

表 1.6-3 米国添付文書（2006 年 3 月改訂第 5 版）

1 **VELCADE® (bortezomib) for Injection**

2 **PRESCRIBING INFORMATION**

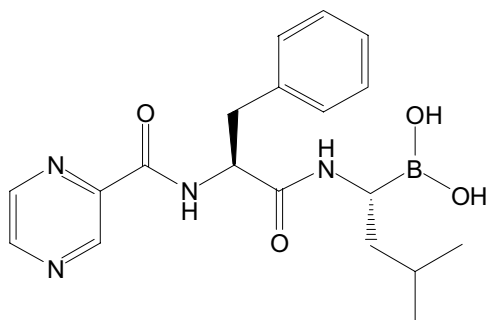
3 **DESCRIPTION**

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

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

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

13 Bortezomib has the following chemical structure:



14

15 The molecular weight is 384.24. The molecular formula is C₁₉H₂₅BN₄O₄. The solubility of
16 bortezomib, as the monomeric boronic acid, in water is 3.3 to 3.8 mg/mL in a pH range of 2 to
17 6.5.

18 **CLINICAL PHARMACOLOGY**

19 ***Mechanism of Action***

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

29

30 ***Pharmacokinetics***

31 Following intravenous administration of a 1.3 mg/m² dose, the median estimated maximum
32 plasma concentration of bortezomib was 509 ng/mL (range=109 to 1300 ng/mL) in 8 patients
33 with multiple myeloma and creatinine clearance values ranging from 31 to 169 mL/min. The
34 mean elimination half-life of bortezomib after first dose ranged from 9 to 15 hours at doses
35 ranging from 1.45 to 2.00 mg/m² in patients with advanced malignancies. The pharmacokinetics
36 of bortezomib as a single agent have not been fully characterized at the recommended dose in
37 multiple myeloma patients.

38
39 ***Distribution***

40 The distribution volume of bortezomib as a single agent was not assessed at the recommended
41 dose in patients with multiple myeloma. The binding of bortezomib to human plasma proteins
42 averaged 83% over the concentration range of 100 to 1000 ng/mL.

43
44 ***Metabolism***

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

53 ***Elimination***

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

55 ***Special Populations***

56 ***Age, Gender, and Race:*** The effects of age, gender, and race on the pharmacokinetics of
57 bortezomib have not been evaluated.

58 ***Hepatic Impairment:*** No pharmacokinetic studies were conducted with bortezomib in patients
59 with hepatic impairment (see **PRECAUTIONS**).

60 ***Renal Impairment:*** No pharmacokinetic studies were conducted with bortezomib in patients
61 with renal impairment. Clinical studies included patients with creatinine clearance values as low
62 as 13.8 mL/min (see **PRECAUTIONS**).

63 ***Pediatric:*** There are no pharmacokinetic data in pediatric patients.

64 ***Drug Interactions***

65 No formal drug interaction studies have been conducted with bortezomib.

66 *In vitro* studies with human liver microsomes indicate that bortezomib is primarily a substrate of
67 cytochrome P450 3A4, 2C19, and 1A2 (see **PRECAUTIONS**).

68 Bortezomib is a poor inhibitor of human liver microsome cytochrome P450 1A2, 2C9, 2D6, and
69 3A4, with IC₅₀ values of >30μM (>11.5μg/mL). Bortezomib may inhibit 2C19 activity (IC₅₀ =
70 18 μM, 6.9 μg/mL) and increase exposure to drugs that are substrates for this enzyme.

71 Bortezomib did not induce the activities of cytochrome P450 3A4 and 1A2 in primary cultured
72 human hepatocytes.

73

74 **CLINICAL STUDIES**

75 ***Randomized, Open-Label Clinical Study in Relapsed Multiple Myeloma***

76 A prospective phase 3, international, randomized (1:1), stratified, open-label clinical trial
77 enrolling 669 patients was designed to determine whether VELCADE resulted in improvement
78 in time to progression (TTP) compared to high-dose dexamethasone in patients with progressive
79 multiple myeloma following 1 to 3 prior therapies. Patients considered to be refractory to prior
80 high-dose dexamethasone were excluded as were those with baseline grade ≥ 2 peripheral
81 neuropathy or platelet counts <50,000/μL. A total of 627 patients were evaluable for response.

82 Stratification factors were based on the number of lines of prior therapy the patient had
83 previously received (1 previous line versus more than 1 line of therapy), time of progression
84 relative to prior treatment (progression during or within 6 months of stopping their most recent
85 therapy versus relapse >6 months after receiving their most recent therapy), and screening
86 β₂-microglobulin levels (≤2.5 mg/L versus >2.5 mg/L).

87 Baseline patient and disease characteristics are summarized in **Table 1**.

Table 1: Summary of Baseline Patient and Disease Characteristics in the Phase 3 Trial

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 x 10 ⁹ /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%
All Patients		
	(N=333)	(N=336)
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%

89 Patients in the VELCADE treatment group were to receive eight 3-week treatment cycles
90 followed by three 5-week treatment cycles of VELCADE. Within each 3-week treatment cycle,
91 VELCADE 1.3 mg/m²/dose alone was administered by IV bolus twice weekly for 2 weeks on
92 Days 1, 4, 8, and 11 followed by a 10-day rest period (Days 12 to 21). Within each 5-week
93 treatment cycle, VELCADE 1.3 mg/m²/dose alone was administered by IV bolus once weekly
94 for 4 weeks on Days 1, 8, 15, and 22 followed by a 13-day rest period (Days 23 to 35) (**see**
95 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

96 Patients in the dexamethasone treatment group were to receive four 5-week treatment cycles
97 followed by five 4-week treatment cycles. Within each 5-week treatment cycle, dexamethasone
98 40 mg/day PO was administered once daily on Days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 followed by a
99 15-day rest period (Days 21-35). Within each 4-week treatment cycle, dexamethasone 40
100 mg/day PO was administered once daily on Days 1 to 4 followed by a 24-day rest period (Days 5
101 to 28). Patients with documented progressive disease on dexamethasone were offered
102 VELCADE at a standard dose and schedule on a companion study.

103 Following a preplanned interim analysis of time to progression, the dexamethasone arm was
104 halted and all patients randomized to dexamethasone were offered VELCADE, regardless of
105 disease status. At this time of study termination, a final statistical analysis was performed. Due

106 to this early termination of the study, the median duration of follow-up for surviving patients
107 (n=534) is limited to 8.3 months.

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

113 The time to event analyses and response rates from the phase 3 trial are presented in **Table 2**.
114 Response and progression were assessed using the European Group for Blood and Marrow
115 Transplantation (EBMT) criteria.¹ Complete response (CR) required < 5% plasma cells in the
116 marrow, 100% reduction in M-protein, and a negative immunofixation test (IF⁻). Partial
117 Response (PR) requires ≥50% reduction in serum myeloma protein and ≥90% reduction of urine
118 myeloma protein on at least 2 occasions for a minimum of at least 6 weeks along with stable
119 bone disease and normal calcium. Near complete response (nCR) was defined as meeting all the
120 criteria for complete response including 100% reduction in M-protein by protein electrophoresis,
121 however M-protein was still detectable by immunofixation (IF⁺).

122
123
124
125

Table 2: Summary of Efficacy Analyses in the Randomized Phase 3 Study

	All Patients		1 Prior Line of Therapy		> 1 Prior Line of Therapy	
	VELCADE n=333	Dex n=336	VELCADE n=132	Dex n=119	VELCADE n=200	Dex n=217
Efficacy Endpoint						
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 (6.2, 8.8)	5.6 (3.4, 6.3)	4.9 (4.2, 6.3)	2.9 (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	
Median Response Duration						
CR ^f	9.9 mo	NE ⁱ	9.9 mo	NE	6.3 mo	NA ^j
nCR ^f	11.5 mo	9.2 mo	NE	NE	11.5 mo	9.2 mo
CR + PR ^f	8.0 mo	5.6 mo	8.1 mo	6.2 mo	7.8 mo	4.1 mo

126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144

^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 criteria¹; 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;
ⁱ Not Estimable.
^j Not Applicable, no patients in category.

145 TTP was statistically significantly longer on the VELCADE arm (see Fig. 1).

146

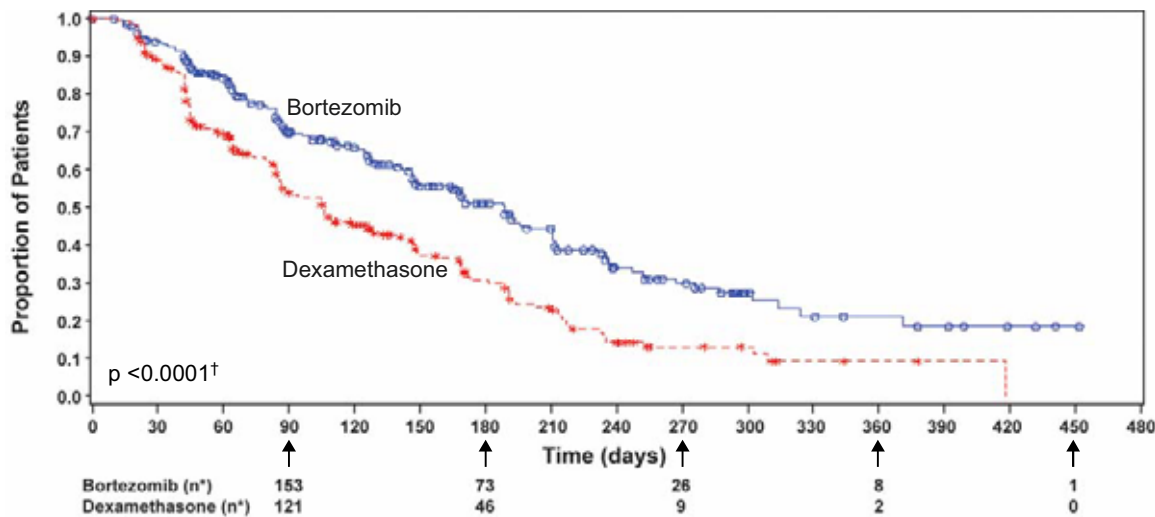
147

**Fig. 1: Time to Progression
Bortezomib vs. Dexamethasone**

148

149

150



151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

* Patients remaining after the indicated timepoint
† p-value from log-rank test

162 As shown in Figure 2, VELCADE had a significant survival advantage relative to
163 dexamethasone ($p < 0.05$). The median follow-up was 8.3 months.

