE compared to dexamethasone [5.5 mo versus 4.3 mo, and 8.0 mo versus 4.9 mo, respectively]. On the VELCADE arm, 40% (n=46) of evaluable patients aged ≥ 65 experienced response (CR+PR) versus 18% (n=21) on the dexamethasone arm. The incidence of Grade 3 and 4 events was 64%, 78% and 75% for VELCADE patients ≤ 50 , 51-64 and ≥ 65 years old, respectively. [*see Adverse Reactions (6.1); Clinical Studies (14)*]

No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients \geq age 65 and younger patients receiving VELCADE; but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of VELCADE are not influenced by the degree of renal impairment. Therefore, dosing adjustments of VELCADE are not necessary for patients with renal insufficiency. Since dialysis may reduce VELCADE concentrations, VELCADE should be administered after the dialysis procedure. For information concerning dosing of melphalan in patients with renal impairment see manufacturer's prescribing information. [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]

8.7 Patients with Hepatic Impairment

The exposure of bortezomib is increased in patients with moderate and severe hepatic impairment. Starting dose should be reduced in those patients. [*see Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.10), and Pharmacokinetics (12.3)*]

8.8 Patients with Diabetes

During clinical trials, hypoglycemia and hyperglycemia were reported in diabetic patients receiving oral hypoglycemics. Patients on oral antidiabetic agents receiving VELCADE treatment may require close monitoring of their blood glucose levels and adjustment of the dose of their antidiabetic medication.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific antidote for VELCADE overdose [see *Warnings and Precautions (5) and Dosage and Administration (2)*]. In humans, fatal outcomes following the administration of more than twice the recommended therapeutic dose have been reported, which were associated with the acute onset of symptomatic hypotension (5.2) and thrombocytopenia (5.7). In the event of an overdose, the patient's vital signs should be monitored and appropriate supportive care given.

Studies in monkeys and dogs showed that intravenous bortezomib doses as low as 2 times the recommended clinical dose on a mg/m^2 basis were associated with increases in heart rate, decreases in contractility, hypotension, and death. In dog studies, a slight increase in the corrected QT interval was observed at doses resulting in death. In monkeys, doses of $3.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ and greater (approximately twice the recommended clinical dose) resulted in hypotension starting at 1 hour post-administration, with progression to death in 12 to 14 hours following drug administration.

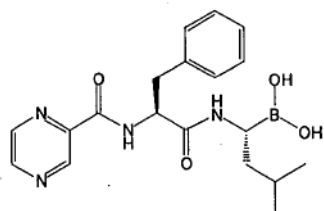
11 DESCRIPTION

VELCADE® (bortezomib) for Injection is an antineoplastic agent available for intravenous injection or subcutaneous use. Each single use vial contains 3.5 mg of bortezomib as a sterile lyophilized powder. Inactive ingredient: 35 mg mannitol, USP.

Bortezomib is a modified dipeptidyl boronic acid. The product is provided as a mannitol boronic ester which, in reconstituted form, consists of the mannitol ester in equilibrium with its hydrolysis product, the monomeric boronic acid. The drug substance exists in its cyclic anhydride form as a trimeric boroxine.

The chemical name for bortezomib, the monomeric boronic acid, is [(1R)-3-methyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinylcarbonyl) amino]propyl]amino]butyl] boronic acid.

Bortezomib has the following chemical structure:



The molecular weight is 384.24. The molecular formula is $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BN}_4\text{O}_4$. The solubility of bortezomib, as the monomeric boronic acid, in water is 3.3 to 3.8 mg/mL in a pH range of 2 to 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bortezomib is a reversible inhibitor of the chymotrypsin-like activity of the 26S proteasome in mammalian cells. The 26S proteasome is a large protein complex that degrades ubiquitinated proteins. The ubiquitin-proteasome pathway plays an essential role in regulating the intracellular concentration of specific proteins, thereby maintaining homeostasis within cells. Inhibition of the 26S proteasome prevents this targeted proteolysis, which can affect multiple signaling cascades within the cell. This disruption of normal homeostatic mechanisms can lead to cell death. Experiments have demonstrated that bortezomib is cytotoxic to a variety of cancer cell types *in vitro*. Bortezomib causes a delay in tumor growth *in vivo* in nonclinical tumor models, including multiple myeloma.

12.2 Pharmacodynamics

Following twice weekly administration of 1 mg/m² and 1.3 mg/m² bortezomib doses (n=12 per each dose level), the maximum inhibition of 20S proteasome activity (relative to baseline) in whole blood was observed 5 minutes after drug administration. Comparable maximum inhibition of 20S proteasome activity was observed between 1 and 1.3 mg/m² doses. Maximal inhibition ranged from 70% to 84% and from 73% to 83% for the 1 mg/m² and 1.3 mg/m² dose regimens, respectively.

12.3 Pharmacokinetics

Following intravenous administration of 1 mg/m² and 1.3 mg/m² doses to 24 patients with multiple myeloma (n=12, per each dose level), the mean maximum plasma concentrations of bortezomib (C_{max}) after the first dose (Day 1) were 57 and 112 ng/mL, respectively. In subsequent doses, when administered twice weekly, the mean maximum observed plasma concentrations ranged from 67 to 106 ng/mL for the 1 mg/m² dose and 89 to 120 ng/mL for the 1.3 mg/m² dose. The mean elimination half-life of bortezomib upon multiple dosing ranged from 40 to 193 hours after the 1 mg/m² dose and 76 to 108 hours after the 1.3 mg/m² dose. The mean total body clearances was 102 and 112 L/h following the first dose for doses of 1 mg/m² and 1.3 mg/m², respectively, and ranged from 15 to 32 L/h following subsequent doses for doses of 1 and 1.3 mg/m², respectively.

Following an intravenous bolus or subcutaneous injection of a 1.3 mg/m² dose to patients (n = 14 for intravenous, n = 17 for subcutaneous) with multiple myeloma, the total systemic exposure after repeat dose administration (AUC_{last}) was equivalent for subcutaneous and intravenous administration. The C_{max} after subcutaneous administration (20.4 ng/mL) was lower than intravenous (223 ng/mL). The AUC_{last} geometric mean ratio was 0.99 and 90% confidence intervals were 80.18% - 122.80%.

Distribution: The mean distribution volume of bortezomib ranged from approximately 498 to 1884 L/m² following single- or repeat-dose administration of 1 mg/m² or 1.3 mg/m² to patients with multiple myeloma. This suggests bortezomib distributes widely to peripheral tissues. The binding of bortezomib to human plasma proteins averaged 83% over the concentration range of 100 to 1000 ng/mL.

Metabolism: *In vitro* studies with human liver microsomes and human cDNA-expressed cytochrome P450 isozymes indicate that bortezomib is primarily oxidatively metabolized via cytochrome P450 enzymes 3A4, 2C19, and 1A2. Bortezomib metabolism by CYP 2D6 and 2C9 enzymes is minor. The major metabolic pathway is deboronation to form 2 deboronated metabolites that subsequently undergo hydroxylation to several metabolites. Deboronated bortezomib metabolites are inactive as 26S proteasome inhibitors. Pooled plasma data from 8 patients at 10 min and 30 min after dosing indicate that the plasma levels of metabolites are low compared to the parent drug.

Elimination: The pathways of elimination of bortezomib have not been characterized in humans.

Age: Analyses of data after the first dose of Cycle 1 (Day 1) in 39 multiple myeloma patients who had received intravenous doses of 1 mg/m² and 1.3 mg/m² showed that both dose-normalized AUC and C_{max} tend to be less in younger patients. Patients < 65 years of age (n=26) had about 25% lower mean dose-normalized AUC and C_{max} than those ≥ 65 years of age (n=13).

Gender: Mean dose-normalized AUC and C_{max} values were comparable between male (n=22) and female (n=17) patients after the first dose of Cycle 1 for the 1 and 1.3 mg/m² doses.

Race: The effect of race on exposure to bortezomib could not be assessed as most of the patients were Caucasian.

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment (see Table 4 for definition of hepatic impairment) on the pharmacokinetics of bortezomib was assessed in 51 cancer patients at bortezomib doses ranging from 0.5 to 1.3 mg/m². When compared to patients with normal hepatic function, mild hepatic impairment did not alter dose-normalized bortezomib AUC. However, the dose-normalized mean AUC values were increased by

approximately 60% in patients with moderate or severe hepatic impairment. A lower starting dose is recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment, and those patients should be monitored closely. [see *Dosage and Administration* (2.6), *Warnings and Precautions* (5.10) and *Use in Specific Populations* (8.7)]

Renal Impairment: A pharmacokinetic study was conducted in patients with various degrees of renal impairment who were classified according to their creatinine clearance values (CrCl) into the following groups: Normal (CrCl ≥ 60 mL/min/1.73 m², N=12), Mild (CrCl=40-59 mL/min/1.73 m², N=10), Moderate (CrCl=20-39 mL/min/1.73 m², N=9), and Severe (CrCl < 20 mL/min/1.73 m², N=3). A group of dialysis patients who were dosed after dialysis was also included in the study (N=8). Patients were administered intravenous doses of 0.7 to 1.3 mg/m² of bortezomib twice weekly. Exposure of bortezomib (dose-normalized AUC and C_{max}) was comparable among all the groups. [see *Use in Specific Populations* (8.6)]

Pediatric: There are no pharmacokinetic data in pediatric patients.

Cytochrome P450: Bortezomib is a poor inhibitor of human liver microsome cytochrome P450 1A2, 2C9, 2D6, and 3A4, with IC₅₀ values of > 30 μ M (> 11.5 μ g/mL). Bortezomib may inhibit 2C19 activity (IC₅₀ = 18 μ M, 6.9 μ g/mL) and increase exposure to drugs that are substrates for this enzyme. Bortezomib did not induce the activities of cytochrome P450 3A4 and 1A2 in primary cultured human hepatocytes.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with bortezomib.

Bortezomib showed clastogenic activity (structural chromosomal aberrations) in the in vitro chromosomal aberration assay using Chinese hamster ovary cells. Bortezomib was not genotoxic when tested in the in vitro mutagenicity assay (Ames test) and in vivo micronucleus assay in mice.

Fertility studies with bortezomib were not performed but evaluation of reproductive tissues has been performed in the general toxicity studies. In the 6-month rat toxicity study, degenerative effects in the ovary were observed at doses ≥ 0.3 mg/m² (one-fourth of the recommended clinical dose), and degenerative changes in the testes occurred at 1.2 mg/m². VELCADE could have a potential effect on either male or female fertility.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Cardiovascular Toxicity: Studies in monkeys showed that administration of dosages approximately twice the recommended clinical dose resulted in heart rate elevations, followed by profound progressive hypotension, bradycardia, and death 12 to 14 hours post dose. Doses ≥ 1.2 mg/m² induced dose-proportional changes in cardiac parameters. Bortezomib has been shown to distribute to most tissues in the body, including the myocardium. In a repeated dosing toxicity study in the monkey, myocardial hemorrhage, inflammation, and necrosis were also observed.

Chronic Administration: In animal studies at a dose and schedule similar to that recommended for patients (twice weekly dosing for 2 weeks followed by 1-week rest), toxicities observed included severe anemia and thrombocytopenia, and gastrointestinal, neurological and lymphoid system toxicities. Neurotoxic effects of bortezomib in animal studies included axonal swelling and degeneration in peripheral nerves, dorsal spinal roots, and tracts of the spinal cord. Additionally, multifocal hemorrhage and necrosis in the brain, eye, and heart were observed.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Multiple Myeloma

Randomized, Open-Label Clinical Study in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma:

A prospective, international, randomized (1:1), open-label clinical study of 682 patients was conducted to determine whether VELCADE administered intravenously (1.3 mg/m²) in combination with melphalan

(9 mg/m²) and prednisone (60 mg/m²) resulted in improvement in time to progression (TTP) when compared to melphalan (9 mg/m²) and prednisone (60 mg/m²) in patients with previously untreated multiple myeloma. Treatment was administered for a maximum of 9 cycles (approximately 54 weeks) and was discontinued early for disease progression or unacceptable toxicity. Antiviral prophylaxis was recommended for patients on the VELCADE study arm.