164

**Fig. 2: Overall Survival
Bortezomib vs. Dexamethasone**

165

166

167

168

169

170

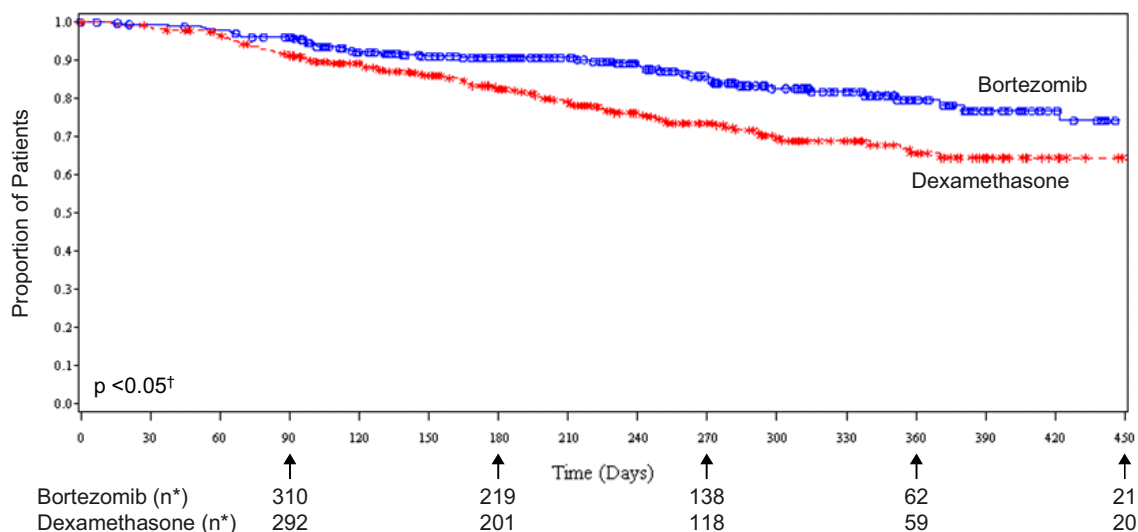
171

172

173

174

175



176

177

178

179

* Patients remaining after the indicated timepoint
† p-value from log-rank test

180 For the 121 patients achieving a response (CR or PR) on the VELCADE arm, the median
181 duration was 8.0 months (95% CI: 6.9, 11.5 months) compared to 5.6 months (95% CI:

182 4.8, 9.2 months) for the 56 responders on the dexamethasone arm. The response rate was
183 significantly higher on the VELCADE arm regardless of β_2 -microglobulin levels at
184 baseline.

185

186 ***Phase 2 Single-arm Clinical Study in Relapsed Multiple Myeloma***

187 The safety and efficacy of VELCADE in relapsed multiple myeloma were evaluated in
188 an open-label, single-arm, multicenter study of 202 patients who had received at least 2
189 prior therapies and demonstrated disease progression on their most recent therapy. The
190 median number of prior therapies was 6. Baseline patient and disease characteristics are
191 summarized in **Table 3**.

192 An IV bolus injection of VELCADE 1.3 mg/m²/dose was administered twice weekly for
193 2 weeks on Days 1, 4, 8, and 11 followed by a 10-day rest period (Days 12 to 21) for a
194 maximum of 8 treatment cycles. The study employed dose modifications for toxicity (**see**
195 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Patients who experienced a response to
196 VELCADE were allowed to continue VELCADE treatment in an extension study.

197
198

Table 3: Summary of Baseline Patient and Disease Characteristics in a Single-arm Phase 2 Study*

N = 202	
Patient Characteristics	
Median age in years (range)	59 (34, 84)
Gender: Male/female	60% / 40%
Race: Caucasian/black/other	81% / 10% / 8%
Karnofsky Performance Status score ≤ 70	20%
Hemoglobin < 100 g/L	44%
Platelet count $< 75 \times 10^9/L$	21%
Disease Characteristics	
Type of myeloma (%): IgG/IgA/Light chain	60% / 24% / 14%
Median β_2 -microglobulin (mg/L)	3.5
Median creatinine clearance (mL/min)	73.9
Abnormal cytogenetics	35%
Chromosome 13 deletion	15%
Median Duration of Multiple Myeloma Since Diagnosis in Years	4.0
Previous Therapy	
Any prior steroids, e.g., dexamethasone, VAD	99%
Any prior alkylating agents, e.g., MP, VBMCP	92%
Any prior anthracyclines, e.g., VAD, mitoxantrone	81%
Any prior thalidomide therapy	83%
Received at least 2 of the above	98%
Received at least 3 of the above	92%
Received all 4 of the above	66%
Any prior stem cell transplant/other high-dose therapy	64%
Prior experimental or other types of therapy	44%

199 * Based on number of patients with baseline data available

200 Responses to VELCADE alone are shown in **Table 4**. Response rates to VELCADE
 201 alone were determined by an independent review committee (IRC) based on EBMT
 202 criteria.¹ Response rates using the Southwest Oncology Group (SWOG) criteria² are also
 203 shown. SWOG response required a $\geq 75\%$ reduction in serum myeloma protein and/or
 204 $\geq 90\%$ urine protein. A total of 188 patients were evaluable for response; 9 patients with
 205 nonmeasurable disease could not be evaluated for response by the IRC, and 5 patients
 206 were excluded from the efficacy analyses because they had had minimal prior therapy.
 207 The mean number of cycles administered was 6. The median time to response was 38
 208 days (range 30 to 127 days). The median survival of all patients enrolled was 17 months
 209 (range < 1 to 36+ months).

210

211
212

Table 4: Summary of Disease Outcomes (Phase 2 study)

Response Analyses (VELCADE monotherapy) N = 188	N (%)	(95% CI)
Overall Response Rate (EBMT) (CR + PR)	52 (28%)	(21, 35)
Complete Response (CR)	5 (3%)	(1, 6)
Partial Response (PR)	47 (25%)	(19, 32)
Clinical Remission (SWOG) ^a	33 (18%)	(12, 24)
Kaplan-Meier Estimated Median Duration of Response (95% CI)	385 Days	(245, 538)

213 ^a **Clinical Remission (SWOG)** required $\geq 75\%$ reduction in serum myeloma protein and/or $\geq 90\%$ reduction
214 of urine myeloma protein on at least 2 occasions for a minimum of at least 6 weeks, stable bone disease
215 and normal calcium.²

216 Of the 202 patients enrolled, 35% were 65 years of age or older. Nineteen percent (19%)
217 of patients aged 65 years or older experienced CR or PR.

218 In this study, the response rate to VELCADE, based on a univariate analysis, was
219 independent of the number and types of prior therapies. There was a decreased
220 likelihood of response in patients with either $>50\%$ plasma cells or abnormal cytogenetics
221 in the bone marrow. Responses were seen in patients with chromosome 13
222 abnormalities.

223 *A Randomized Phase 2 Dose-Response Study in Relapsed Multiple Myeloma*
224 An open-label, multicenter study randomized 54 patients with multiple myeloma who had
225 progressed or relapsed on or after front-line therapy to receive VELCADE 1.0 mg/m² or
226 1.3 mg/m² IV bolus twice weekly for 2 weeks on Days 1, 4, 8, and 11 followed by a 10-
227 day rest period (Days 12 to 21). The median duration of time between diagnosis of
228 multiple myeloma and first dose of VELCADE on this trial was 2.0 years, and patients
229 had received a median of 1 prior line of treatment (median of 3 prior therapies). A single
230 complete response was seen at each dose. The overall response rates (CR + PR) were
231 30% (8/27) at 1.0 mg/m² and 38% (10/26) at 1.3 mg/m².

232 *A Phase 2 Open-Label Extension Study*

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

244 **INDICATIONS AND USAGE**

245 VELCADE[®] (bortezomib) for Injection is indicated for the treatment of multiple
246 myeloma patients who have received at least 1 prior therapy.

247 **CONTRAINDICATIONS**

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

250 **WARNINGS**

251 VELCADE should be administered under the supervision of a physician experienced in
252 the use of antineoplastic therapy.

253 ***Pregnancy Category D***

254 Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant while being treated
255 with VELCADE.

256
257 Bortezomib was not teratogenic in nonclinical developmental toxicity studies in rats and
258 rabbits at the highest dose tested (0.075 mg/kg; 0.5 mg/m² in the rat and 0.05 mg/kg; 0.6
259 mg/m² in the rabbit) when administered during organogenesis. These dosages are
260 approximately half the clinical dose of 1.3 mg/m² based on body surface area.

261
262 Pregnant rabbits given bortezomib during organogenesis at a dose of 0.05mg/kg (0.6
263 mg/m²) experienced significant post-implantation loss and decreased number of live
264 fetuses. Live fetuses from these litters also showed significant decreases in fetal weight.
265 The dose is approximately 0.5 times the clinical dose of 1.3 mg/m² based on body surface
266 area.

267 No placental transfer studies have been conducted with bortezomib. There are no
268 adequate and well-controlled studies in pregnant women. If VELCADE is used during
269 pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient
270 should be apprised of the potential hazard to the fetus.

271 **PRECAUTIONS**

272 ***Peripheral Neuropathy:*** VELCADE treatment causes a peripheral neuropathy that is
273 predominantly sensory. However, cases of severe sensory and motor peripheral
274 neuropathy have been reported. Patients with pre-existing symptoms (numbness, pain or
275 a burning feeling in the feet or hands) and/or signs of peripheral neuropathy may
276 experience worsening peripheral neuropathy (including ≥ Grade 3) during treatment with
277 VELCADE. Patients should be monitored for symptoms of neuropathy, such as a
278 burning sensation, hyperesthesia, hypoesthesia, paresthesia, discomfort or neuropathic
279 pain. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require change
280 in the dose and schedule of VELCADE (**see DOSAGE AND ADMINISTRATION**).
281 Following dose adjustments, improvement in or resolution of peripheral neuropathy was
282 reported in 51% of patients with ≥ Grade 2 peripheral neuropathy in the phase 3 study.
283 Improvement in or resolution of peripheral neuropathy was reported in 73% of patients
284 who discontinued due to Grade 2 neuropathy or who had ≥ Grade 3 peripheral
285 neuropathy in the phase 2 studies (**also see ADVERSE REACTIONS**).

286 **Hypotension:** In phase 2 and 3 studies, the incidence of hypotension (postural,
287 orthostatic, and hypotension NOS) was 11% to 12%. These events are observed
288 throughout therapy. Caution should be used when treating patients with a history of
289 syncope, patients receiving medications known to be associated with hypotension, and
290 patients who are dehydrated. Management of orthostatic/postural hypotension may
291 include adjustment of antihypertensive medications, hydration, and administration of
292 mineralocorticoids and/or sympathomimetics (see **ADVERSE REACTIONS**).

293 **Cardiac Disorders:** Acute development or exacerbation of congestive heart failure,
294 and/or new onset of decreased left ventricular ejection fraction has been reported,
295 including reports in patients with few or no risk factors for decreased left ventricular
296 ejection fraction. Patients with risk factors for, or existing heart disease should be closely
297 monitored. In the phase 3 study, the incidence of any treatment-emergent cardiac
298 disorder was 15% and 13% in the VELCADE and dexamethasone groups, respectively.
299 The incidence of heart failure events (acute pulmonary edema, cardiac failure, congestive
300 cardiac failure, cardiogenic shock, pulmonary edema) was similar in the VELCADE and
301 dexamethasone groups, 5% and 4%, respectively. There have been isolated cases of QT-
302 interval prolongation in clinical studies; causality has not been established.

303 **Pulmonary Disorders:** There have been rare reports of acute diffuse infiltrative
304 pulmonary disease of unknown etiology such as pneumonitis, interstitial pneumonia, lung
305 infiltration and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients receiving
306 VELCADE. Some of these events have been fatal. A higher proportion of these events
307 have been reported in Japan. In the event of new or worsening pulmonary symptoms, a
308 prompt diagnostic evaluation should be performed and patients treated appropriately.
309

310 In a clinical trial, the first two patients given high-dose cytarabine ($2\text{g}/\text{m}^2$ per day) by
311 continuous infusion with daunorubicin and VELCADE for relapsed acute myelogenous
312 leukemia died of ARDS early in the course of therapy.

313 **Laboratory Tests:** Complete blood counts (CBC) should be frequently monitored
314 throughout treatment with VELCADE.

315 **Gastrointestinal Adverse Events:** VELCADE treatment can cause nausea, diarrhea,
316 constipation, and vomiting (see **ADVERSE REACTIONS**) sometimes requiring use of
317 antiemetic and antidiarrheal medications. Fluid and electrolyte replacement should be
318 administered to prevent dehydration.