The median age of the patients in the study was 71 years (48;91), 50% were male, 88% were Caucasian and the median Karnofsky performance status score for the patients was 80 (60;100). Patients had IgG/IgA/Light chain myeloma in 63%/25%/8% instances, a median hemoglobin of 105 g/L (64;165), and a median platelet count of 221,500 /microliter (33,000;587,000).

Efficacy results for the trial are presented in Table 11. At a pre-specified interim analysis (with median follow-up of 16.3 months), the combination of VELCADE, melphalan and prednisone therapy resulted in significantly superior results for time to progression, progression-free survival, overall survival and response rate. Further enrollment was halted, and patients receiving melphalan and prednisone were offered VELCADE in addition. A later, pre-specified analysis of overall survival (with median follow-up of 36.7 months with a hazard ratio of 0.65, 95% CI: 0.51, 0.84) resulted in a statistically significant survival benefit for the VELCADE, melphalan and prednisone treatment arm despite subsequent therapies including VELCADE based regimens. In an updated analysis of overall survival based on 387 deaths (median follow-up 60.1 months), the median overall survival for the VELCADE, melphalan and prednisone treatment arm was 56.4 months and for the melphalan and prednisone treatment arm was 43.1 months, with a hazard ratio of 0.695 (95% CI: 0.57, 0.85).

Table 11: Summary of Efficacy Analyses in the Previously Untreated Multiple Myeloma Study

Efficacy Endpoint	VELCADE, Melphalan and Prednisone n=344	Melphalan and Prednisone n=338
Time to Progression		
Events n (%)	101 (29)	152 (45)
Median ^a (months)	20.7	15.0
(95% CI)	(17.6, 24.7)	(14.1, 17.9)
Hazard ratio ^b	0.54	
(95% CI)	(0.42, 0.70)	
p-value ^c	0.000002	
Progression-free Survival		
Events n (%)	135 (39)	190 (56)
Median ^a (months)	18.3	14.0
(95% CI)	(16.6, 21.7)	(11.1, 15.0)
Hazard ratio ^b	0.61	
(95% CI)	(0.49, 0.76)	
p-value ^c	0.00001	
Response Rate		
CR ^d n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^d n (%)	136 (40)	103 (30)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^d n (%)	238 (69)	115 (34)
p-value ^e	<10 ⁻¹⁰	
Overall Survival at median follow up of 36.7 months		
Events (deaths) n (%)	109 (32)	148 (44)
Median ^a (months)	Not Reached	43.1
(95% CI)	(46.2, NR)	(34.8, NR)
Hazard ratio ^b	0.65	
(95% CI)	(0.51, 0.84)	
p-value ^c	0.00084	

Note: All results are based on the analysis performed at a median follow-up duration of 16.3 months except for the overall survival analysis.

^a Kaplan-Meier estimate

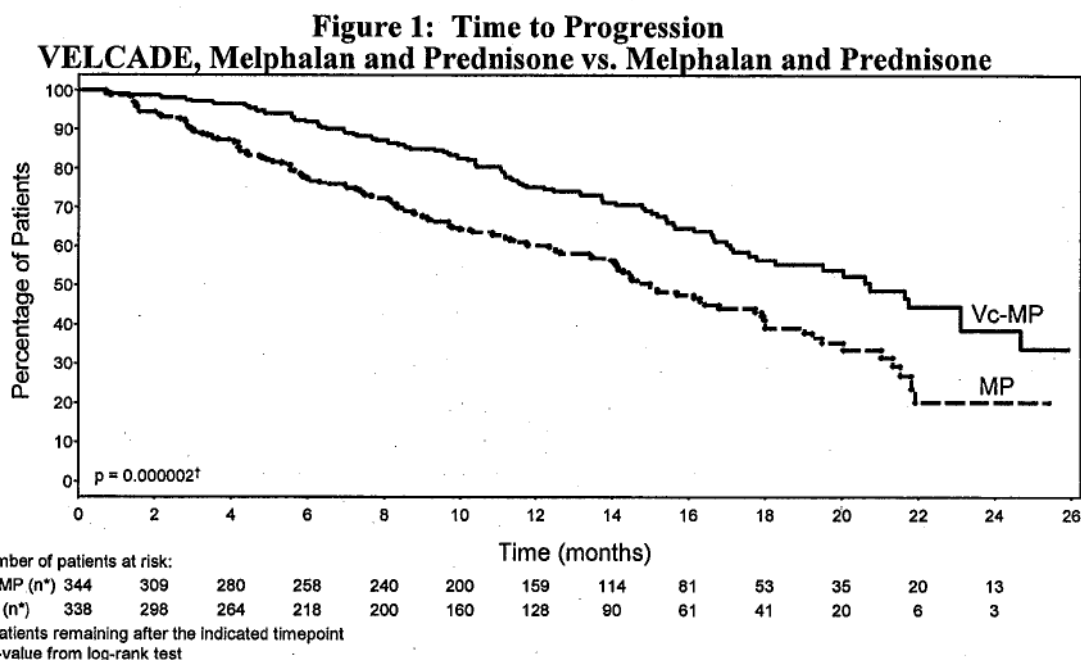
^b Hazard ratio estimate is based on a Cox proportional-hazard model adjusted for stratification factors: beta2-microglobulin, albumin, and region. A hazard ratio less than 1 indicates an advantage for VELCADE, melphalan and prednisone

^c p-value based on the stratified log-rank test adjusted for stratification factors: beta2-microglobulin, albumin, and region

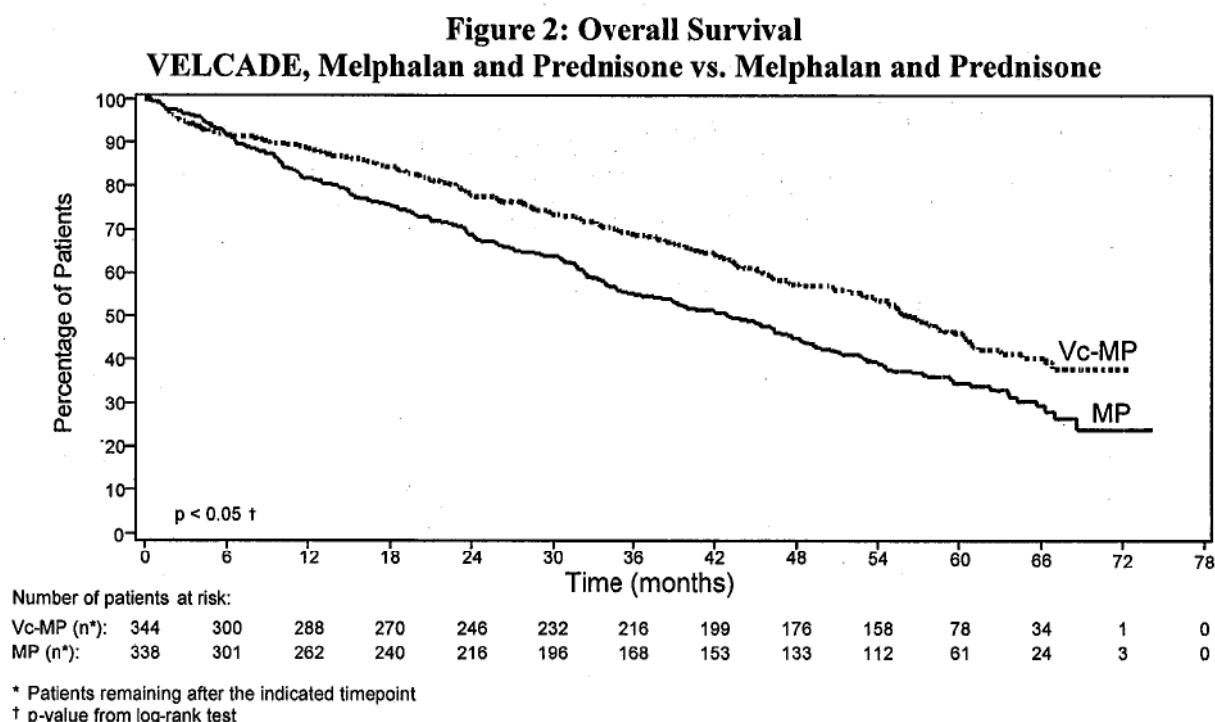
^d EBMT criteria

^e p-value for Response Rate (CR + PR) from the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test adjusted for the stratification factors

TTP was statistically significantly longer on the VELCADE, melphalan and prednisone arm (see Figure 1). (median follow-up 16.3 months)



Overall survival was statistically significantly longer on the VELCADE, melphalan and prednisone arm (see Figure 2). (median follow-up 60.1 months)



Randomized, Clinical Study in Relapsed Multiple Myeloma of VELCADE vs. Dexamethasone

A prospective phase 3, international, randomized (1:1), stratified, open-label clinical study enrolling 669 patients was designed to determine whether VELCADE resulted in improvement in time to progression (TTP) compared to high-dose dexamethasone in patients with progressive multiple myeloma following 1 to 3 prior therapies. Patients considered to be refractory to prior high-dose dexamethasone were excluded as were those with baseline Grade ≥ 2 peripheral neuropathy or platelet counts $< 50,000/\mu\text{L}$. A total of 627 patients were evaluable for response.

Stratification factors were based on the number of lines of prior therapy the patient had previously received (1 previous line versus more than 1 line of therapy), time of progression relative to prior treatment (progression during or within 6 months of stopping their most recent therapy versus relapse > 6 months after receiving their most recent therapy), and screening β_2 -microglobulin levels (≤ 2.5 mg/L versus > 2.5 mg/L).

Baseline patient and disease characteristics are summarized in Table 12.

Table 12: Summary of Baseline Patient and Disease Characteristics in the Relapsed Multiple Myeloma Study

Patient Characteristics	VELCADE N=333	Dexamethasone N=336
Median age in years (range)	62.0 (33, 84)	61.0 (27, 86)
Gender: Male/female	56% / 44%	60% / 40%
Race: Caucasian/black/other	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Karnofsky performance status score ≤ 70	13%	17%
Hemoglobin < 100 g/L	32%	28%
Platelet count $< 75 \times 10^9/\text{L}$	6%	4%
Disease Characteristics		
Type of myeloma (%): IgG/IgA/Light chain	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Median β_2 -microglobulin (mg/L)	3.7	3.6
Median albumin (g/L)	39.0	39.0
Creatinine clearance ≤ 30 mL/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
Median Duration of Multiple Myeloma Since Diagnosis (Years)	3.5	3.1
Number of Prior Therapeutic Lines of Treatment		
Median	2	2
1 prior line	40%	35%
> 1 prior line	60%	65%
Previous Therapy		
Any prior steroids, e.g., dexamethasone, VAD	98%	99%
Any prior anthracyclines, e.g., VAD, mitoxantrone	77%	76%
Any prior alkylating agents, e.g., MP, VBMCP	91%	92%
Any prior thalidomide therapy	48%	50%
Vinca alkaloids	74%	72%
Prior stem cell transplant/other high-dose therapy	67%	68%
Prior experimental or other types of therapy	3%	2%

Patients in the VELCADE treatment group were to receive eight 3-week treatment cycles followed by three 5-week treatment cycles of VELCADE. Patients achieving a CR were treated for 4 cycles beyond first evidence of CR. Within each 3-week treatment cycle, VELCADE $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}$ alone was administered by intravenous bolus twice weekly for 2 weeks on Days 1, 4, 8, and 11 followed by a 10-day rest period (Days 12 to 21).