319 **Thrombocytopenia/Neutropenia:** VELCADE is associated with thrombocytopenia and
320 neutropenia (see **ADVERSE EVENTS**). Platelets and neutrophils were lowest at Day 11
321 of each cycle of VELCADE treatment and typically recovered to baseline by the next
322 cycle. The cyclical pattern of platelet and neutrophil decreases and recovery remained
323 consistent over the 8 cycles of twice weekly dosing, and there was no evidence of
324 cumulative thrombocytopenia or neutropenia. The mean platelet count nadir measured
325 was approximately 40% of baseline. The severity of thrombocytopenia related to
326 pretreatment platelet count is shown in **Table 5** for the phase 3 study. In the phase 3
327 study, the incidence of significant bleeding events (\geq Grade 3) was similar on both the
328 VELCADE (4%) and dexamethasone (5%) arms. Platelet counts should be monitored

329 prior to each dose of VELCADE. VELCADE therapy should be held when the platelet
 330 count is <25,000/ μ L and reinitiated at a reduced dose (see **DOSAGE AND**
 331 **ADMINISTRATION and ADVERSE REACTIONS**). There have been reports of
 332 gastrointestinal and intracerebral hemorrhage in association with VELCADE.
 333 Transfusions may be considered. The incidence of febrile neutropenia was <1% in both
 334 the phase 3 and phase 2 trials.

335 **Table 5: Severity of Thrombocytopenia Related to**
 336 **Pretreatment Platelet Count in the Phase 3 Study**

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
$\geq 75,000/\mu$ L	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50,000/\mu$ L- <75,000/ μ L	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10,000/\mu$ L-<50,000/ μ L	7	1 (14%)	5 (71%)

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

338 **Data were missing at baseline for 1 patient.

339 Thrombocytopenia was reported in 43% of patients in the phase 2 studies.

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

344 **Hepatic Events**

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

350 **Patients with Hepatic Impairment:** Bortezomib is metabolized by liver enzymes and
 351 bortezomib's clearance may decrease in patients with hepatic impairment. These patients
 352 should be closely monitored for toxicities when treated with VELCADE (see
 353 **CLINICAL PHARMACOLOGY/Pharmacokinetics-Special Populations**).

354 **Patients with Renal Impairment:** No clinical information is available on the use of
 355 VELCADE in patients with creatinine clearance values less than 13 mL/min and patients
 356 on hemodialysis. Patients with renal impairment should be closely monitored for
 357 toxicities when treated with VELCADE (see **CLINICAL**
 358 **PHARMACOLOGY/Pharmacokinetics-Special Populations**).

359 **Animal Toxicity Findings**

360 *Cardiovascular toxicity*

361 Studies in monkeys showed that administration of dosages approximately twice the
 362 recommended clinical dose resulted in heart rate elevations, followed by profound
 363 progressive hypotension, bradycardia, and death 12 to 14 hours post dose. Doses

364 ≥ 1.2 mg/m² induced dose-proportional changes in cardiac parameters. Bortezomib has
365 been shown to distribute to most tissues in the body, including the myocardium. In a
366 repeated dosing toxicity study in the monkey, myocardial hemorrhage, inflammation, and
367 necrosis were also observed.

368

369 *Chronic Administration*

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

377 *Information for Patients*

378 Physicians are advised to discuss the PATIENT INFORMATION section with patients
379 prior to treatment with VELCADE (see **PATIENT INFORMATION**).

380

381 *Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability:* VELCADE may
382 cause fatigue, dizziness, syncope, orthostatic/postural hypotension. Patients should be
383 advised not to drive or operate machinery if they experience these symptoms.

384 *Dehydration/Hypotension:* Since patients receiving VELCADE therapy may experience
385 vomiting and/or diarrhea, patients should be advised regarding appropriate measures to
386 avoid dehydration. Patients should be instructed to seek medical advice if they
387 experience symptoms of dizziness, light headedness or fainting spells.

388 *Drug Interactions*

389 No formal drug interaction studies have been conducted with VELCADE.

390 *In vitro* studies with human liver microsomes indicate that bortezomib is primarily a
391 substrate for cytochrome P450 3A4, 2C19, and 1A2. Patients who are concomitantly
392 receiving VELCADE and drugs that are inhibitors or inducers of cytochrome P450 3A4
393 should be closely monitored for either toxicities or reduced efficacy (see **CLINICAL**
394 **PHARMACOLOGY/Pharmacokinetics-Drug Interactions**).

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

399 *Drug Laboratory Test Interactions*

400 None known.

401 *Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility*

402 Carcinogenicity studies have not been conducted with bortezomib.

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

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

412 ***Pregnancy Category D (see WARNINGS)***

413 *Pregnancy/Nursing*: Patients should be advised to use effective contraceptive measures to
414 prevent pregnancy.

415 *Nursing Mothers*

416 It is not known whether bortezomib is excreted in human milk. Because many drugs are
417 excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in
418 nursing infants from VELCADE, women should be advised against breast feeding while
419 being treated with VELCADE.

420 *Pediatric Use*

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

422 *Geriatric Use*

423 Of the 669 patients enrolled, 245 (37%) were 65 years of age or older: 125 (38%) on the
424 VELCADE arm and 120 (36%) on dexamethasone arm. Median time to progression and
425 median duration of response for patients ≥ 65 were longer on VELCADE compared to
426 dexamethasone [5.5 mo versus 4.3 mo, and 8.0 mo versus 4.9 mo, respectively]. On the
427 VELCADE arm, 40% (n=46) of evaluable patients aged ≥ 65 experienced response
428 (CR+PR) versus 18% (n=21) on the dexamethasone arm. The incidence of Grade 3 and 4
429 events was 64%, 78% and 75% for VELCADE patients ≤ 50 , 51-64 and ≥ 65 years old,
430 respectively (see **CLINICAL STUDIES**).

431 In the phase 2 clinical study of 202 patients, 35% of patients were 65 years of age or
432 older, the incidence of Grade ≥ 3 events was 74%, 80%, and 85% for VELCADE patients
433 ≤ 50 , 51 to 65, and >65 years old, respectively (see **CLINICAL STUDIES**).

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

437

438 **ADVERSE REACTIONS**

439 ***Randomized Open-Label Phase 3 Clinical Study***

440 Among the 331 VELCADE treated patients, the most commonly reported events overall
441 were asthenic conditions (61%), diarrhea and nausea (each 57%), constipation (42%),
442 peripheral neuropathy NEC (36%), vomiting, pyrexia, thrombocytopenia, and psychiatric
443 disorders (each 35%), anorexia and appetite decreased (34%), paresthesia and dysesthesia
444 (27%), anemia and headache (each 26%), and cough (21%). The most commonly

445 reported adverse events reported among the 332 patients in the dexamethasone group
446 were psychiatric disorders (49%), asthenic conditions (45%), insomnia (27%), anemia
447 (22%), and diarrhea and lower respiratory/lung infections (each 21%). Fourteen percent
448 (14%) of patients in the VELCADE treated arm experienced a Grade 4 adverse event; the
449 most common toxicities were thrombocytopenia (4%), neutropenia (2%) and
450 hypercalcemia (2%). Sixteen percent (16%) of dexamethasone treated patients
451 experienced a Grade 4 adverse event; the most common toxicity was hyperglycemia
452 (2%).

453 *Serious Adverse Events (SAEs)*

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

462 A total of 145 patients, including 84 (25%) of 331 patients in the VELCADE treatment
463 group and 61 (18%) of 332 patients in the dexamethasone treatment group were
464 discontinued from treatment due to adverse events assessed as drug-related by the
465 investigators. Among the 331 VELCADE treated patients, the most commonly reported
466 drug-related event leading to discontinuation was peripheral neuropathy (8%). Among
467 the 332 patients in the dexamethasone group, the most commonly reported drug-related
468 events leading to treatment discontinuation were psychotic disorder and hyperglycemia
469 (2% each).

470 Four deaths were considered to be VELCADE related in the phase 3 study: 1 case each of
471 cardiogenic shock, respiratory insufficiency, congestive heart failure and cardiac arrest.
472 Four deaths were considered dexamethasone-related: 2 cases of sepsis, 1 case of
473 bacterial meningitis, and 1 case of sudden death at home.

474 The most common adverse events from the phase 3 study are shown in **Table 6**. All
475 adverse events with incidence $\geq 10\%$ in the VELCADE arm are included.

476
477

Table 6: Most Commonly Reported Adverse Events (≥10% in VELCADE arm), with Grades 3 and 4 Intensity in the Phase 3 Randomized Study (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
	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 ^a	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

478
479
480

^a Peripheral neuropathy includes all terms under peripheral neuropathy NEC, (peripheral neuropathy NOS, peripheral neuropathy aggravated, peripheral sensory neuropathy, and peripheral motor neuropathy, and neuropathy NOS).

481 ***Non-randomized Phase 2 Clinical Studies***

482 The two phase 2 studies described (see **CLINICAL STUDIES**) evaluated 228 patients
483 with multiple myeloma receiving VELCADE 1.3 mg/m²/dose twice weekly for 2 weeks
484 followed by a 10-day rest period (21-day treatment cycle length) for a maximum of 8
485 treatment cycles.

486 The most commonly reported adverse events were asthenic conditions (including fatigue,
487 malaise, and weakness) (65%), nausea (64%), diarrhea (51%), appetite decreased
488 (including anorexia), constipation, and thrombocytopenia (each 43%), peripheral
489 neuropathy (including peripheral sensory neuropathy and peripheral neuropathy
490 aggravated) (37%), pyrexia and vomiting (each 36%), and anemia (32%). Fourteen
491 percent (14%) of patients experienced at least 1 episode of Grade 4 toxicity; the most
492 common toxicities were thrombocytopenia (3%) and neutropenia (3%).

493 ***Serious Adverse Events (SAEs)***

494 A total of 113 (50%) of the 228 patients in the phase 2 studies experienced SAEs during
495 the studies. The most commonly reported SAEs included pyrexia and pneumonia (each
496 7%), diarrhea (6%), vomiting and dehydration (each 5%), and nausea (4%).

497 In the phase 2 clinical studies, adverse events thought by the investigator to be drug-
498 related and leading to discontinuation occurred in 18% of patients. The reasons for
499 discontinuation included peripheral neuropathy (5%), thrombocytopenia (4%), and
500 diarrhea and fatigue (each 2%).

501 Two deaths were reported and considered by the investigator to be possibly related to
502 study drug: 1 case of cardiopulmonary arrest and 1 case of respiratory failure.

503 The most common adverse events are shown in **Table 7**. All adverse events occurring at
504 $\geq 10\%$ are included. In the single-arm studies conducted, it is often not possible to
505 distinguish between adverse events that are drug-caused and those that reflect the
506 patient's underlying disease. Please see the discussion of specific adverse reactions that
507 follows.

508
509

Table 7: Most Commonly Reported ($\geq 10\%$ Overall) Adverse Events in the Phase 2 Studies using the 1.3 mg/m² dose (N=228)

Adverse Event	All Patients (N=228) [n (%)]		
	All Events	Grade 3 Events	Grade 4 Events
Asthenic conditions	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
Nausea	145 (64)	13 (6)	0
Diarrhea	116 (51)	16 (7)	2 (<1)
Appetite decreased	99 (43)	6 (3)	0
Constipation	97 (43)	5 (2)	0
Thrombocytopenia	97 (43)	61 (27)	7 (3)
Peripheral neuropathy	84 (37)	31 (14)	0
Pyrexia	82 (36)	9 (4)	0
Vomiting	82 (36)	16 (7)	1 (<1)
Anemia	74 (32)	21 (9)	0
Headache	63 (28)	8 (4)	0
Insomnia	62 (27)	3 (1)	0
Arthralgia	60 (26)	11 (5)	0
Pain in limb	59 (26)	16 (7)	0
Edema	58 (25)	3 (1)	0
Neutropenia	55 (24)	30 (13)	6 (3)
Paresthesia and dysesthesia	53 (23)	6 (3)	0
Dyspnea	50 (22)	7 (3)	1 (<1)
Dizziness (excluding vertigo)	48 (21)	3 (1)	0
Rash	47 (21)	1 (<1)	0
Dehydration	42 (18)	15 (7)	0
Upper respiratory tract infection	41 (18)	0	0
Cough	39 (17)	1 (<1)	0
Bone pain	33 (14)	5 (2)	0
Anxiety	32 (14)	0	0
Myalgia	32 (14)	5 (2)	0
Back pain	31 (14)	9 (4)	0
Muscle cramps	31 (14)	1 (<1)	0
Dyspepsia	30 (13)	0	0
Abdominal pain	29 (13)	5 (2)	0
Dysgeusia	29 (13)	1 (<1)	0
Hypotension	27 (12)	8 (4)	0
Rigors	27 (12)	1 (<1)	0
Herpes zoster	26 (11)	2 (<1)	0
Pruritus	26 (11)	0	0
Vision blurred	25 (11)	1 (<1)	0
Pneumonia	23 (10)	12 (5)	0

510

511 ***The Phase 2 Open-Label Extension Study***

512 In the phase 2 extension study of 63 patients noted above (see **CLINICAL STUDIES**)
513 no new cumulative or new long term toxicities were observed with prolonged VELCADE
514 treatment.

515 **Description of Selected Adverse Events from the Phase 3 and Phase 2 Studies**

516 ***Gastrointestinal Events***

517 In the phase 3 trial, 89% of patients on the VELCADE arm and 54% of patients on the
518 dexamethasone arm experienced at least one GI disorder. The most common GI
519 disorders in VELCADE patients included nausea, diarrhea, constipation, vomiting, and
520 anorexia. Grade 3 GI events occurred in 18% of patients on the VELCADE arm and 6%
521 of patients on the dexamethasone arm; Grade 4 events were rare (<1%) in both groups.
522 GI events were considered serious in 9% and 5% of the VELCADE and dexamethasone
523 patients, respectively. Six percent (6%) of patients on the VELCADE arm and 2% of
524 patients on the dexamethasone arm discontinued due to a GI event. The majority of
525 patients also experienced GI events during the phase 2 studies. These events were Grade
526 3 or 4 in 21% of patients and serious in 13% of patients.

527 *Thrombocytopenia*

528 In both the phase 3 and phase 2 studies, VELCADE associated thrombocytopenia was
529 characterized by a decrease in platelet count during the dosing period (days 1 to 11) and a
530 return toward baseline during the 10-day rest period during each treatment cycle. In the
531 phase 3 trial, thrombocytopenia was reported in 35% and 11% of patients on the
532 VELCADE and dexamethasone arms, respectively. On the VELCADE arm
533 thrombocytopenia was reported as Grade 3 in 26%, Grade 4 in 4%, and serious in 2% of
534 patients, and the event resulted in VELCADE discontinuation in 2% of patients. In the
535 phase 2 studies, thrombocytopenia was reported in 43% of patients, and 4% of those
536 patients discontinued VELCADE treatment due to thrombocytopenia (see
537 **PRECAUTIONS**).

538 *Peripheral Neuropathy*

539 In the phase 3 trial, peripheral neuropathy NEC occurred in 36% of patients on the
540 VELCADE arm and in 9% of patients on the dexamethasone arm. Peripheral neuropathy
541 was Grade 3 for 7% of patients and Grade 4 for <1% of patients on the VELCADE arm.
542 Eight percent (8%) of patients discontinued VELCADE due to peripheral neuropathy. Of
543 the 87 patients who experienced \geq Grade 2 peripheral neuropathy, 51% had improved or
544 resolved with a median of 3.5 months from first onset.

545 In the phase 2 studies, 81% of patients (173 of 214) starting at the 1.3 mg/m² dose and
546 with data available, had symptoms or signs of peripheral neuropathy at baseline
547 evaluation. In 62% of these patients (108 of 173), no new onset or worsening of
548 neuropathy was reported during treatment with VELCADE. New or worsening
549 peripheral neuropathy NEC among all patients in the phase 2 studies treated with the
550 1.3mg/m² dose was Grade 3 in 14% (31 of 228), and there were no Grade 4 events. Six
551 percent (6%) of patients (13 of 228) discontinued VELCADE due to peripheral
552 neuropathy. Among the patients with peripheral neuropathy that was Grade 2 and led to
553 discontinuation or was \geq Grade 3, 73% (24 of 33) reported improvement or resolution
554 following VELCADE dose adjustment, with a median time to improvement of one Grade
555 or more from the last dose of VELCADE of 33 days (see **PRECAUTIONS**).

556 *Hypotension*

557 In the phase 3 study, the incidence of hypotension (postural hypotension, orthostatic
558 hypotension and hypotension NOS) was 11% on the VELCADE arm compared to 2% on

559 the dexamethasone arm. Hypotension was Grade 1 or 2 in the majority of patients and
560 Grade 3 in <1%. Two percent (2%) of patients on the VELCADE arm had hypotension
561 reported as an SAE, and <1% discontinued due to hypotension. Similar incidences were
562 reported in the phase 2 studies. In addition, 4% of patients in phase 2 experienced
563 hypotension and had a concurrent syncopal event. Doses of antihypertensive medications
564 may need to be adjusted in patients receiving VELCADE.

565 ***Neutropenia***

566 In the phase 3 study, neutrophil counts decreased during the VELCADE dosing period
567 (days 1 to 11) and returned toward baseline during the 10-day rest period during each
568 treatment cycle. Neutropenia occurred in 19% and 2% of patients in the VELCADE and
569 dexamethasone arms respectively. In the VELCADE arm, neutropenia was Grade 3 in
570 12% of patients and Grade 4 in 2%. No patient discontinued due to Grade 4 neutropenia.
571 In the phase 2 trials, neutropenia occurred in 24% of patients and was Grade 3 in 13%
572 and Grade 4 in 3%. The incidence of febrile neutropenia was <1% in both the phase 3
573 and phase 2 trials.

574 ***Asthenic conditions (Fatigue, Malaise, Weakness)***

575 In the phase 3 trial, asthenia was reported in 61% and 45% of patients on the VELCADE
576 and dexamethasone arms respectively. Asthenia was \geq Grade 3 for 12% and 6% of
577 patients on the VELCADE and dexamethasone arms respectively. Three percent (3%) of
578 patients in the VELCADE group and 2% of patients in the dexamethasone group
579 discontinued treatment due to asthenia. Similar results were reported in the phase 2 trials.

580 ***Pyrexia***

581 Pyrexia ($>38^{\circ}\text{C}$) was reported as an adverse event for 35% of patients on the VELCADE
582 arm and 16% of patients on the dexamethasone arm in the phase 3 trial. On the
583 VELCADE arm this event was Grade 3 in 2%; no Grade 4 pyrexia was reported. Similar
584 results were reported in the phase 2 trials.

585 ***Additional Serious Adverse Events from Clinical Studies and Post-Marketing***

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

590 ***Blood and lymphatic system disorders:*** Disseminated intravascular coagulation

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

595 ***Ear and labyrinth disorders:*** Hearing impaired, vertigo

596 ***Eye disorders:*** Diplopia, conjunctival infection, irritation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

627 ***Skin and subcutaneous tissue disorders:*** Urticaria, face edema, rash, leukocytoclastic
628 vasculitis

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

631 **Post-Marketing Experience**

632 Clinically significant adverse events are listed here if they have been reported during
633 post-approval use of VELCADE and either they have not been reported in clinical trials,
634 or they have been reported in clinical trials, but their occurrence in the post-approval
635 setting is considered meaningful:

636 Atrioventricular block complete, cardiac tamponade, ischemic colitis,
637 encephalopathy, dysautonomia, deafness bilateral, disseminated intravascular
638 coagulation, hepatitis, acute pancreatitis, acute diffuse infiltrative pulmonary disease
639 and toxic epidermal necrolysis.

640 **OVERDOSAGE**

641 In humans, overdosage more than twice the recommended dose has been associated with
642 the acute onset of symptomatic hypotension and thrombocytopenia with fatal outcomes.

643 In monkeys and dogs, cardiovascular safety pharmacology studies show that IV doses
644 approximately 2 to 3 times the recommended clinical dose (on a mg/m² basis) are
645 associated with increases in heart rate, decreases in contractility, hypotension, and death.
646 The decreased cardiac contractility and hypotension responded to acute intervention with
647 positive inotropic or pressor agents. In dog studies, a slight increase in the corrected QT
648 interval was observed at a lethal dose.

649 There is no known specific antidote for VELCADE overdosage. In the event of an
650 overdosage, the patient's vital signs should be monitored and appropriate supportive care
651 given to maintain blood pressure (such as fluids, pressors, and/or inotropic agents) and
652 body temperature (see **PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

653 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

654 The recommended dose of VELCADE is 1.3 mg/m²/dose administered as a 3 to 5 second
655 bolus intravenous injection twice weekly for 2 weeks (Days 1, 4, 8, and 11) followed by a
656 10-day rest period (Days 12-21). For extended therapy of more than 8 cycles, VELCADE
657 may be administered on the standard schedule or on a maintenance schedule of once
658 weekly for 4 weeks (Days 1, 8, 15, and 22) followed by a 13-day rest period (Days 23 to
659 35) (see **CLINICAL STUDIES section for a description of dose administration**
660 **during the trials**). At least 72 hours should elapse between consecutive doses of
661 VELCADE.

662 ***Dose Modification and Re-initiation of Therapy***

663 VELCADE therapy should be withheld at the onset of any Grade 3 non-hematological or
664 Grade 4 hematological toxicities excluding neuropathy as discussed below (see
665 **PRECAUTIONS**). Once the symptoms of the toxicity have resolved, VELCADE
666 therapy may be reinitiated at a 25% reduced dose (1.3 mg/m²/dose reduced to 1.0
667 mg/m²/dose; 1.0 mg/m²/dose reduced to 0.7 mg/m²/dose).

668 **Table 8** contains the recommended dose modification for the management of patients
669 who experience VELCADE related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy.

670 Patients with preexisting severe neuropathy should be treated with VELCADE only after
671 careful risk-benefit assessment.

672 **Table 8: Recommended Dose Modification for VELCADE related Neuropathic**
 673 **Pain and/or Peripheral Sensory Neuropathy**

Severity of Peripheral Neuropathy Signs and Symptoms	Modification of Dose and Regimen
Grade 1 (paresthesias and/or loss of reflexes) without pain or loss of function	No action
Grade 1 with pain or Grade 2 (interfering with function but not with activities of daily living)	Reduce VELCADE to 1.0 mg/m ²
Grade 2 with pain or Grade 3 (interfering with activities of daily living)	Withhold VELCADE therapy until toxicity resolves. When toxicity resolves reinitiate with a reduced dose of VELCADE at 0.7 mg/m ² and change treatment schedule to once per week.
Grade 4 (disabling)	Discontinue VELCADE

674 Grading based on NCI Common Toxicity Criteria CTCAE v3.0-

675 **Administration Precautions:** VELCADE is an antineoplastic. Caution should be used
 676 during handling and preparation. Proper aseptic technique should be used. Use of gloves
 677 and other protective clothing to prevent skin contact is recommended. In clinical trials,
 678 local skin irritation was reported in 5% of patients, but extravasation of VELCADE was
 679 not associated with tissue damage.

680 **Reconstitution/Preparation for Intravenous Administration:** Prior to use, the contents
 681 of each vial must be reconstituted with 3.5 mL of normal (0.9%) saline, Sodium Chloride
 682 Injection, USP. The reconstituted product should be a clear and colorless solution.