Within each 5-week treatment cycle, VELCADE 1.3 mg/m²/dose alone was administered by intravenous bolus once weekly for 4 weeks on Days 1, 8, 15, and 22 followed by a 13-day rest period (Days 23 to 35). [see *Dosage and Administration* (2.1)]

Patients in the dexamethasone treatment group were to receive four 5-week treatment cycles followed by five 4-week treatment cycles. Within each 5-week treatment cycle, dexamethasone 40 mg/day PO was administered once daily on Days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 followed by a 15-day rest period (Days 21-35). Within each 4-week treatment cycle, dexamethasone 40 mg/day PO was administered once daily on Days 1 to 4 followed by a 24-day rest period (Days 5 to 28). Patients with documented progressive disease on dexamethasone were offered VELCADE at a standard dose and schedule on a companion study. Following a preplanned interim analysis of time to progression, the dexamethasone arm was halted and all patients randomized to dexamethasone were offered VELCADE, regardless of disease status.

In the VELCADE arm, 34% of patients received at least one VELCADE dose in all 8 of the 3-week cycles of therapy, and 13% received at least one dose in all 11 cycles. The average number of VELCADE doses during the study was 22, with a range of 1 to 44. In the dexamethasone arm, 40% of patients received at least one dose in all 4 of the 5-week treatment cycles of therapy, and 6% received at least one dose in all 9 cycles.

The time to event analyses and response rates from the relapsed multiple myeloma study are presented in Table 13. Response and progression were assessed using the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) criteria. Complete response (CR) required < 5% plasma cells in the marrow, 100% reduction in M-protein, and a negative immunofixation test (IF⁻). Partial response (PR) requires ≥ 50% reduction in serum myeloma protein and ≥ 90% reduction of urine myeloma protein on at least 2 occasions for a minimum of at least 6 weeks along with stable bone disease and normal calcium. Near complete response (nCR) was defined as meeting all the criteria for complete response including 100% reduction in M-protein by protein electrophoresis; however, M-protein was still detectable by immunofixation (IF⁺).

Table 13: Summary of Efficacy Analyses in the Relapsed Multiple Myeloma Study

Efficacy Endpoint	All Patients		1 Prior Line of Therapy		> 1 Prior Line of Therapy	
	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex	VELCADE	Dex
	n=333	n=336	n=132	n=119	n=200	n=217
Time to Progression Events n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Median ^a (95% CI)	6.2 mo (4.9, 6.9)	3.5 mo (2.9, 4.2)	7.0 mo (6.2, 8.8)	5.6 mo (3.4, 6.3)	4.9 mo (4.2, 6.3)	2.9 mo (2.8, 3.5)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.55 (0.44, 0.69)		0.55 (0.38, 0.81)		0.54 (0.41, 0.72)	
p-value ^c	<0.0001		0.0019		<0.0001	
Overall Survival Events (deaths) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Hazard ratio ^b (95% CI)	0.57 (0.40, 0.81)		0.39 (0.19, 0.81)		0.65 (0.43, 0.97)	
p-value ^{c,d}	<0.05		<0.05		<0.05	
Response Rate Population ^e n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR ^f n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR ^f n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR ^{f,g} n (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR + PR ^f n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
p-value ^h	<0.0001		0.0035		<0.0001	

^a Kaplan-Meier estimate

^b Hazard ratio is based on Cox proportional-hazard model with the treatment as single independent variable. A hazard ratio less than 1 indicates an advantage for VELCADE

^c p-value based on the stratified log-rank test including randomization stratification factors

^d Precise p-value cannot be rendered

^e Response population includes patients who had measurable disease at baseline and received at least 1 dose of study drug

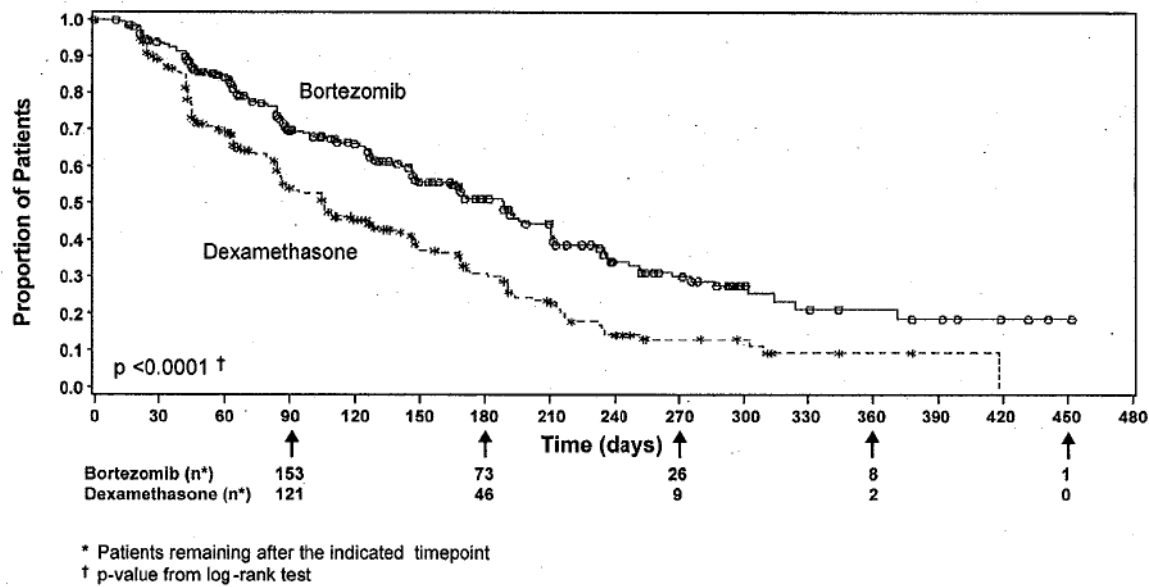
^f EBMT criteria; nCR meets all EBMT criteria for CR but has positive IF. Under EBMT criteria nCR is in the PR category

^g In 2 patients, the IF was unknown

^h p-value for Response Rate (CR + PR) from the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test adjusted for the stratification factors

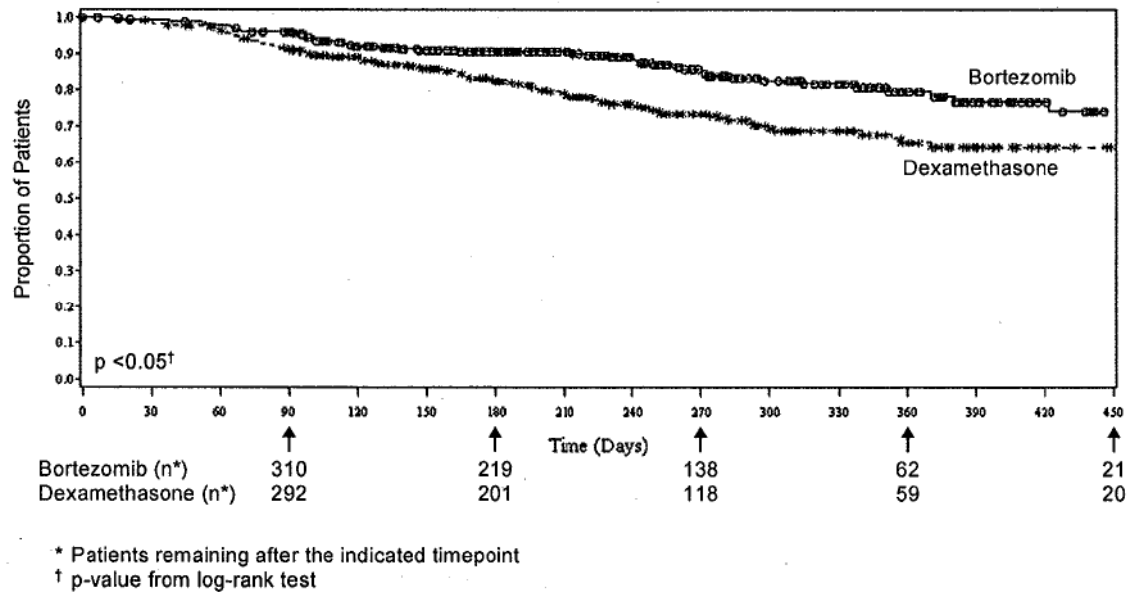
TTP was statistically significantly longer on the VELCADE arm (see Figure 3).

Figure 3: Time to Progression
Bortezomib vs. Dexamethasone (relapsed multiple myeloma study)



As shown in Figure 4 VELCADE had a significant survival advantage relative to dexamethasone ($p < 0.05$). The median follow-up was 8.3 months.

Figure 4: Overall Survival
Bortezomib vs. Dexamethasone (relapsed multiple myeloma study)



For the 121 patients achieving a response (CR or PR) on the VELCADE arm, the median duration was 8.0 months (95% CI: 6.9, 11.5 months) compared to 5.6 months (95% CI: 4.8, 9.2 months) for the 56 responders on the dexamethasone arm. The response rate was significantly higher on the VELCADE arm regardless of β_2 -microglobulin levels at baseline.

Randomized, Open-Label Clinical Study of VELCADE Subcutaneous vs. Intravenous in Relapsed Multiple Myeloma

An open-label, randomized, phase 3 non-inferiority study compared the efficacy and safety of the subcutaneous administration of VELCADE versus the intravenous administration. This study included 222 bortezomib naïve patients with relapsed multiple myeloma, who were randomized in a 2:1 ratio to receive 1.3 mg/m² of VELCADE by either the subcutaneous (n=148) or intravenous (n=74) route for 8 cycles. Patients who did not obtain an optimal response (less than Complete Response (CR)) to therapy with VELCADE alone after 4 cycles were allowed to receive oral dexamethasone 20 mg daily on the day of and after VELCADE administration (82 patients in subcutaneous treatment group and 39 patients in the intravenous treatment group). Patients with baseline Grade \geq 2 peripheral neuropathy or neuropathic pain, or platelet counts $<$ 50,000/ μ L were excluded. A total of 218 patients were evaluable for response.

Stratification factors were based on the number of lines of prior therapy the patient had received (1 previous line versus more than 1 line of therapy), and international staging system (ISS) stage (incorporating β_2 -microglobulin and albumin levels; Stages I, II, or III).

The baseline demographic and others characteristics of the two treatment groups are summarized as follows: the median age of the patient population was approximately 64 years of age (range 38-88 years), primarily male (subcutaneous: 50%, intravenous: 64%); the primary type of myeloma is IgG (subcutaneous: 65% IgG, 26% IgA, 8% light chain; intravenous: 72% IgG, 19% IgA, 8% light chain), ISS staging I/II/III (%) was 27, 41, 32 for both subcutaneous and intravenous, Karnofsky performance status score was \leq 70% in 22% of subcutaneous and 16% of intravenous, creatinine clearance was 67.5 mL/min in subcutaneous and 73 mL/min in intravenous, the median years from diagnosis was 2.68 and 2.93 in subcutaneous and intravenous respectively and the proportion of patients with more than one prior line of therapy was 38% in subcutaneous and 35% in intravenous.

This study met its primary (non-inferiority) objective that single agent subcutaneous VELCADE retains at least 60% of the overall response rate after 4 cycles relative to single agent intravenous VELCADE. The results are provided in Table 14.