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

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

689 VELCADE contains no antimicrobial preservative. When reconstituted as directed,
 690 VELCADE may be stored at 25°C (77°F). Reconstituted VELCADE should be
 691 administered within 8 hours of preparation. The reconstituted material may be stored in
 692 the original vial and/or the syringe prior to administration. The product may be stored for
 693 up to 8 hours in a syringe; however total storage time for the reconstituted material must
 694 not exceed 8 hours when exposed to normal indoor lighting.
 695

696 **HOW SUPPLIED**

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

699 NDC 63020-049-01
 700 3.5 mg single dose vial

701 **STORAGE**

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

705

706 **Caution: R_x only**

707

708 U.S. Patents: 5,780,454; 6,083,903; 6,297,217; 6,617,317; 6,713, 446; 6,747,150 B2

709

710 ***Distributed and Marketed by:***


711 Millennium Pharmaceuticals, Inc.

712 40 Landsdowne Street

713 Cambridge, MA 02139

714

715  **MILLENNIUM**[®]

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

718

719 ©2006 Millennium Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Printed in USA.

720

721 Issued March 2006

722 Rev 5 : March 2006

723 **References:** 1. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G et al. Criteria
724 for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by
725 high- dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the
726 EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology*
727 1998;102(5):1115-1123. 2. Salmon SE, Haut A, Bonnet JD, Amare M, Weick JK, Durie BG et
728 al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple
729 myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1983;1(8): 453-461.

730 **VELCADE® (bortezomib) for Injection**
731 **PATIENT INFORMATION**

732 VELCADE is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare
733 professional. Please discuss the possibility of the following side effects with your doctor:

734 ***Effects on Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability:***

735 VELCADE may cause tiredness, dizziness, fainting, or blurred vision. Do not drive any
736 vehicle or operate any dangerous tools or machinery if you experience these side effects.
737 Even if you have not felt these effects previously, you must still be cautious.

738 ***Pregnancy/Nursing:***

739 Please use effective contraceptive measures to prevent pregnancy during treatment with
740 VELCADE. It is advised that you are not given VELCADE if you are pregnant. You
741 must make sure that you do not become pregnant while receiving VELCADE, but if you
742 do, inform your doctor immediately. It is advised that you do not breast feed while you
743 are receiving VELCADE. If you wish to restart breast feeding after your VELCADE
744 treatment, you must discuss this with your doctor or nurse, who will tell you when it is
745 safe to do so.

746 ***Dehydration/Hypotension:***

747 Following the use of VELCADE therapy, you may experience vomiting and/or diarrhea.
748 Drink plenty of fluids. Speak with your doctor if these symptoms occur about what you
749 should do to control or manage these symptoms. If you experience symptoms of
750 dizziness or light-headedness, consult a healthcare professional. Seek immediate medical
751 attention if you experience fainting spells.

752 ***Concomitant Medications:***

753 Please speak with your doctor about any other medication you are currently taking. Your
754 doctor will want to be aware of any other medications.

755 ***Diabetic Patients:***

756 If you are a patient on oral antidiabetic medication while receiving VELCADE treatment,
757 please check your blood sugar level frequently. Please call your doctor if you notice an
758 unusual change.

759 ***Peripheral Neuropathy:***

760 Contact your doctor if you experience new or worsening symptoms of peripheral
761 neuropathy such as tingling, numbness, pain, a burning feeling in the feet or hands, or
762 weakness in your arms or legs.

763 ***Congestive Heart Failure:***

764 Contact your doctor if you experience shortness of breath or swelling of the feet, ankles,
765 or legs.

766 Millennium Pharmaceuticals, Inc.
767 40 Landsdowne Street
768 Cambridge, MA 02139

769

770  **MILLENNIUM**[®]

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

773

774 ©2006 Millennium Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Printed in USA.

775

776 Issued March 2006

Rev 5

表 1.6-4 米国添付文書（2006 年 3 月改訂第 5 版）和訳

VELCADE®(ボルテゾミブ)注射剤

処方情報

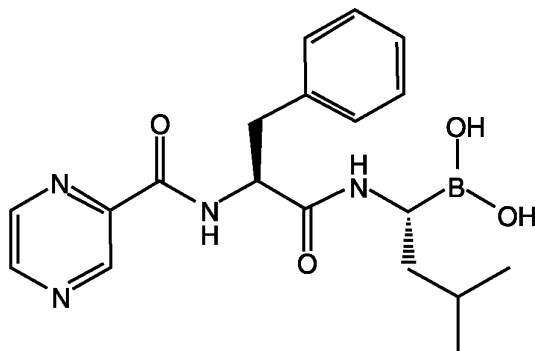
概要

VELCADE® (ボルテゾミブ) 注射剤は静脈注射用の抗悪性腫瘍剤である。各 (1 回量) パ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。添加物はマンニトール (USP) 35 mg である。

ボルテゾミブは修飾されたジペプチジルボロン酸である。本剤はマンニトールボロン酸エステルとして提供され、再調製したときに加水分解生成物の単量体ボロン酸と平衡状態にあるマンニトールエステルからなる。原薬は三量体のボロキシンとして環状無水物の形で存在する。

ボルテゾミブ (単量体ボロン酸)の化学名は[(1R)-3-methyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phenyl-2-[(pyrazinyl-carbonyl) amino]propyl]amino]butyl] boronic acid である。

ボルテゾミブは次の化学構造を持つ。



分子量は 384.24, 分子式は $C_{19}H_{25}BN_4O_4$ である。単量体ボロン酸としてのボルテゾミブの水に対する溶解度は 2~6.5 の pH 範囲で 3.3~3.8 mg/mL である。

臨床薬理

作用機序

ボルテゾミブは、哺乳動物由来細胞の 26S プロテアソームのキモトリプシン様活性を可逆的に阻害する。26S プロテアソームはユビキチン化された蛋白を分解する大型の蛋白複合体である。ユビキチン・プロテアソーム経路は、特定の蛋白の細胞内濃度を制御することにより、細胞内の恒常性維持において重要な役割を果たしている。26S プロテアソームを阻害することにより、標

的蛋白の分解が妨げられ、細胞内の複数のシグナル伝達カスケードに影響が及ぶ。このように正常な恒常性調節機構を破綻させると、細胞死を誘導することが可能である。ボルテゾミブは *in vitro* 試験において様々な癌細胞に対して細胞毒性を示すことが確認されている。また、ボルテゾミブは、多発性骨髄腫を含む様々な非臨床腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験においても腫瘍増殖を遅延させる。

薬物動態

クレアチンクリアランス値が 31~169 mL/min の多発性骨髄腫患者 8 例を対象にボルテゾミブを 1.3 mg/m² で静脈内投与したときの推定最高血漿中濃度の中央値は 509 ng/mL (範囲: 109~1300 ng/mL) であった。また、進行性の癌患者を対象にボルテゾミブを 1.45~2.00 mg/m² で静脈内投与したときの消失半減期の平均値は 9~15 時間であった。なお、多発性骨髄腫患者を対象にボルテゾミブを単独にて推奨用量で静脈内投与したときの薬物動態学的特性は十分には明らかにされていない。

分布

多発性骨髄腫患者を対象にボルテゾミブを単独にて推奨用量で投与したときの分布容積は評価されていない。ボルテゾミブのヒト血漿蛋白結合率は、100~1000 ng/mL の濃度範囲において平均 83% であった。

代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト cDNA 発現チトクロム P450 (CYP) 分子種を用いた *in vitro* 試験において、ボルテゾミブは主として CYP3A4, CYP2C19 及び CYP1A2 を介して酸化的に代謝されることが示されており、CYP2D6 及び CYP2C9 によるボルテゾミブの代謝は軽微である。主代謝経路は 2 種類の脱ホウ素化代謝物を生成する脱ホウ素化であり、脱ホウ素化代謝物は次に水酸化により数種類の代謝物となる。なお、脱ホウ素化代謝物は 26S プロテアソーム阻害活性を示さない。また、患者 8 例より投与後 10 分及び 30 分に得られたプール血漿データより、代謝物の血漿中濃度は未変化体に比べて低いことが示されている。

排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は明らかにされていない。

特殊な患者集団

年齢、性別及び人種: ボルテゾミブの薬物動態に及ぼす年齢、性別及び人種の影響は評価されていない。

肝障害: 肝障害のある患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験は実施されていない(「使用上の注意」の項参照)。

腎障害：腎障害のある患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験は実施されていない。臨床試験ではクレアチニンクリアランス値が最低 13.8 mL/min の患者が含まれていた（「**使用上の注意**」の項参照）。

小児：小児患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験は実施されていない。

薬物相互作用

ボルテゾミブの正式な薬物相互作用試験は実施されていない。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブが主に CYP3A4、CYP2C19 及び CYP1A2 の基質であることが示されている（「**使用上の注意**」の項参照）。

ボルテゾミブはヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用が弱く、IC₅₀ 値は >30 µM (>11.5 µg/mL) である。また、ボルテゾミブは CYP2C19 の活性を阻害し (IC₅₀ = 18 µM, 6.9 µg/mL)、本酵素の基質である薬剤への曝露を増加させる可能性がある。

ボルテゾミブは初代培養ヒト肝細胞で CYP3A4 及び CYP1A2 の活性を誘導しなかった。

臨床試験

再発多発性骨髄腫患者を対象とした無作為化非盲検臨床試験

過去に 1~3 回の治療歴を有する進行性多発性骨髄腫患者 669 例を対象に VELCADE が高用量デキサメタゾンと比較して、腫瘍増殖抑制期間（TTP）を改善するかを検討する目的でプロスペクティブ第Ⅲ相、無作為化（1：1）、多施設国際共同非盲検比較試験を実施した。過去の高用量デキサメタゾン治療に対して難治性を示す患者、登録時に Grade ≥ 2 の末梢性ニューロパシーを有する患者、血小板数が < 50000/µL の患者等は本試験から除外した。有効性評価解析対象例は 627 例であった。

主な部分集団解析の層別因子は、過去の治療歴の回数（1 回の治療歴のみの患者 vs. >1 回の治療歴の患者）、治療歴に関連した TTP（直近の治療中又は中止後 6 ヶ月以内に病勢の進行が認められた患者 vs. 直近の治療から >6 ヶ月で再発した患者）、スクリーニング時の β₂ ミクログロブリン値（≤ 2.5 mg/L vs. > 2.5 mg/L）であった。

表 1 に患者背景及び原疾患の特性を要約した。

表 1: 第Ⅲ相試験におけるベースライン時(投与開始前)の患者背景及び原疾患の特性の要約

	VELCADE N=333	デキサメタゾン N=336
患者背景		
年齢の中央値 (範囲)	62.0 (33, 84)	61.0 (27, 86)
性別: 男性 / 女性	56% / 44%	60% / 40%
人種: 白人 / 黒人 / その他	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Karnofsky Performance Status スコア ≤70	13%	17%
ヘモグロビン <100 g/L	32%	28%
血小板数 <75×10 ⁹ /L	6%	4%
原疾患の特性		
骨髄腫のタイプ (%): IgG / IgA / 軽鎖	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
β ₂ ミクログロブリンの中央値 (mg/L)	3.7	3.6
アルブミンの中央値 (g/L)	39.0	39.0
クレアチニンクリアランス ≤30 mL/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
罹病期間の中央値(年)		
	3.5	3.1
前治療回数		
中央値	2	2
1	40%	35%
>1	60%	65%
全患者		
	(N=333)	(N=336)
ステロイド (デキサメタゾン, VAD など)	98%	99%
アントラサイクリン類 (VAD, ミトキサントロンなど)	77%	76%
アルキル化剤 (MP, VBMCP など)	91%	92%
サリドマイド療法	48%	50%
ビンカ・アルカロイド	74%	72%
幹細胞移植 / その他の大量化学療法	67%	68%
実験的治療又はその他の治療	3%	2%

VELCADE 投与群の患者は 3 週間 1 サイクルを 8 サイクル、その後 5 週間 1 サイクルを 3 サイクルの投与スケジュールで投与した。3 週間 1 サイクルの各サイクルでは 1.3 mg/m² を 1, 4, 8, 11 日目 (週 2 回) に静脈内投与後、10 日間休薬 (12~21 日目) した。5 週間 1 サイクルの各サイクルでは 1.3 mg/m² を 1, 8, 15, 22 日目 (週 1 回) に静脈内投与後、13 日間休薬 (23~35 日目) した(「用法・用量」の項参照)。

デキサメタゾン投与群の患者は 5 週間 1 サイクルを 4 サイクル、その後 4 週間 1 サイクルを 5 サイクルの投与スケジュールで投与した。5 週間 1 サイクルでは 40 mg/日を 1 日 1 回 1~4 日目、

9～12 日目及び 17～20 日目に経口投与後、15 日間休薬（21～35 日目）した。4 週間 1 サイクルでは 40 mg/日を 1 日 1 回 1～4 日目に経口投与後、24 日間休薬（5～28 日目）した。デキサメタゾン投与群にて病勢の進行が認められた患者は、別試験にて VELCADE の投与を受けることを可能とした。

予め計画された中間解析による TTP の結果に基づき、デキサメタゾン投与群は中止され、原疾患の状態に関係なく、全例に VELCADE が投与された。この時点で試験終了とし、最終的な統計解析が実施された。本試験は早期に終了したため、生存患者（n=534）の追跡調査期間の中央値は 8.3 ヶ月であった。

VELCADE 投与群において、3 週間 1 サイクルの全 8 サイクルにおいて 1 回以上投与を受けた患者は 34%、全 11 サイクルにおいて 1 回以上投与を受けた患者は 13%であった。投与回数の平均値は 22 回、範囲は 1～44 回であった。一方、デキサメタゾン投与群では、5 週間 1 サイクルの全 4 サイクルにおいて 1 回以上服用した患者は 40%、全 9 サイクルにおいて 1 回以上投与を受けた患者は 6%であった。

第Ⅲ相試験で得られた TTP、生存期間及び奏効率を**表 2**に示す。抗腫瘍効果及び病勢の進行は EBMT（the European Group for Blood and Marrow Transplantation）の効果判定基準¹⁾を用いて評価した。EBMT の効果判定基準では、骨髄中の形質細胞<5%、M 蛋白の 100%減少、及び免疫固定法が陰性（IF⁻）を示す患者を完全奏効（Complete response : CR）、また、2 回以上の測定により 6 週間以上の期間での血清 M 蛋白の $\geq 50\%$ 減少及び尿中 M 蛋白の $\geq 90\%$ 減少が確認され、かつ骨病変が不変及びカルシウム値が正常を示す患者を部分奏効（Partial Response : PR）と定義している。Near CR（nCR）は、電気泳動法により M 蛋白の 100%減少を含む CR の基準を全て満たしているが、免疫固定法により M 蛋白が検出可能（IF⁺）である患者を示す。

表 2: 無作為化第Ⅲ相試験における有効性解析の要約

有効性評価項目	全患者		過去の治療歴 1 回		過去の治療歴 > 1 回	
	VELCADE n=333	Dex n=336	VELCADE n=132	Dex n=119	VELCADE n=200	Dex n=217
TTP						
イベント発生数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 ^a (月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%CI)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比 ^b	0.55		0.55		0.54	
(95%CI)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
p 値 ^c	<0.0001		0.0019		<0.0001	
生存期間						
イベント発生(死亡)数(%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比 ^b	0.57		0.39		0.65	
(95%CI)	(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)	
p 値 ^{c, d}	<0.05		<0.05		<0.05	
奏効率						
母集団 ^e n=627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
CR ^f (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
PR ^f (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
nCR ^{f, g} (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
CR+PR ^f (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
p 値 ^h	<0.0001		0.0035		<0.0001	
奏効期間の中央値 (月)						
CR ^f	9.9	NE ⁱ	9.9	NE	6.3	NA ^j
nCR ^f	11.5	9.2	NE	NE	11.5	9.2
CR+PR ^f	8.0	5.6	8.1	6.2	7.8	4.1

a Kaplan-Meier 推定値

b ハザード比は単独独立変数で処理した Cox 回帰分析に基づく。1 未満のハザード比は VELCADE が優位であることを示唆する。

c p 値は無作為化層別因子を含む層別ログランクテストに基づく。

d 正確な p 値は求められなかった。

e 奏効率の母集団はベースライン時（投与開始前）に測定可能病変を有し、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者である。

f EBMT 基準：nCR は EBMT の CR 基準を全て満たすが免疫固定法で陽性のもの。EBMT 基準では nCR は PR に含まれる。

g 2 例の患者の免疫固定法の結果は不明。

h Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定による奏効率（CR+PR）の p 値は層別因子で補正した。

i 推定不能

j 該当なし、カテゴリー内の患者なし。

TTP は VELCADE 投与群において統計学的に有意な延長を示した (図 1 を参照)。

図 1: TTP
(ボルテゾミブ vs. デキサメタゾン)

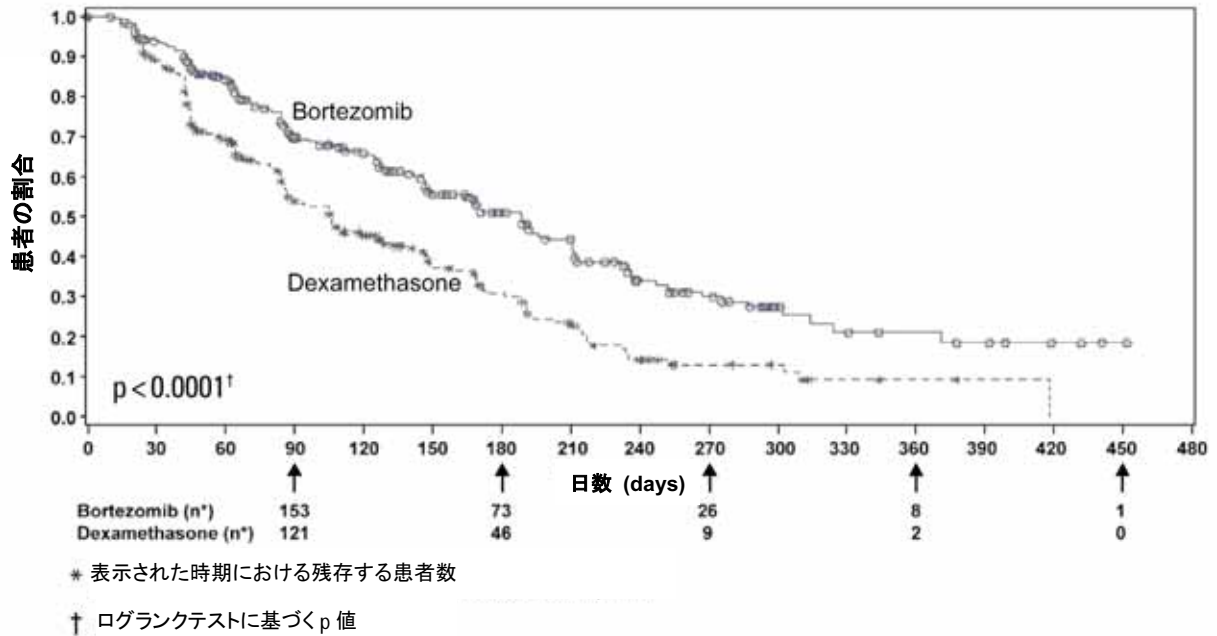
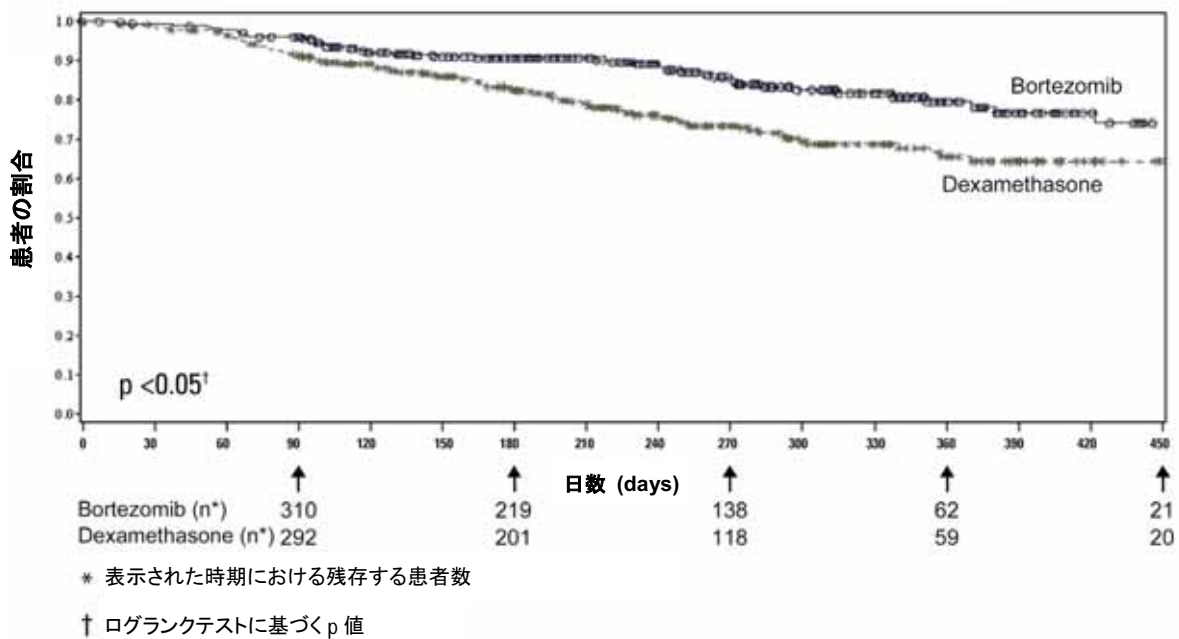


図 2 に示すとおり、VELCADE 投与群の生存期間はデキサメタゾンと比較して有意に延長した ($p < 0.05$)。追跡期間の中央値は 8.3 ヶ月であった。

図 2: 生存期間
(ボルテゾミブ vs. デキサメタゾン)



VELCADE 投与群で効果 (CR 又は PR) が認められた 121 例の奏効期間の中央値は, 8.0 ヲ月 (95% CI : 6.9, 11.5 ヲ月) であった。一方, デキサメタゾン投与群で効果の認められた 56 例の奏効期間の中央値は 5.6 ヲ月 (95%CI : 4.8, 9.2 ヲ月) であった。ベースライン時 (投与開始前) の β_2 ミクログロブリン値に関係なく, 奏効率は VELCADE 投与群で有意に高かった。

再発多発性骨髄腫患者を対象とした単一群による第 II 相臨床試験

2 回以上の前治療回数を有する既治療例で, 試験登録前の最後の前治療で病勢の進行が認められた多発性骨髄腫患者 202 例を対象とした非盲検, 単一群による多施設共同試験を実施し, VELCADE の安全性及び有効性を検討した。本試験に登録された患者は前治療を 6 回 (中央値) 受けていた。**表 3** に患者背景及び原疾患の特性を要約して示した。