Table 14: Summary of Efficacy Analyses in the Relapsed Multiple Myeloma Study of VELCADE Subcutaneous vs. Intravenous

	Subcutaneous VELCADE	Intravenous VELCADE
Intent to Treat Population	n=148	n=74
Primary Endpoint		
Response Rate at 4 cycles		
ORR (CR+PR) n(%)	63 (43)	31 (42)
Ratio of Response Rates (95% CI)	1.01 (0.73, 1.40)	
CR n (%)	11 (7)	6 (8)
PR n (%)	52 (35)	25 (34)
nCR n (%)	9 (6)	4 (5)
Secondary Endpoints		
Response Rate at 8 cycles		
ORR (CR+PR)	78 (53)	38 (51)
CR n (%)	17 (11)	9 (12)
PR n (%)	61 (41)	29 (39)
nCR n (%)	14 (9)	7 (9)
Median Time to Progression, months	10.4	9.4
Median Progression Free Survival, months	10.2	8.0
1-year Overall Survival (%)^a	72.6	76.7

^a Median duration of follow up is 11.8 months

A Randomized Phase 2 Dose-Response Study in Relapsed Multiple Myeloma

An open-label, multicenter study randomized 54 patients with multiple myeloma who had progressed or relapsed on or after front-line therapy to receive VELCADE 1 mg/m² or 1.3 mg/m² intravenous bolus twice weekly for 2 weeks on Days 1, 4, 8, and 11 followed by a 10-day rest period (Days 12 to 21). The median duration of time between diagnosis of multiple myeloma and first dose of VELCADE on this trial was 2.0 years, and patients had received a median of 1 prior line of treatment (median of 3 prior therapies). A single complete response was seen at each dose. The overall response rates (CR + PR) were 30% (8/27) at 1 mg/m² and 38% (10/26) at 1.3 mg/m².

A Phase 2 Open-Label Extension Study in Relapsed Multiple Myeloma

Patients from the two phase 2 studies, who in the investigators' opinion would experience additional clinical benefit, continued to receive VELCADE beyond 8 cycles on an extension study. Sixty-three (63) patients from the phase 2 multiple myeloma studies were enrolled and received a median of 7 additional cycles of VELCADE therapy for a total median of 14 cycles (range 7 to 32). The overall median dosing intensity was the same in both the parent protocol and extension study. Sixty-seven percent (67%) of patients initiated the extension study at the same or higher dose intensity at which they completed the parent protocol, and 89% of patients maintained the standard 3-week dosing schedule during the extension study. No new cumulative or new long-term toxicities were observed with prolonged VELCADE treatment. [see *Adverse Reactions* (6.1)]

14.2 Mantle Cell Lymphoma

A Phase 2 Single-arm Clinical Study in Relapsed Mantle Cell Lymphoma After Prior Therapy

The safety and efficacy of VELCADE in relapsed or refractory mantle cell lymphoma were evaluated in an open-label, single-arm, multicenter study of 155 patients with progressive disease who had received at least 1 prior therapy. The median age of the patients was 65 years (42, 89), 81% were male, and 92% were Caucasian.

Of the total, 75% had one or more extra-nodal sites of disease, and 77% were stage 4. In 91% of the patients, prior therapy included all of the following: an anthracycline or mitoxantrone, cyclophosphamide, and rituximab. A total of thirty seven percent (37%) of patients were refractory to their last prior therapy. An intravenous bolus injection of VELCADE 1.3 mg/m²/dose was administered twice weekly for 2 weeks on Days 1, 4, 8, and 11 followed by a 10-day rest period (Days 12 to 21) for a maximum of 17 treatment cycles. Patients achieving a CR or CRu were treated for 4 cycles beyond first evidence of CR or CRu. The study employed dose modifications for toxicity. [see *Dosage and Administration* (2.4, 2.5)]

Responses to VELCADE are shown in Table 15. Response rates to VELCADE were determined according to the International Workshop Response Criteria (IWRC) based on independent radiologic review of CT scans. The median number of cycles administered across all patients was 4; in responding patients the median number of cycles was 8. The median time to response was 40 days (range 31 to 204 days). The median duration of follow-up was more than 13 months.

Table 15: Response Outcomes in a Phase 2 Mantle Cell Lymphoma Study

Response Analyses (N = 155)	N (%)	95% CI
Overall Response Rate (IWRC) (CR + CRu + PR)	48 (31)	(24, 39)
Complete Response (CR + CRu)	12 (8)	(4, 13)
CR	10 (6)	(3, 12)
CRu	2 (1)	(0, 5)
Partial Response (PR)	36 (23)	(17, 31)
Duration of Response	Median	95% CI
CR + CRu + PR (N = 48)	9.3 months	(5.4, 13.8)
CR + CRu (N = 12)	15.4 months	(13.4, 15.4)
PR (N=36)	6.1 months	(4.2, 9.3)

15 REFERENCES

1. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006;63:1172-1193.
4. Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VELCADE® (bortezomib) for Injection is supplied as individually cartoned 10 mL vials containing 3.5 mg of bortezomib as a white to off-white cake or powder.

NDC 63020-049-01

3.5 mg single use vial

Unopened vials may be stored at controlled room temperature 25°C (77°F); excursions permitted from 15 to 30°C (59 to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Retain in original package to protect from light.

Consider handling and disposal of VELCADE according to guidelines issued for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact¹⁻⁴.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Physicians are advised to discuss the following with patients prior to treatment with VELCADE:

Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability: VELCADE may cause fatigue, dizziness, syncope, orthostatic/postural hypotension. Advise patients not to drive or operate machinery if they experience any of these symptoms.

Dehydration/Hypotension: Patients receiving VELCADE therapy may experience vomiting and/or diarrhea. Advise patients how to avoid dehydration. Instruct patients to seek medical advice if they experience symptoms of dizziness, light headedness or fainting spells.

Pregnancy/Nursing: Advise patients to use effective contraceptive measures to prevent pregnancy during treatment with VELCADE. Instruct patients to report pregnancy to their physicians immediately. Advise patients that they should not receive VELCADE while pregnant or breast-feeding. If a patient wishes to restart breastfeeding after treatment, she should be advised to discuss the appropriate timing with her physician.

Concomitant Medications: Advise patients to speak with their physicians about any other medication they are currently taking.

Diabetic Patients: Advise patients to check their blood sugar frequently if using an oral antidiabetic medication and to notify their physicians of any changes in blood sugar level.

Peripheral Neuropathy: Advise patients to contact their physicians if they experience new or worsening symptoms of peripheral neuropathy such as tingling, numbness, pain, a burning feeling in the feet or hands, or weakness in the arms or legs.

Other: Instruct patients to contact their physicians if they develop a rash, experience shortness of breath, cough, or swelling of the feet, ankles, or legs, convulsion, persistent headache, reduced eyesight, an increase in blood pressure or blurred vision.

Distributed and Marketed by:

Millennium Pharmaceuticals, Inc.
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139



VELCADE,  and MILLENNIUM are registered trademarks of Millennium Pharmaceuticals, Inc.

U.S. Patents: 5,780,454; 6,083,903; 6,297,217 B1; 6,617,317 B1; 6,713, 446 B2; 6,958,319 B2; 7,119,080 B2; 6,747,150 B2

©2012 Millennium Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Printed in USA.

Rev 13

表 1.6-4
米国添付文書
(2012 年 1 月改訂英語版) 和訳

VELCADE®（ボルテゾミブ）注射剤

処方情報の要点

以下の要点は、VELCADE を安全かつ有効に使用するための情報のすべてを網羅していない。そのため、全処方情報を必ず読むこと。

VELCADE（ボルテゾミブ）注射剤

初回米国承認：2003 年

最近の重要な改訂点

用法・用量，末梢性ニューロパチーの管理（2.5） 2012 年 1 月

使用上の注意（2.7） 2012 年 1 月

静脈内及び皮下投与のための溶解・調整（2.8） 2012 年 1 月

警告及び使用上の注意，末梢性ニューロパチー（5.1） 2012 年 1 月

適応症

VELCADE はプロテアソーム阻害剤であり，以下に対して適応となる。

- 多発性骨髄腫患者（1.1）
- 最低 1 回の前治療歴のあるマンツル細胞リンパ腫患者（1.2）

用法・用量

VELCADE の推奨用量は 1.3 mg/m^2 であり，3～5 秒かけてボラス静脈内投与，又は皮下投与する（2.1，2.3）。

剤型及び力価

- 1 回使い切りバイアルにボルテゾミブ 3.5 mg を含有する。過量投与を防ぐため，用量は個々の患者によって調節すること。

禁忌

- VELCADE はボルテゾミブ，ホウ素又はマンニトール含有製剤に対して過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと。
- VELCADE の髄腔内投与は行わないこと（4）。

警告及び使用上の注意

- 末梢性ニューロパチーが発現することがあり，重症化する場合もあるため，用量調節又は中止によって対処すること（2.5）。もともと重度の末梢性ニューロパチーを有する患者では，リスクとベネフィットを十分に検討した上で VELCADE を使用のこと（2.5，5.1）。
- 低血圧が発現することがある。そのため降圧剤を投与中の患者，失神の既往歴のある患者及び脱水状態の患者には慎重に投与すること（5.2）。
- 心疾患のリスク又は既存の心疾患のある患者については，患者の状態を十分に観察すること（5.3）。
- 急性びまん性浸潤性肺疾患が報告されている（5.4）。
- 悪心，下痢，便秘及び嘔吐が報告されているため，制吐剤，止瀉剤及び輸液が必要となることがある（5.6）。
- 血小板減少症又は好中球減少症が起こることがある。そのため，投与期間中をとおして全血球数を定期的に観察すること（5.7）。

- 腫瘍崩壊症候群（5.8），可逆性後白質脳症症候群（5.5）及び急性肝不全（5.9）が報告されている。
- 妊娠可能な女性は VELCADE の投与期間中，避妊すること。また，妊娠中の女性には，胎児に及ぼす健康被害のリスクについて知らせておくこと（5.11，8.1）。

副作用

臨床試験で最も高頻度に見られる副作用（発現率 30%以上）として，無力症，下痢，悪心，便秘，末梢性ニューロパチー，嘔吐，発熱，血小板減少症，精神障害，無食欲症ならびに食欲減退，好中球減少症，神経痛，白血球減少症及び貧血があった（6.1）。

副作用の疑われる場合は，ミレニウム社（1-866VELCADE）又は FDA（1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch に報告すること。

薬物相互作用

- ボルテゾミブと強力な CYP3A 阻害剤との併用の際は患者の状態を十分に観察すること（7.1）。
- 強力な CYP3A 誘発剤との併用は推奨しない（7.3）。

特殊集団

- 糖尿病に罹患する患者については，血糖を十分に観察し，糖尿病治療薬の用量調節を行う必要がある場合がある（8.8）。
- 肝機能障害：中等度～重度の肝機能障害のある患者では，より低い用量で VELCADE による治療を開始すること（2.6，5.10，8.7，12.3）。

患者カウンセリング情報については 17 項を参照。

2012 年 1 月改訂

VELCADE®(ボルテゾミブ)注射剤

処方情報

目次

1. 適応症・効能効果
 - 1.1. 多発性骨髄腫
 - 1.2. マントル細胞リンパ腫
2. 用法・用量
 - 2.1. 未治療の多発性骨髄腫患者における用量
 - 2.2. メルファラン、プレドニゾン及びVELCADE 併用時の用量変更ガイドライン
 - 2.3. 再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫における用量
 - 2.4. 再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫における用量変更ガイドライン
 - 2.5. 末梢性ニューロパチーの管理
 - 2.6. 肝機能障害患者に対する投与
 - 2.7. 使用上の注意
 - 2.8. 静脈内及び皮下投与のための溶解・調製
3. 剤型及び力価
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
 - 5.1. 末梢性ニューロパチー
 - 5.2. 低血圧
 - 5.3. 心臓障害
 - 5.4. 肺障害
 - 5.5. 可逆性後白質脳症症候群
 - 5.6. 消化器系有害事象
 - 5.7. 血小板減少症・好中球減少症
 - 5.8. 腫瘍崩壊症候群
 - 5.9. 肝臓系有害事象
 - 5.10. 肝機能障害のある患者
 - 5.11. 妊娠中の使用
6. 副作用
 - 6.1. 臨床試験における安全性
 - 6.2. 市販後の使用経験
7. 薬物相互作用
 - 7.1. CYP3A4 阻害剤
 - 7.2. CYP2C19 阻害剤
 - 7.3. CYP3A4 誘発剤
 - 7.4. デキサメタゾン
 - 7.5. メルファラン - プレドニゾン
8. 特殊集団
 - 8.1. 妊婦への投与
 - 8.3. 授乳婦への投与
 - 8.4. 小児への投与
 - 8.5. 高齢者への投与
 - 8.6. 腎機能障害患者への投与
 - 8.7. 肝機能障害患者への投与