VELCADE 1.3 mg/m²/回を週 2 回, 2 週間, 1, 4, 8, 11 日目に静脈内投与後, 10 日間休薬 (12 ~21 日目) する 21 日間を 1 サイクルとし, これを最大 8 サイクル行った。本試験では有害事象の発現に応じて用量の変更を行った (**「用法・用量」の項参照**)。本試験で治療効果が認められた患者は, 継続投与試験に登録され VELCADE の投与を引き続き受けることができた。

表 3: (単一群による) 第 II 相試験における患者背景及び原疾患の特性の要約*

N=202	
患者背景	
年齢の中央値 (範囲)	59 (34,84)
性別: 男性 / 女性	60% / 40%
人種: 白人 / 黒人 / その他	81% / 10% / 8%
Karnofsky Performance Status スコア ≤70	20%
ヘモグロビン <100 g/L	44%
血小板数 <75×10 ⁹ /L	21%
原疾患の特性	
骨髄腫のタイプ (%) : IgG / IgA / 軽鎖	60% / 24% / 14%
β2 ミクログロブリンの中央値 (mg/L)	3.5
クレアチニンクリアランスの中央値 (mL/min)	73.9
細胞遺伝学的異常	35%
13 番染色体の欠失	15%
罹病期間の中央値 (年)	4.0
前治療	
ステロイド (デキサメタゾン, VAD など)	99%
アルキル化剤 (MP, VBMCP など)	92%
アントラサイクリン類 (VAD, ミトキサントロンなど)	81%
サリドマイド療法	83%
上記を 2 種以上	98%
上記を 3 種以上	92%
上記の 4 種すべて	66%
幹細胞移植 / その他の大量化学療法	64%
実験的治療又はその他の治療	44%

* ベースライン (投与開始前) のデータが得られている患者数に基づく

VELCADE の単独投与による治療成績を表 4 に示す。VELCADE の単独投与による奏効率は、EBMT 効果判定基準¹⁾に基づいて効果判定委員会 (Independent Review Committee : IRC) が判定した。また、SWOG (Southwest Oncology Group) 効果判定基準²⁾を用いた奏効率も併せて示す。SWOG 効果判定基準における有効例は、血清 M 蛋白の ≥75% の減少、尿中 M 蛋白の ≥90% の減少を示す患者である。本試験における有効性解析対象例は 188 例であった。測定可能病変を有していなかった 9 例は IRC による効果判定ができなかった。その他 5 例は最低限の前治療しか受けていなかったため有効性の解析から除外した。平均投与サイクル数は 6 サイクルであった。初回投与日から抗腫瘍効果が認められるまでの期間の中央値は 38 日 (範囲 30~127 日) であった。本試験に登録された全患者の生存期間の中央値は 17 ヶ月 (範囲: <1 ヶ月 ~ ≥36 ヶ月) であった。

表 4: 治療成績の要約 (第 II 相試験)

抗腫瘍効果の解析対象例 (VELCADE の単独療法): N=188	N (%)	(95% CI)
奏効率 (EBMT) (CR + PR)	52 (28%)	(21, 35)
完全奏効 (CR)	5 (3%)	(1, 6)
部分奏効 (PR)	47 (25%)	(19, 32)
臨床的奏効 (SWOG) [※]	33 (18%)	(12, 24)
Kaplan-Meier 推定奏効期間中央値 (95% CI)	385 日	(245, 538)

※ **臨床的奏効 (SWOG)** は以下の基準を全て満たす: 血清 M 蛋白濃度の減少割合が $\geq 75\%$ 又は尿中 M 蛋白濃度の減少割合が $\geq 90\%$ である状態が 6 週間空けた少なくとも 2 回の測定で持続していること; 骨病変及び血中カルシウム値が安定。

本試験に登録された 202 例中、65 歳以上の患者は 35%、65 歳以上の患者のうち 19% に CR 又は PR が認められた。

本試験において、単変量解析に基づく VELCADE の奏効率は前治療の治療回数及び種類に依存しなかった。骨髓中の形質細胞が $> 50\%$ 又は細胞遺伝学的異常のある患者では奏効率が低かった。本剤は 13 番染色体異常のある患者に対して治療効果が認められた。

再発多発性骨髄腫を対象とした無作為化第 II 相用量反応試験

標準的 1 次治療中又は治療後に病勢の進行又は再発が認められた多発性骨髄腫患者 54 例を対象とした非盲検、2 用量無作為化多施設共同試験は、VELCADE 1.0 mg/m² 又は 1.3 mg/m² を週 2 回、2 週間、1, 4, 8, 11 日目に静脈内投与後、10 日間休薬 (12~21 日目) する投与スケジュールにて実施された。本試験に登録された患者の罹病期間の中央値は 2.0 年、過去の治療歴回数の中央値は 1 回であった (前治療レジメン数の中央値は 3)。両用量で CR が 1 例認められた。奏効率 (CR+PR) は 1.0 mg/m² で 30% (8/27)、1.3 mg/m² で 38% (10/26) であった。

非盲検第 II 相継続投与試験

第 II 相試験の 2 試験において VELCADE の継続投与によりさらなる臨床的利益を得ることができると主治医が判断した患者は継続投与試験に登録され、8 サイクルを超えて継続投与を実施した。多発性骨髄腫患者を対象とした第 II 相試験から 63 例が登録され、継続投与試験における追加投与サイクルの中央値は 7 サイクル、前試験からの投与サイクル数の中央値は 14 サイクル (範囲: 7~32) であった。全体での用量強度 (dose intensity) の中央値は前試験と本試験において同程度であった。前試験と同じ用量又は前試験より高用量で継続投与試験を開始した患者は 67%、標準的な 3 週間の投与スケジュールを継続した患者は 89% であった。VELCADE の長期投与による新たな蓄積毒性や長期毒性は認められなかった (「副作用」の項参照)。

適応症・効能効果

VELCADE® (ボルテゾミブ) 注射剤は、多発性骨髄腫（少なくとも過去に 1 回治療歴がある患者）を適応症としている。

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。

警告

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。

妊娠カテゴリ-D

妊娠可能な女性は VELCADE の投与期間中は避妊すること。

ボルテゾミブは、ラット及びウサギを用いた非臨床発生毒性試験において器官形成期に投与したときに最高試験用量（ラットでは 0.075 mg/kg ; 0.5 mg/m², ウサギでは 0.05 mg/kg ; 0.6 mg/m²）で催奇形性はなかった。これらの用量は、体表面積に基づくと 1.3 mg/m² の臨床用量の約 1/2 である。

妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05 mg/kg (0.6 mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡及び生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。この用量は、体表面積に基づくと 1.3 mg/m² の臨床用量の約 1/2 である。

ボルテゾミブの胎盤通過試験は行われていない。妊娠女性では十分な比較対照試験は行われていない。妊娠中に VELCADE を使用する場合、又は本剤投与期間中に患者が妊娠した場合は、胎児に危害が及ぶ可能性があることを患者に知らせること。

使用上の注意

末梢性ニューロパシー: VELCADE の投与により感覚障害による末梢性ニューロパシーが主に認められるが、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シーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパシーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者は、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、知覚鈍麻、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛などのニューロパシーの各症状について観

察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者では、VELCADE の用量又は投与スケジュールの変更が必要となることがある（「用法・用量」の項参照）。第Ⅲ相試験において \geq Grade 2 の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、第Ⅱ相試験において \geq Grade 3 の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73%で認められた（「副作用」の項参照）。

低血圧：第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、低血圧（体位性、起立性及び低血圧 NOS）の発生率は 11～12%であった。これらは投与期間を通じて認められる。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、脱水症状のある患者に本剤を投与する場合は、注意を払うこと。起立性（体位性）低血圧の管理には、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挙げられる（「副作用」の項参照）。

心障害：うっ血性心不全の急性発現又は増悪及び／又は左室駆出率低下のリスクの少ない又はない患者での左室駆出率低下の新たな発現が認められている。心疾患のリスク又は心疾患を有する患者は注意深く観察すること。第Ⅲ相試験では、何らかの処置を要する心血管障害の発現率は 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類似しており、それぞれ 5%及び 4%であった。QT 間隔延長の孤発例が臨床試験において認められたが、本剤との関連性は明らかになっていない。

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。これらの事象は致死的となることもある。また日本での発現割合が高い。呼吸器症状の発現・悪化が認められた場合には、速やかに診断的評価を実施し、適切な処置をすること。

再発急性骨髄性白血病に対し、VELCADE、塩酸ダウノルビシ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 例が治療初期に急性呼吸窮迫症候群（ARDS）により死亡したとの報告がある。

臨床検査：VELCADE の投与中は全血球数（CBC）を頻繁に観察すること。

胃腸障害：VELCADE の投与により、悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、ときに制吐剤及び止痢剤による処置を必要とする場合がある（「副作用」の項参照）。脱水症状を予防するために補液及び電解質補充を行うこと。

血小板減少症／好中球減少症：VELCADE は血小板減少症及び好中球減少症を引き起こす（「副作用」の項参照）。血小板数及び好中球数は各サイクルの 11 日目に最低値に達し、通常は次サイクル

開始前までに回復した。血小板数及び好中球数の減少と回復のパターンは週 2 回投与の 8 サイクルの治験期間にわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症又は好中球減少症は認められなかった。血小板数の最低値の平均は、ベースライン（投与開始前）の約 40%だった。第Ⅲ相試験におけるベースライン（投与開始前）の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を表 5 に示す。第Ⅲ相試験における重症の出血（ \geq Grade 3）の発現率は VELCADE 投与群（4%）とデキサメタゾン投与群（5%）で類似していた。VELCADE の投与前に毎回、血小板数を確認すること。血小板数が $<25,000/\mu\text{L}$ の場合は、VELCADE の投与を休止し、減量した上で再投与すること（「用法・用量」及び「副作用」の項参照）。VELCADE 投与により発現した血小板減少症に伴う消化管出血及び脳内出血の報告例がある。輸血を考慮してもよい。発熱性好中球減少症の発現率は第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のいずれでも 1%未満であった。

表 5: 第Ⅲ相試験におけるベースライン時（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

ベースライン時（投与開始前） の血小板数*	患者数 (N=331) **	血小板数が $<10,000/\mu\text{L}$ の患者数 (%)	血小板数が $10,000\sim 25,000/\mu\text{L}$ の患者数 (%)
$\geq 75000/\mu\text{L}$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50000/\mu\text{L} \sim <75000/\mu\text{L}$	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10000/\mu\text{L} \sim <50000/\mu\text{L}$	7	1 (14%)	5 (71%)

*ベースライン時（投与開始前）での血小板数として $50,000/\mu\text{L}$ 以上を試験の選択基準とした。

**ベースライン時（投与開始前）のデータが 1 例で欠損。

第Ⅱ相試験において血小板減少症は 43%の患者で認められた。

腫瘍崩壊症候群: VELCADE は細胞毒性型抗癌剤であり、悪性細胞を急速に死滅させるため、腫瘍崩壊症候群を合併する可能性がある。治療前の全身腫瘍組織量が多い患者では、腫瘍崩壊症候群を発現するリスクがあるため、注意深く観察し、適切な予防措置を行うこと。

肝事象: 複数の薬剤を併用している患者及び重篤な基礎疾患のある患者において、まれに急性肝不全が報告されている。その他には、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、肝炎等の肝事象が報告されている。このような変化は、VELCADE 投与の中止により回復する可能性がある。これらの患者における再投与に関する情報は限られている。

肝障害のある患者: ボルテゾミブは肝内酵素により代謝されるため、肝障害のある患者ではボルテゾミブのクリアランスが低下するおそれがある。肝障害のある患者に VELCADE を使用する場合は、毒性について注意深く観察し、慎重に投与すること（「臨床薬理」の項の薬物動態-特殊な患者集団を参照）。