- 8.8. 糖尿病患者への投与
- 10. 過量投与
- 11. 性状
- 12. 臨床薬理
 - 12.1. 作用機序
 - 12.2. 薬力学的特性
 - 12.3. 薬物動態
- 13. 非臨床毒性
 - 13.1. 発癌性, 変異原性, 妊孕性障害
 - 13.2. 動物における毒性及び／又は薬理所見
- 14. 臨床試験
 - 14.1. 多発性骨髄腫
 - 14.2. マントル細胞リンパ腫
- 15. 参考文献
- 16. 供給形態・保管及び取り扱い方法
- 17. 患者カウンセリング情報

全処方情報

1. 適応症・効能効果

1.1. 多発性骨髄腫

VELCADE®（ボルテゾミブ）注射剤は多発性骨髄腫患者に対して適応となる。

1.2. マントル細胞リンパ腫

VELCADE（ボルテゾミブ）注射剤は最低 1 回の前治療歴のあるマントル細胞リンパ腫患者に対して適応となる。

2. 用法・用量

VELCADE の推奨開始用量は 1.3 mg/m^2 である。VELCADE は 1 mg/mL 濃度による静脈内投与、又は 2.5 mg/mL 濃度により皮下投与すること〔静脈内及び皮下投与のための溶解・調製（2.8）参照〕。VELCADE を静脈内投与する際には、3～5 秒間のボーラス静脈内投与を行うこと。VELCADE は静脈内又は皮下投与にのみ使用すること。他の経路によって VELCADE を投与しないこと。

投与経路により調整濃度が異なるため、投与量計算の際には注意すること。

2.1. 未治療の多発性骨髄腫患者における用量

VELCADE（ボルテゾミブ）注射剤は表 1 に示すように、経口メルファラン及び経口プレドニゾンとの併用により 6 週間を 1 サイクルとして 9 サイクル、3～5 秒間のボーラス静脈内注射として投与する。1～4 サイクル目には週 2 回（1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 及び 32 日目）投与する。5～9 サイクル目には週 1 回（1, 8, 22 及び 29 日目）に投与する。連続投与の際には最低 72 時間の間隔をおいて投与すること。

表1 未治療の多発性骨髄腫患者におけるメルファラン＋プレドニゾン＋VELCADEの
推奨用法・用量

VELCADE 週2回（1～4サイクル目）												
週	1				2		3	4		5		6
VELCADE（ 1.3 mg/m^2 ）	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	休薬期間	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	休薬期間
メルファラン（ 9 mg/m^2 ）	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	休薬期間	--	--	--	--	休薬期間
プレドニゾン（ 60 mg/m^2 ）	1	2	3	4	--	--	休薬期間	--	--	--	--	休薬期間

VELCADE 週1回（5～9サイクル目）												
週	1				2		3	4		5		6
VELCADE（ 1.3 mg/m^2 ）	Day 1	--	--		Day 8		休薬期間	Day 22		Day 29		休薬期間
メルファラン（ 9 mg/m^2 ）	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	休薬期間	--	--	--	--	休薬期間
プレドニゾン（ 60 mg/m^2 ）	1	2	3	4	--	--	休薬期間	--	--	--	--	休薬期間

2.2. メルファラン、プレドニゾン及び VELCADE 併用時の用量変更ガイドライン

メルファラン、プレドニゾン及び VELCADE 併用療法の新しいサイクル開始前には；

- 血小板数は少なくとも $70 \times 10^9/\text{L}$ 、絶対好中球数（ANC）は少なくとも $1.0 \times 10^9/\text{L}$ であること
- 非血液毒性が Grade 1 又は投与前値まで回復していること

表 2 メルファラン+ブレドニゾン+VELCADE 併用療法中の用量変更

毒性	用量変更・延期
投与サイクル中の血液毒性： 前サイクルで長期にわたるGrade 4の好中球減少、血小板減少症及び出血を伴う血小板減少症が認められた。	次サイクルではメルファランの投与量を25%減量することを検討する。
VELCADE投与日（1日目以外）の血小板数が $30 \times 10^9/L$ 以下、又はANCが $0.75 \times 10^9/L$ 以下。	VELCADEの投与を中断する。
毒性により、1サイクル中VELCADE投与が数回中止された。	VELCADEの投与量を一段階下げる（ $1.3 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 1 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 0.7 \text{ mg/m}^2$ ）
Grade 3又はそれ以上の非血液毒性	毒性症状がGrade 1又は投与前値に復すまでVELCADE療法を中断すること。その後、一段階低い投与量（ $1.3 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 1.0 \text{ mg/m}^2$ 又は $1 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 0.7 \text{ mg/m}^2$ ）で投与を再開する。VELCADEに関連のある神経障害性疼痛及び／又は末梢性ニューロパチーの場合は、表3の概説のとおりVELCADEを中断又は用量変更すること。

メルファラン及びブレドニゾンの関する追加情報については、各製造者の処方情報を参照。
末梢性ニューロパチーに対する用量変更ガイドラインについては、末梢性ニューロパチーの管理（2.5）参照。

2.3. 再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫における用量

VELCADE（ボルテゾミブ） 1.3 mg/m^2 を2週間にわたって週2回（1, 4, 8及び11日目）投与し、その後10日間休薬（12～21日目）する。8サイクルを超えての長期療法の場合、4週にわたって標準スケジュールあるいは維持スケジュールで週1回（1, 8, 15及び22日目）投与し、13日間休薬（23～35日目）してもよい〔臨床試験中の用法・用量については、臨床試験（14）参照〕。連続投与の際は最低72時間の間隔をおいて投与すること。

2.4. 再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫患者における用量変更ガイドライン

後述するニューロパチー〔警告及び使用上の注意（5）参照〕を除くGrade 3の非血液毒性又はGrade 4の血液毒性が発現した場合は、VELCADEの投与を中断すること。毒性症状が回復した場合は、VELCADEの投与は25%減量した用量で再開することができる（ $1.3 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 1.0 \text{ mg/m}^2$ ； $1.0 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 0.7 \text{ mg/m}^2$ ）。

末梢性ニューロパチーに対する用量変更ガイドラインについては、末梢性ニューロパチーの管理（2.5）参照。

2.5. 末梢性ニューロパチーの管理

末梢性ニューロパチーの既往又は高いリスクのある患者に対しては、VELCADEの皮下投与での開始を考慮してもよい。重篤なニューロパチーの既往がある患者に対するVELCADEによる治療は、リスクとベネフィットを慎重に評価したうえで行うこと。

VELCADEによる治療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、投与量の減量及び／又は用量強度を減らした投与スケジュールとすること。

VELCADEに関連する神経障害性疼痛及び／又は末梢性感覚ニューロパチーを発現した患者に対する投与量又は用量調節のガイドラインは、表3を参照すること。

表3 ボルテゾミブに関連のある神経障害性疼痛及び／又は末梢性感覚又は運動ニューロパチーに対する推奨用量変更

末梢性ニューロパチーの重症度徴候及び症状*	用量及び投与法の変更
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（ADL）**の制限）	1.0 mg/m ² に減量する。
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）	毒性症状が回復するまで VELCADE の投与を中止する。毒性が回復した場合は、VELCADE を 0.7 mg/m ² に減量して投与を再開し、投与スケジュールを週 1 回に変更する。
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	VELCADE を中止する。

* 重症度分類は NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v 4.0 に基づく。

** 身の回り以外の日常生活動作：食事の準備、日用品や衣類の買い物、電話の使用、金銭の管理、など

*** 身の回りの日常生活動作：入浴、着衣及び脱衣、自給、トイレの使用、服薬、寝たきりではない、など

2.6. 肝機能障害患者に対する投与

軽度の肝機能障害患者では開始用量の調節は不要であり、推奨される VELCADE の用量により治療を行うこと。中等度～重度の肝機能障害患者では、第 1 サイクル目に 0.7 mg/m²に減量し、その後、患者の忍容性に応じて 1.0 mg/m²に増量するか 0.5 mg/m²に更に減量する（表 4 参照）〔警告及び使用上の注意（5.10）、特殊集団（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照〕。

表 4 肝機能障害患者における VELCADE の推奨開始用量変更

	ビリルビン濃度	SGOT (AST) 濃度	開始用量の変更
軽度	1.0×ULN以下	ULN以上	なし
	1.0×～1.5×ULN以上	any	なし
中等度	1.5×～3×ULN	any	初回サイクルでは VELCADE を 0.7 mg/m ² に減量する。初回以降のサイクルは患者の忍容性に応じて 1.0 mg/m ² に増量するか、更に 0.5 mg/m ² に減量するかを決める。
重度	3×ULN以上	any	

SGOT：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ULN：正常範囲上限

2.7. 使用上の注意

1 バイアル中に含有される薬剤量（3.5 mg）は、通常必要量を上回ることがある。過量投与を避けるため投与量は慎重に算出すること〔静脈内及び皮下投与のための溶解・調製（2.8）参照〕。

皮下投与の際には、各注射部位（大腿部又は腹部）を交互に変えること。新たな注射は前の注射部位から少なくとも 1 インチ離し、圧痛部、内出血部、紅斑部又は硬結部へは投与しないこと。

VELCADE の皮下投与により注射部位反応が生じる場合、濃度を下げた VELCADE 溶液 (2.5 mg/mL に代えて 1 mg/mL) を皮下投与すること [静脈内及び皮下投与のための溶解・調製 (2.8) 及び 1 mg/mL の調整についての指示参照]。又は、静脈内投与を考慮すること [静脈内及び皮下投与のための溶解・調製 (2.8) 参照]。

VELCADE は抗悪性腫瘍剤である。適正な取り扱い及び廃棄手順に配慮しなければならない [供給形態及び保管・取り扱い方法 (16) 参照]。

VELCADE の静脈内投与による臨床試験において、限局性の皮膚刺激が患者の 5%に見られたが、VELCADE の血管外漏出は、組織損傷を伴うものではなかった。VELCADE の皮下投与による臨床試験において、患者の 6%に有害事象として注射部位反応が報告された (ほとんどは発赤)。

2.8. 静脈内及び皮下投与のための溶解・調製

適切な無菌操作を行うこと。0.9%の塩化ナトリウム注射液のみにて溶解し、最終的に 1 mg/mL のボルテゾミブを調製する。調製された本品は無色澄明の溶液である。

投与経路の異なる製剤の調整のために、種々の容量の0.9%の塩化ナトリウム注射液を用いる。皮下投与用ボルテゾミブの調整濃度 (2.5 mg/mL) は、静脈内投与用の調整濃度 (1 mg/mL) よりも濃い。投与経路により調整濃度が異なるため、投与量計算の際には注意すること [使用上の注意 (2.7) 参照]。

投与経路に基づく1回分のボルテゾミブ3.5 mgバイアルに対する0.9%の塩化ナトリウム注射液の容量は表5のとおり：

表5 静脈内及び皮下投与のための調整量及び最終濃度

投与経路	ボルテゾミブ (mg/vial)	希釈剤 (0.9% 塩化ナトリウム)	ボルテゾミブの 最終濃度 (mg/mL)
静脈内	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
皮下	3.5 mg	1.4 mL	2.5 mg/mL

平方メートルあたりの患者の体表面積 (BSA) を決定した後、投与に必要なVELCADEの調整した総量 (mL) を計算するために、次の方程式を使用する：

・ 静脈内投与 [1 mg/mL濃度]

$$\frac{\text{VELCADE投与量 (mg/m}^2\text{)} \times \text{患者のBSA (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/mL}} = \frac{\text{投与に必要な}}{\text{総VELCADE量 (mL)}}$$

・ 皮下投与 [2.5 mg/mL濃度]

$$\frac{\text{VELCADE投与量 (mg/m}^2\text{)} \times \text{患者のBSA (m}^2\text{)}}{2.5 \text{ mg/mL}} = \frac{\text{投与に必要な}}{\text{総VELCADE量 (mL)}}$$

投与経路を示すステッカーは VELCADE の各バイアルごとに提供される。VELCADE が一度でも調整された場合には、従事者への警告を支援するために、これらのステッカーは VELCADE 用注射器に直接貼付すること。

非経口投与薬はその溶液及び容器において可能な限り、投与前に粒子状物質及び変色の有無について目視検査すること。変色あるいは粒子状物質が認められた場合は、その溶解品は廃棄すること。

安定性：VELCADE の未開封バイアルは、もとの包装のまま遮光下に保存した場合、包装に記載の日付まで安定である。

VELCADE は抗菌性の保存剤を含有しない。そのため、調製された VELCADE 溶液は調製後 8 時間以内に投与すること。指示どおり調製した場合、VELCADE は 25°C (77°F) で保存可能である。調製した溶液はもとのバイアル又は注射器内に保管してもよい。本品は注射器内に最大 8 時間まで保管することができるが、通常の室内照明に曝された場合、調製液の合計保存時間は 8 時間を超えてはならない。

3. 剤型及び力価

各使い切りバイアルには無菌凍結乾燥粉末としてボルテゾミブ 3.5 mgを含有する。

4. 禁忌

VELCADEをボルテゾミブ、ホウ素又はマンニトール含有製剤に対して過敏症の既往歴がある患者には投与しないこと。

VELCADEの髄腔内投与は行わないこと。VELCADEの髄腔内投与により致命的な事象が生じた。

5. 警告及び使用上の注意

VELCADEは抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医師の監督下で投与すること。VELCADEの投与中は全血球数（CBC）を頻繁に観察すること。

5.1. 末梢性ニューロパチー

VELCADE の投与により、主として感覚障害性の末梢性ニューロパチーが認められる。感覚障害と運動障害が混在する重度の末梢性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（足又は手のしびれ感、疼痛又は灼熱感）や徴候の既往のある患者では、VELCADE の投与期間中に症状の増悪（Grade 3 以上を含む）をきたすおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚鈍麻、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛、脱力などのニューロパチーの各症状について観察すること。再発性多発性骨髄腫を対象として VELCADE の皮下投与と静脈内投与を比較した第Ⅲ相試験において、Grade2 以上の末梢性ニューロパチーの発現は皮下投与群で 24%に、静脈内投与群で 41%に認められた。Grade3 以上の末梢性ニューロパチーは、静脈内投与群の 16%に対して皮下投与群では 6%に認められた。末梢性ニューロパチーの既往又は高いリスクのある患者では VELCADE の皮下投与を開始することを考慮するとよい。

VELCADE による治療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、投与量の減量及び／又は用量強度を減らした投与スケジュールがベネフィットになることがある [用法・用量 (2.5) 参照]。再発性多発性骨髄腫を対象として VELCADE とデキサメタゾンを比較した単剤投与による第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の 51%では、用量調節によって末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が認められた。また、多発性骨髄腫を対象とした複数の第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の 73%では、末梢性ニューロパチーの改善又は回復が認められた [副作用 (6) 参照]。マンニトール細胞リンパ腫を対象とした末梢性ニューロパチーの長期アウトカムに関する検討はこれまでなされていない。

5.2. 低血圧

低血圧（体位性、起立性及び特定不能の低血圧）の発現率は 13%であった。これらの事象は投与期間を通じて認められた。そのため失神の既往を有する患者、低血圧を伴うことが知られている薬剤の投与を受けている患者、脱水状態の患者には慎重に投与すること。起立性・体位性低血圧の管理方法としては、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がある〔副作用（6）参照〕。

5.3. 心臓障害

左室駆出率減少のリスクのない患者を含めて、うっ血性心不全の急性発現又は増悪及び左室駆出率減少の新たな発現が認められている。そのため心疾患のリスクや心疾患を有する患者については患者の状態を十分に観察すること。再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンと比較した試験において、治療に関連して発生した心臓障害の発現率はVELCADE投与群で15%、デキサメタゾン群で13%であった。心不全（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）発現率は、VELCADE投与群とデキサメタゾン群で同程度であり、それぞれ5%と4%であった。臨床試験においてQT間隔延長の孤発例が認められたが、VELCADEとの関連性は明らかでない。

5.4. 肺障害

VELCADEの投与患者でまれに肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤及び急性呼吸窮迫症候群（ARDS）などの原因不明の急性びまん性浸潤性肺疾患が報告されている。なかには致死的となった事象もあった。

再発性急性骨髄性白血病に対し、VELCADE、塩酸ダウノルビン及び高用量シタラビンの持続点滴（2 g/m²/日）を併用した臨床試験において、初めの投与例2例が治療初期にARDSにより死亡したとの報告がある。

左心不全及び重大な肺疾患のない患者でVELCADEの投与に伴い肺高血圧症が発現したとの報告がある。

心肺症状の新たな出現又は悪化が認められた場合には、迅速に総括的な診断評価を行うこと。

5.5. 可逆性後白質脳症症候群

VELCADE投与中の患者で可逆性後白質脳症症候群が報告されている。可逆性後白質脳症症候群は発作、高血圧、頭痛、嗜眠、錯乱、失明及びその他の視覚的神経学的障害を呈する、まれな、可逆性の急速に進行する神経学的疾患である。脳イメージングによって診断を確定するが、その際、MRI（核磁気共鳴画像）を用いることが望ましい。可逆性後白質脳症症候群を呈する患者ではVELCADEを中止すること。可逆性後白質脳症症候群を発現した患者でVELCADEを投与再開した場合の安全性は不明である。

5.6. 消化器系有害事象

VELCADE投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐が引き起こされることがある〔副作用（6）参照〕。イレウスが発現することがある。脱水を予防するため、輸液及び電解質管理を行うこと。

5.7. 血小板減少症・好中球減少症

VELCADEは各投与サイクルの最終投与後に最低値に達し、次サイクルの開始前には回復するといったパターンで発現する血小板減少症及び好中球減少症を引き起こす。血小板減少症及び好中球減少症の周期性のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫して認められ、血小板減少症あるいは好中球減少症の蓄積性のエビデンスは示されなかった。血小板数最低値の平均は投与開始前の約40%であった。投与開始前の血小板数に相関性のあった血小板減少症の重症度を表6に示す。再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンと比較した臨床試験において、重大な出血性の事象（Grade 3以上）の発現率は、VELCADE投与群（4%）とデキサメタゾン投与群（5%）で同程度であった。そのため、VELCADEの投与前には毎回血小板数を観察すること。血小板数減少の認められた患者ではVELCADEの投与量及び投与スケジュールの変更を要する場

合がある [表 2 及び用法・用量 (2.4) 参照]。VELCADE の投与に関連して胃腸及び脳内出血が報告されている。輸血を検討すること。発熱性好中球減少症の発現率は 1%未満であった。

表6 再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンと比較した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*	患者数 (N=331) **	10,000/ μ L未満の 患者数 (%)	10,000～25,000/ μ Lの 患者数 (%)
75,000/ μ L以上	309	8 (3)	36 (12)
50,000/ μ L以上 ～75,000/ μ L未満	14	2 (14)	11 (79)
10,000/ μ L以上 ～50,000/ μ L未満	7	1 (14)	5 (71)

* 臨床試験での選択基準は、投与開始前血小板数50,000/ μ L以上とした。

** 1例の投与開始前データに欠測あり。

5.8. 腫瘍崩壊症候群

VELCADE は細胞毒性の抗癌剤であり、悪性形質細胞を急速に死滅させることから、腫瘍崩壊症候群を合併することがある。腫瘍崩壊症候群を発現するリスクのある患者は、投与前の全身腫瘍組織量が多い患者である。このような患者については患者の状態を十分に観察し、適切な予防措置を講じること。

5.9. 肝臓系有害事象

複数の薬剤を併用し、重篤な基礎疾患のある患者で急性肝不全が報告されている。このほか、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝炎等の肝反応が報告されている。これらの症状は、VELCADE の投与中止により回復する可能性がある。このような患者での投与再開についての情報は限られている。

5.10. 肝機能障害のある患者

ボルテゾミブは肝酵素によって代謝される。中等度～重度肝障害のある患者ではボルテゾミブの曝露が増大するため、このような患者で VELCADE を使用する場合は、開始用量を減量し毒性について十分な観察を行うこと [用法・用量 (2.6), 特殊集団 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

5.11. 妊娠中の使用

VELCADE の投与期間中、妊娠可能な女性は避妊すること。ボルテゾミブを妊娠ウサギの器官形成期に体表面積に基づいた臨床用量 1.3mg/m²の約 0.5 倍投与したところ、着床後死亡及び生存胎児数の減少が認められた [特殊集団 (8.1) 参照]。

6. 副作用

添付文書のその他の項目にも以下の副作用についての記載がある：

- 末梢性ニューロパチー [警告及び使用上の注意 (5.1) ; 用法・用量 (2.5) (表3)]
- 低血圧 [警告及び使用上の注意 (5.2)]
- 心臓障害 [警告及び使用上の注意 (5.3)]
- 肺障害 [警告及び使用上の注意 (5.4)]
- 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) [警告及び使用上の注意 (5.5)]

- 消化管系有害事象〔警告及び使用上の注意（5.6）〕
- 血小板減少症・好中球減少症〔警告及び使用上の注意（5.7）〕
- 腫瘍崩壊症候群〔警告及び使用上の注意（5.8）〕
- 肝臓系有害事象〔警告及び使用上の注意（5.9）〕

6.1. 臨床試験における安全性

臨床試験とは多様な条件下で実施されるものである。したがって、ある薬剤について実施された臨床試験で観察された副作用の発現頻度をほかの薬剤で観察された発現頻度と直接比較することはできず、またそれは、実際の医療現場で観察される発現頻度を反映したものでもない。

未治療の多発性骨髄腫患者における臨床試験の要約：

プロスペクティブなランダム化試験において未治療の多発性骨髄腫に対してメルファラン（9 mg/m²）及びプレドニゾン（60 mg/m²）と静脈内投与によるVELCADE（1.3 mg/m²）との併用療法を受けた患者340例の安全性データを表7に示す。

メルファラン＋プレドニゾン＋VELCADEの併用療法を受けた患者の安全性プロファイルは、これまでに知られているVELCADE＋メルファラン又はプレドニゾンの併用療法を受けた患者の安全性プロファイルと類似していた。

表7 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした試験で最も高頻度に見られた
Grade 3及び4以上の有害事象（VELCADE＋メルファラン＋プレドニゾン投与群で≥10%）

MedDRA器官分類 基本語	VELCADE＋メルファラン ＋プレドニゾン (N=340)			メルファラン＋プレドニゾン (N=337)		
	Total n (%)	毒性Grade, n (%)		Total n (%)	毒性Grade, n (%)	
		3	≥4		3	≥4
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
好中球減少症	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
貧血	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
白血球減少症	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
リンパ球減少症	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
胃腸障害						
悪心	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
下痢	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
便秘	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
嘔吐	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
腹痛	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
上腹部痛	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
消化不良	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
神経痛	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
浮動性めまい	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
頭痛	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
錯感覚	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0

表7 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした試験で最も高頻度に見られた
Grade 3及び4以上の有害事象 (VELCADE+メルファラン+プレドニゾン投与群で≥10%)
(続き)

MedDRA器官分類 基本語	VELCADE+メルファラン +プレドニゾン (N=340)			メルファラン+プレドニゾン (N=337)		
	Total n (%)	毒性Grade, n (%)		Total n (%)	毒性Grade, n (%)	
		3	≥4		3	≥4
全身障害および投与局所様態						
発熱	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
疲労	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
無力症	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
末梢性浮腫	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
感染症および寄生虫症						
肺炎	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
带状疱疹	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
気管支炎	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
鼻咽頭炎	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
四肢痛	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
骨痛	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
関節痛	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
低カリウム血症	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
そう痒症	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
呼吸困難	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
精神障害						
不眠症	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
血管障害						
高血圧	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
低血圧	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンと比較したランダム化試験

表8ならびに以下に示す安全性データは、再発性多発性骨髄腫を対象とした試験でのVELCADE (n=331) 又はデキサメタゾン (n=332) 投与を反映したものである。VELCADEは、3週間のうち2週間にわたって週2回、1.3 mg/m²にて静脈内投与された (21日サイクル)。患者は1サイクル21日間で8サイクルの投与を受けた後、引き続き1サイクル35日間で3サイクルの週1回投与を受けた。投与期間は最長11サイクル (9カ月)、中央値は6サイクル (4.1カ月) であった。参加にあたっては測定可能な疾患と1~3回の前治療歴を

選択基準とした。年齢の上限は設けなかった。クレアチニンクリアランスは20 mL/分以下かつビリルビン値は正常値上限の1.5倍までとした。全体として、有害事象の発現頻度は男女間及び65歳未満及び65歳以上の年齢群間でも同程度であった。また、患者の大半白人であった〔臨床試験（14.1）参照〕。

VELCADE投与群331例で最も高頻度に報告された事象は無力症（61%）、下痢ならびに悪心（それぞれ57%）、便秘（42%）、末梢性ニューロパチーNEC（36%）、嘔吐、発熱、血小板減少症ならびに精神障害（それぞれ35%）、無食欲ならびに食欲減退（34%）、錯感覚ならびに異常感覚（27%）、貧血ならびに頭痛（それぞれ26%）及び咳嗽（21%）であった。デキサメタゾン投与群332例で最も高頻度に見られた事象は精神障害（49%）、無力症（45%）、不眠症（27%）、貧血（22%）及び下痢ならびに下気道・肺感染症（それぞれ21%）であった。VELCADE投与群の14%で以下のようなGrade 4の有害事象が認められた。最も高頻度に見られた毒性は血小板減少症（4%）、好中球減少症（2%）及び高カルシウム血症（2%）であった。デキサメタゾン投与群の16%で以下のようなGrade 4の有害事象が認められた。最も高頻度に見られた毒性は高血糖（2%）であった。

再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンを比較した試験で見られた重篤な有害事象及び投与中止に至った事象

重篤な有害事象の定義は、因果関係を問わず死亡に至った事象、生命を脅かした事象、入院あるいは入院期間の延長を要した事象、重大な障害に至った事象あるいは重要な医学的事象とした。

臨床試験中、VELCADE投与群では144例（44%）、デキサメタゾン投与群では144例（43%）に重篤な有害事象が発現した。VELCADE投与群で最も高頻度に見られた重篤な有害事象は発熱（6%）、下痢（5%）、呼吸困難ならびに肺炎（4%）及び嘔吐（3%）であった。また、デキサメタゾン投与群で最も高頻度に見られた重篤な有害事象は肺炎（7%）、発熱（4%）及び高血糖（3%）であった。

治験責任医師によって因果関係ありと判定された有害事象による投与中止例は145例で、そのうちVELCADE投与患者は331例中84例（25%）、デキサメタゾン投与患者は332例中61例（18%）であった。VELCADE投与患者331例で最も高頻度に見られた投与中止に至る薬剤との因果関係ありの事象は末梢性ニューロパチー（8%）であった。また、デキサメタゾン投与患者332例で最も高頻度に見られた投与中止に至る薬剤と関連ある事象は精神病性障害ならびに高血糖（それぞれ2%）であった。

再発性多発性骨髄腫を対象とした試験では、4例の死亡がVELCADEに関連ありとされ、内訳は心原性ショック、呼吸不全、うっ血性心不全及び心停止が各1例であった。また、4例の死亡がデキサメタゾンに関連ありとされ、内訳は敗血症2例、細菌性髄膜炎1例及び自宅での突然死1例であった。

再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンを比較した試験で最も高頻度に見られた有害事象

再発性多発性骨髄腫を対象とした試験で最も高頻度に見られた有害事象を表8に示す。VELCADE投与群において10%以上の頻度で発現した有害事象すべてを記載した。

表8 再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEとデキサメタゾンを比較した試験
(N=663)で最も高頻度に見られたGrade 3及び4の有害事象(VELCADE投与群で≥10%)

	投与群					
	VELCADE (n=331)			デキサメタゾン (n=332)		
	[n (%)]			[n (%)]		
	全事象	Grade 3	Grade 4	全事象	Grade 3	Grade 4
有害事象	331 (100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
無力症	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
下痢	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
悪心	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
便秘	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
末梢性ニューロパチー	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
嘔吐	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
発熱	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
血小板減少症	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
精神障害	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	26 (8)	3 (<1)
無食欲及び食欲減退	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
錯感覚及び異常感覚	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
貧血	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
頭痛	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
咳嗽	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
呼吸困難	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
好中球減少症	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
発疹	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
不眠症	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
腹痛	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
骨痛	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
下気道・肺感染	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	24 (7)	1 (<1)
四肢痛	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
背部痛	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
関節痛	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
浮動性めまい (回転性めまいを除く)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
鼻咽頭炎	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
带状疱疹	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
筋痙攣	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
筋肉痛	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
悪寒	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
末梢性浮腫	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

再発性多発性骨髄腫を対象とした第Ⅱ相非盲検長期試験の安全性経験

患者63例における第Ⅱ相長期試験において、VELCADEの延長投与による新たな蓄積性あるいは長期毒性は認められなかった。先行した試験におけるVELCADEの投与期間も含め、本試験の患者は合計5.3～23カ月間投与を受けた〔臨床試験（14）参照〕。

再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEの皮下投与と静脈内投与を比較した第Ⅲ相非盲検試験の安全性経験

VELCADE 1.3 mg/m²を推奨用量として皮下投与した際の安全性及び有効性が第Ⅲ相

試験において評価された。本試験は、再発性多発性骨髄腫222例を対象としてVELCADEの皮下投与と静脈内投与を比較した無作為化比較試験である。VELCADEの皮下投与（n=147）及び静脈内投与（n=74）における安全性データを、以下及び表9に示す〔臨床試験（14.1）参照〕。

表9 再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEの皮下投与と静脈内投与を比較した試験（N=221）で最も高頻度に見られたGrade 3及び4以上の有害事象（≥10%）

MedDRA器官分類 MedDRA 基本語	皮下投与（N=147） ^a			静脈内投与（N=74） ^a		
	Total n (%)	毒性Grade, n (%) 3 ≥ 4		Total n (%)	毒性Grade, n (%) 3 ≥ 4	
血液およびリンパ系障害						
貧血	53 (36)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
白血球減少症	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
好中球減少症	42 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
血小板減少症	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
胃腸障害						
腹部痛	5 (3)	1 (1)	0	8 (11)	0	0
上腹部痛	3 (2)	0	0	8 (11)	0	0
便秘	21 (14)	1 (1)	0	11 (15)	1 (1)	0
下痢	35 (24)	2 (1)	1 (1)	27 (36)	3 (4)	1 (1)
悪心	27 (18)	0	0	14 (19)	0	0
嘔吐	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)
全身障害および投与局所様態						
無力症	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
疲労	17 (12)	3 (2)	0	15 (20)	3 (4)	0
発熱	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0
感染症および寄生虫症						
带状疱疹	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
臨床検査						
体重減少	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	21 (14)	1 (1)	0	8 (11)	1 (1)	1 (1)
四肢痛	8 (5)	1 (1)	0	8 (11)	2 (3)	0
神経系障害						
頭痛	5 (3)	0	0	8 (11)	0	0
神経痛	35 (24)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
末梢性ニューロパチーNEC ^b	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)
精神障害						
不眠症	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
血管障害						
高血圧	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0

^a 安全性評価集団：少なくとも1回の投与を受けた皮下投与群147例及び静脈内投与群74例

^b MedDRAの高位語を表わす

全体として、皮下投与群と静脈内投与群の安全性データは類似していた。いくつかのGrade3以上の有害事象の発現率に差が認められた。5%以上の差が報告されたものは、神経痛（皮下投与3% vs. 静脈内投与9%）、末梢性ニューロパチー（皮下投与6% vs. 静脈内投与16%）及び血小板減少症（皮下投与13% vs. 静脈内投与19%）であった。

皮下投与群の患者の6%に有害事象として注射部位反応が報告された（ほとんどは発赤）。重度の反応は2例（1%）の患者のみに報告され、それぞれ掻痒症及び発赤であった。注射部位反応により、1例の患者では投与濃度の減少、他の1例では投与中止となった。注射部位反応の事象は中央値6日でいずれも回復した。

静脈内投与群の患者の43%に対して皮下投与群の患者の31%で、薬剤に関連する有害事象のため投与量は減量となった。投与量の減量に至った最も高頻度に見られた有害事象は、末梢性感覚性ニューロパチー（皮下投与群17%に対して静脈内投与群31%）及び神経痛（皮下投与群11%に対して静脈内投与群19%）であった。

再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEの皮下投与と静脈内投与を比較した試験において見られた重篤な有害事象（SAE）及び試験中止に至った事象

皮下投与群（36%）と静脈内投与群（35%）において、重篤な有害事象の発現は類似していた。皮下投与群において最も高頻度に報告されたSAEは、肺炎（6%）及び発熱（3%）であった。静脈内投与群で最も高頻度に報告されたSAEは、肺炎（7%）、下痢（4%）、末梢性感覚性ニューロパチー（3%）及び腎不全（3%）であった。

薬剤に関連する有害事象のため試験の中止に至ったのは、静脈内投与群17例（23%）に対して皮下投与群27例（18%）であった。皮下投与群147例の患者のうち、試験中止に至った最も高頻度に報告された薬剤に関連する事象は、末梢性感覚性ニューロパチー（5%）及び神経痛（5%）であった。静脈内投与群74例の患者のうち、試験中止に至った最も高頻度に報告された薬剤に関連する事象は、末梢性感覚性ニューロパチー（9%）及び神経痛（9%）であった。

皮下投与群の患者2例（1%）及び静脈内投与群の患者1例（1%）は、薬剤に関連する有害事象により試験中に死亡した。皮下投与群での死因はそれぞれ肺炎及び突然死であった。静脈内投与群での死因は冠動脈不全であった。

統合安全性概要（再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者（1008例）及び前治療歴のあるマントル細胞リンパ腫患者（155例）の1163例を対象にVELCADE単剤を1.3 mg/m²にて週2回を2週間、その後、10日間休薬を行う第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で得られた安全性データを統合し、表にまとめた。この解析に、再発性多発性骨髄腫を対象としてVELCADEの皮下投与と静脈内投与を比較した非盲検第Ⅲ相試験の成績は含まれていない。統合した試験では、VELCADEの安全性プロファイルは多発性骨髄腫患者とマントル細胞リンパ腫患者で類似していた[臨床試験（14）参照]。

統合解析において、最も高頻度に報告された有害事象は無力症（疲労、倦怠感及び脱力を含む）（64%）、悪心（55%）、下痢（52%）、便秘（41%）、末梢性ニューロパチーNEC（末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性ニューロパチー悪化を含む）（39%）、血小板減少症ならびに食欲減退（無食欲を含む）（それぞれ36%）、発熱（34%）、嘔吐（33%）及び貧血（29%）であった。患者の20%は少なくとも1回のGrade 4以上の毒性を経験しており、最も高頻度に見られた毒性は血小板減少症（5%）と好中球減少症（3%）であった。

統合安全性概要に記載のある重篤な有害事象及び投与中止に至った事象

試験期間中、50%の患者が重篤な有害事象を発現した。最も高頻度に見られた重篤な有害事象は肺炎（7%）、発熱（6%）、下痢（5%）、嘔吐（4%）及び悪心、脱水、呼吸困難ならびに血小板減少症（それぞれ3%）であった。

治験責任医師によって薬剤との因果関係ありと判定された有害事象による投与中止例は患者の22%で発現した。中止の理由として、末梢性ニューロパチー（8%）、無力症（3%）及び血小板減少症ならびに下痢（それぞれ2%）があった。

全体では患者の2%が死亡し、治験医師により治験薬と関連あり（possibly related）と判断された。内訳は、心停止、うっ血性心不全、呼吸不全、腎不全、肺炎及び敗血症であった。

統合安全性概要 に記載のある最も高頻度に見られた有害事象

最も高頻度に見られた有害事象を表10に示す。10%以上で発現した有害事象すべてを記載した。ランダム化した対照群がない場合、薬剤に起因した事象と患者の原疾患を反映した事象とを判別できないことが多い。後述の特定副作用に関する考察を参照のこと。

表10 再発性多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象にVELCADE 1.3 mg/m²を用いた臨床試験の統合解析(N=1163)で最も高頻度に見られた有害事象(全体で≥10%)

有害事象	全患者 (N=1163)		多発性骨髄腫 (N=1008)		マントル細胞 リンパ腫 (N=155)	
	全事象	≥ Grade3	全事象	≥ Grade3	全事象	≥ Grade3
無力症	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
悪心	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
下痢	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
便秘	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
末梢性ニューロパチー	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114 (11)	85 (55)	20 (13)
血小板減少症	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
食欲減退	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
発熱	401 (34)	36 (3)	371 (37)	34 (3)	30 (19)	2 (1)
嘔吐	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
貧血	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
浮腫	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
錯感覚及び異常感覚	254 (22)	16 (1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
頭痛	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
呼吸困難	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
咳嗽	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
不眠症	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
発疹	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
関節痛	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
好中球減少症	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
浮動性めまい (回転性めまいは含まない)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
四肢痛	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7 (5)	0
腹痛	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
骨痛	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
背部痛	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
低血圧	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
帯状疱疹	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
鼻咽頭炎	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
上気道感染	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1 (<1)	24 (15)	1 (<1)
筋肉痛	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
肺炎	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
筋痙攣	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
脱水	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
不安	118 (10)	6 (<1)	111 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

再発性多発性骨髄腫を対象とした統合した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験及びマントル細胞リンパ腫を対象とした第Ⅱ相試験で見られた重篤な有害事象の詳細

胃腸障害

患者の87%が最低1つの胃腸障害を経験した。最も高頻度に見られた胃腸障害として悪心、下痢、便秘、嘔吐及び食欲減退があった。そのほかの胃腸障害として消化不良及び味覚異常があった。18%がGrade 3の胃腸障害を経験し、1%がGrade 4の胃腸障害を経験した。また、胃腸障害は11%で重篤と判定された。5%は胃腸障害により中止となった。悪心はマントル細胞リンパ腫患者（44%）に比して、多発性骨髄腫患者（57%）でより高頻度に報告された〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕。

血小板減少症

どの臨床試験においても、VELCADEに関連した血小板減少症は発現し、各サイクルの投与期間（1～11日目）に減少し、10日間の休薬期間中に投与開始前値まで回復に向かうという特徴がみられた。全体として血小板減少症は患者の36%で報告された。血小板減少症は24%でGrade 3、5%でGrade 4以上、3%で重篤と判定され、2%でVELCADEの投与中止となった〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。血小板減少症は、マントル細胞リンパ腫患者（21%）に比して、多発性骨髄腫患者（38%）でより高頻度に報告された。また、Grade 3以上の血小板減少症もマントル細胞リンパ腫患者（11%）に比して、多発性骨髄腫患者（32%）でより高頻度に報告された〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。

末梢性ニューロパチー

全体として末梢性ニューロパチーNECは患者の39%で報告された。末梢性ニューロパチーは患者の11%でGrade 3、1%未満でGrade 4と判定され、8%でVELCADEの投与中止となった。末梢性ニューロパチーは多発性骨髄腫患者（37%）に比して、マントル細胞リンパ腫患者（55%）でより高頻度に報告された。

再発性多発性骨髄腫を対象と試験において、Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者87例中、51%は初発から中央値3.5カ月で改善又は寛解を認めた。

多発性骨髄腫を対象とした第Ⅱ相試験でGrade 2の末梢性ニューロパチーを発現して投与中止に至ったか、Grade 3以上を発現した患者のうち、73%（24/33例）でVELCADEの用量調節後、VELCADEの最終投与中央値33日で1Grade以上の改善又は寛解を認めた〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

低血圧

VELCADE投与患者の13%で低血圧（体位性低血圧、起立性低血圧、詳細不明の低血圧）が発現した。低血圧は患者の大半でGrade 1又は2であり、3%がGrade 3、1%未満でGrade 4以上であった。低血圧は患者の3%で重篤と判定され、1%で低血圧によりVELCADEの投与中止となった。低血圧の発現率は多発性骨髄腫患者（12%）とマントル細胞リンパ腫患者（15%）で同程度であった。患者の2%は低血圧と失神を発現した。VELCADE投与中の患者では、降圧薬の用量調節が必要となることがある〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

好中球減少症

好中球数はVELCADE投与期間中（1～11日目）に減少し、10日間の休薬期間中に投与開始前値に回復する傾向が見られた。全体として、好中球減少症は患者の17%で認められ、9%でGrade 3となり3%でGrade 4以上となった。また、好中球減少症は患者の1%未満で

重篤と判定され、1%未満で好中球減少症によりVELCADEの投与中止となった。好中球減少症はマンツル細胞リンパ腫患者（6%）に比して、多発性骨髄腫患者（18%）でより高頻度に報告された。また、Grade 3以上の好中球減少症もマンツル細胞リンパ腫患者（4%）に比して、多発性骨髄腫患者（14%）でより高頻度に報告された〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。

無力症（疲労、倦怠感、脱力）

無力症は患者の64%で報告された。無力症は患者の16%でGrade 3、1%未満でGrade 4以上と判定された。4%でVELCADEの投与中止となった。無力症は多発性骨髄腫患者の62%、マンツル細胞リンパ腫患者の72%で報告された。

発熱

発熱（> 38°C）は患者の34%で報告された。この事象は患者の3%でGrade 3、1%未満でGrade 4以上と判定され、6%で重篤と判定され、1%未満でVELCADEの投与中止となった。発熱はマンツル細胞リンパ腫患者（19%）に比して、多発性骨髄腫患者（37%）でより高頻度に報告された。

また、Grade 3以上の発熱は多発性骨髄腫患者の3%、マンツル細胞リンパ腫患者の1%で発現した。

ヘルペスウイルス感染

医師は、VELCADE投与中の患者において抗ウイルス予防薬の使用を検討すべきである。未治療の再発性多発性骨髄腫を対象としたランダム化試験において、帯状疱疹の再活性化は対照群（4～5%）に比してVELCADE投与群（13%）でより高頻度に認められた。また、単純ヘルペスはVELCADE投与群の2～8%、対照群の1～5%で見られた。未治療の多発性骨髄腫を対象とした試験において、VELCADE、メルファラン及びプレドニゾン併用群におけるヘルペスウイルス再活性化は抗ウイルス剤の予防投与を受けていない群（17%）に比して、抗ウイルス剤の予防投与を受けている群（3%）での発現頻度が低かった。

また、市販後経験においてまれにヘルペス性髄膜脳炎及びヘルペス眼感染の報告がある。

そのほか臨床試験で見られた有害事象

臨床試験からは、VELCADEを単独、あるいはほかの化学療法との併用により投与された患者において、上述されていない以下のような臨床的に重篤な有害事象が報告されている。これらの試験は血液悪性疾患及び固形癌に罹患する患者を対象とした。

血液およびリンパ系障害

播種性血管内凝固、リンパ球減少症、白血球減少症

心臓障害

狭心症、心房細動悪化、心房粗動、徐脈、洞停止、心アミロイドーシス、完全房室ブロック、心筋虚血、心筋梗塞、心膜炎、心嚢液貯留、トルサードポアント、心室性頻脈

耳および迷路障害

聴覚障害、回転性めまい

眼障害

複視及び霧視、結膜感染、眼刺激

胃腸障害

腹水、嚥下障害、宿便、胃腸炎、出血性胃炎、吐血、出血性十二指腸炎、麻痺性イレウス、大腸閉塞、麻痺性腸閉塞、腹膜炎、小腸閉塞、大腸穿孔、口内炎、メレナ、急性膵炎、口腔内出血、胃食道逆流性疾患

全身障害および投与局所様態

注射部位紅斑、神経痛、注射部位疼痛、注射部位刺激感、静脈炎

肝胆道系障害

胆汁うっ滞、肝出血、高ビリルビン血症、門脈血栓症、肝炎、肝不全

免疫系障害

アナフィラキシー反応、薬物過敏症、免疫複合体を介した過敏反応、血管浮腫、喉頭浮腫

感染症および寄生虫症

アスペルギルス症、菌血症、尿路感染、ヘルペスウイルス感染、リステリア症、敗血症性ショック、トキソプラズマ症、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、カテーテル関連感染

傷害、中毒および処置合併症

カテーテル関連合併症、骨格系骨折、硬膜下血腫

代謝および栄養障害

低カルシウム血症、高尿酸血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症

神経系障害

運動失調、昏睡、構語障害、自律神経失調、脳症、脳麻痺、大発作痙攣、出血性卒中、運動機能障害、脊髄圧迫、麻痺、带状疱疹後神経痛、一過性脳虚血発作

精神障害

激越、錯乱状態、精神状態変化、精神病性障害、自殺念慮

腎および尿路障害

腎結石症、両側水腎症、膀胱痙攣、血尿、出血性膀胱炎、尿失禁、尿閉、腎不全（急性および慢性）、増殖性糸球体腎炎

呼吸器、胸郭および縦隔障害

急性呼吸窮迫症候群、嚥下性肺炎、無気肺、慢性閉塞性気道疾患増悪、嚥下障害、呼吸困難、労作性呼吸困難、鼻出血、喀血、低酸素症、肺浸潤、胸水、肺臓炎、呼吸窮迫、肺高血圧症

皮膚および皮下組織障害

蕁麻疹、顔面浮腫、皮疹（そう痒を伴うことがある）、白血球破砕性血管炎

血管障害

脳血管発作、脳出血、深部静脈血栓症、末梢血管塞栓症、肺塞栓症、肺高血圧症

6.2. 市販後の使用経験

全世界でのVELCADEの市販後の経験から報告された副作用は以下のとおりである。これらの副作用は自発的に規模不明の集団から報告されものであるため、必ずしも高い信頼性で発現頻度を推測し、薬剤との因果関係を判定することはできない。

完全房室ブロック、心タンポナーデ、虚血性大腸炎、脳症、自律神経異常症、両耳難聴、播種性血管内凝固、肝炎、急性膵炎、急性びまん性浸潤性肺疾患、可逆性後白質脳症症候群、中毒性表皮壊死融解症、急性熱性好中球性皮膚症（スウィート症候群）、ヘルペ