腎障害のある患者：クレアチニンクリアランス値が 13 mL/min 未満の患者及び血液透析を行っている患者に対して VELCADE の使用に関する臨床データは得られていない。これら腎障害のある患者に VELCADE を使用する場合は、毒性について注意深く観察し、慎重に投与すること（「**臨床薬理**」の項の**薬物動態-特殊な患者集団を参照**）。

動物における毒性所見

心血管毒性

サルを用いた試験において、臨床推奨用量の約 2 倍用量の投与により、心拍数が増加し、投与後 12～14 時間に重度の進行性低血圧及び徐脈が観察され、その後死亡例が認められた。1.2 mg/m² 以上の用量では、用量依存的に心パラメータに影響を及ぼす変化が認められた。ボルテゾミブは、心筋を含むほとんどの組織に分布することが示されている。サルを用いた反復投与毒性試験において、心筋の出血、炎症及び壊死も認められている。

慢性投与

臨床推奨用量及び投与スケジュール（週 2 回、2 週間投与後、1 週間休薬）で行われた動物試験において、重度の貧血及び血小板減少、消化管毒性、神経毒性、リンパ系毒性が観察された。動物試験におけるボルテゾミブの神経毒性としては、末梢神経、背側脊髄神経根及び脊髄路の軸索腫脹ならびに変性が認められた。さらに、脳、眼及び心臓の多発性の出血ならびに壊死が認められた。

患者に対する情報

VELCADE を使用する際、医師は患者向け説明文書の注意事項を VELCADE 投与前に患者に伝えることが望ましい（「**患者向け説明文書**」の項を参照）。

*自動車の運転能力や機械の操作能力に及ぼす影響又は知的能力の障害：*VELCADE の投与により疲労、浮動性めまい、失神、起立性（体位性）低血圧が発現することがある。これらの症状がある場合には自動車の運転や機械の操作をしないよう患者に忠告すること。

*脱水／低血圧：*VELCADE の投与により嘔吐や下痢が発現することがあるため、脱水症状を回避する適切な措置について患者に指導すること。浮動性めまい、ふらふら感又は失神の発作の症状が認められた場合には医師の診断を受けるよう患者に指示すること。

薬物相互作用

VELCADE の正式な薬物相互作用試験は実施されていない。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でボルテゾミブが主に CYP3A4, CYP2C19 及び CYP1A2 の基質であることが示されている。VELCADE と CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤とを併用している患者は、毒性又は有効性の低下について注意深く観察すること（「臨床薬理」の項の薬物動態-薬物相互作用を参照）。

臨床試験中に経口血糖降下剤の投与を受けていた糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口抗糖尿病剤を使用している患者に VELCADE を投与する場合は、血糖値の注意深い観察及び抗糖尿病剤の用量の調節を必要とすることがある。

薬物臨床検査相互作用

知られていない。

発癌, 突然変異誘発, 生殖機能障害

ボルテゾミブの発癌性試験は実施されていない。

ボルテゾミブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示したが、*in vitro* 変異原性試験（Ames 試験）及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験で遺伝毒性は認められなかった。

ボルテゾミブの受胎能に関する試験は行われていないが、一般毒性試験で生殖組織の評価が行われている。ラットを用いた 6 ヶ月反復投与毒性試験において、 0.3 mg/m^2 （臨床推奨用量の 1/4）以上の用量で卵巣における変性作用が認められ、また 1.2 mg/m^2 で精巣の変性変化が認められており、VELCADE は雄又は雌の生殖能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

妊娠カテゴリーD（「警告」の項参照）

妊娠／授乳：妊娠しないよう適切な避妊を行うよう患者に忠告すること。

授乳中の婦人

ボルテゾミブがヒトの乳汁中に移行するかどうかは知られていない。多くの薬剤はヒトの乳汁中に移行するため、また、VELCADE の投与により授乳している乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、VELCADE 投与期間中は授乳を避けるよう患者に忠告すること。

小児に対する投与

小児に対する VELCADE の安全性及び有効性は確立していない。

高齢者に対する投与

第Ⅲ相試験に登録された65歳以上の高齢者は669例中245例(37%)で、VELCADE投与群では125例(38%)、デキサメタゾン投与群では120例(36%)であった。65歳以上の患者におけるTTP及び奏効期間の中央値は、VELCADE投与群がデキサメタゾン投与群に比し長かった〔それぞれ5.5ヵ月 vs. 4.3ヵ月, 8.0ヵ月 vs. 4.9ヵ月であった〕。VELCADE投与群では、65歳以上で評価可能な患者の40%(n=46)に治療効果(CR+PR)が認められ、一方、デキサメタゾン投与群では18%(n=21)であった。Grade 3又は4の有害事象の発現頻度は、VELCADE投与群の50歳以下の患者で64%、51歳~64歳で78%、65歳以上で75%であった(「臨床試験」の項参照)。

第Ⅱ相試験に登録された患者202例の35%は65歳以上の高齢者であり、 \geq Grade 3の有害事象の発現頻度は、VELCADE投与群の50歳以下の患者で74%、51歳~65歳で80%、>65歳で85%であった(「臨床試験」の項参照)。

VELCADEを投与された65歳以上の高齢者とそれ未満の患者の間で、安全性又は有効性において全体的な差異は認められなかったが、高齢者における感受性が高い可能性は除外できない。

副作用

無作為化非盲検第Ⅲ相臨床試験

VELCADE投与群331例中、全体で高頻度に認められた有害事象は無力症(61%)、下痢及び悪心(それぞれ57%)、便秘(42%)、末梢性ニューロパシーNEC(36%)、嘔吐、発熱、血小板減少症及び精神障害(それぞれ35%)、食欲不振及び食欲減退(34%)、錯感覚及び知覚不全(27%)、貧血及び頭痛(それぞれ26%)、咳嗽(21%)であった。また、デキサメタゾン投与群332例中、高頻度に認められた有害事象は精神障害(49%)、無力症(45%)、不眠症(27%)、貧血(22%)、下痢、下気道及び肺感染(それぞれ21%)であった。Grade 4の有害事象はVELCADE投与群で14%の患者において、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%)が主に認められ、デキサメタゾン投与群では16%の患者において、高血糖(2%)が主に認められた。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、理由の如何を問わず、死に至る、生命を脅かす、入院又は入院期間の延長が必要となる、顕著な障害・機能不全に陥る、重要な医学的事象と考えられるあらゆる事象と定義する。第Ⅲ相試験において、VELCADE投与群で144例(44%)、デキサメタゾン投与群で144例(43%)に重篤な有害事象が認められた。VELCADE投与群で高頻度に認められた重篤な有害事象は発熱(6%)、下痢(5%)、呼吸困難及び肺炎(4%)、及び嘔吐(3%)であった。デキサメタゾン投与群の患者に高頻度に認め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。

担当医により VELCADE と関連ありと判断され、投与中止に至った有害事象は計 145 例で認められ、内訳は VELCADE 投与群 331 例中 84 例（25%）及びデキサメタゾン投与群 332 例中 61 例（18%）であった。VELCADE 投与群 331 例中、投与中止に至った主な副作用は末梢性ニューロパシー（8%）であった。デキサメタゾン投与群 332 例中、投与中止に至った主な副作用は精神病的障害と高血糖（それぞれ 2%）であった。

第Ⅲ相試験において VELCADE に関連すると考えられる死亡は 4 例報告されており、死因は心原性ショック、呼吸不全、うっ血性心不全、及び心停止がそれぞれ 1 例であった。デキサメタゾンに関連すると考えられる死亡は 4 例報告されており、死因は敗血症が 2 例、細菌性髄膜炎が 1 例、及び自宅での突然死が 1 例であった。

第Ⅲ相試験で高頻度に認められた有害事象を表 6 に示す。表 6 では VELCADE 投与群において 10%以上の頻度で認められた有害事象を示した。

**表 6: 第Ⅲ相試験において高頻度に発現が認められた有害事象
(VELCADE 投与群において 10%以上)及び Grade 3 及び Grade 4 の発現頻度 (N = 663)**

有害事象	治療群					
	VELCADE (n=331) [n(%)]			デキサメタゾン (n=332) [n(%)]		
	全発現例数	Grade 3	Grade 4	全発現例数	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
末梢性ニューロパシー ^a	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)
食欲不振及び食欲減退	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
錯感覚及び知覚不全	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

下気道及び肺感染	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(回転性眩暈を除く)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
鼻咽頭炎	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
帯状疱疹	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
筋痙攣	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
筋痛	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
悪寒	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
下肢浮腫	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

^a 末梢性ニューロパシーは末梢性ニューロパシー-NEC 下位の用語全て（末梢性ニューロパシー-NOS, 末梢性ニューロパシー増悪, 末梢性感覚ニューロパシー, 末梢性運動ニューロパシー, 及びニューロパシー-NOS）を含む。

非無作為化第Ⅱ相臨床試験

第Ⅱ相試験の2試験(「臨床試験」の項参照)において、VELCADE 1.3 mg/m²を週2回2週間投与し10日間休薬(1サイクルが21日)し、最大8サイクル実施した多発性骨髄腫患者228例を評価した。

高頻度に認められた有害事象は無力症(疲労、倦怠感及び脱力を含む)(65%)、悪心(64%)、下痢(51%)、食欲減退(食欲不振を含む)、便秘及び血小板減少症(それぞれ43%)、末梢性ニューロパシー(末梢性感覚ニューロパシー及び末梢性ニューロパシー増悪を含む)(37%)、発熱及び嘔吐(36%)、貧血(32%)であった。Grade 4の有害事象は患者の14%で1件以上認められ、血小板減少症(3%)及び好中球減少症(3%)が高頻度であった。

重篤な有害事象

第Ⅱ相試験の228例のうち113例(50%)で試験期間中に重篤な有害事象が認められた。高頻度に認められた重篤な有害事象は発熱及び肺炎(それぞれ7%)、下痢(6%)、嘔吐及び脱水(それぞれ5%)、悪心(4%)であった。

第Ⅱ相試験において、担当医により本剤と関連ありと判断され、投与中止に至った有害事象は患者の18%で認められた。投与中止に至った主な副作用は末梢性ニューロパシー(5%)、血小板減少症(4%)、下痢及び疲労(それぞれ2%)であった。

本剤に関連すると考えられる死亡は2例報告され、死因は心肺停止が1例、呼吸不全が1例であった。

高頻度(全体の≥10%)に認められた有害事象一覧を表7に示す。単一群による臨床試験では、本剤に起因する副作用と患者の基礎疾患を反映した有害事象とを区別できないことが多かった。特定の副作用に関する詳細を表7の後に記載した。

表 7: 第 II 相試験(1.3 mg/m²)で高頻度(全体の $\geq 10\%$)に発現が認められた有害事象一覧
(N = 228)

有害事象	全患者 (N = 228) [n (%)]		
	全発現例数	Grade 3	Grade 4
無力症	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
悪心	145 (64)	13 (6)	0
下痢	116 (51)	16 (7)	2 (<1)
食欲減退	99 (43)	6 (3)	0
便秘	97 (43)	5 (2)	0
血小板減少症	97 (43)	61 (27)	7 (3)
末梢性ニューロパシー	84 (37)	31 (14)	0
発熱	82 (36)	9 (4)	0
嘔吐	82 (36)	16 (7)	1 (<1)
貧血	74 (32)	21 (9)	0
頭痛	63 (28)	8 (4)	0
不眠症	62 (27)	3 (1)	0
関節痛	60 (26)	11 (5)	0
四肢痛	59 (26)	16 (7)	0
浮腫	58 (25)	3 (1)	0
好中球減少症	55 (24)	30 (13)	6 (3)
錯感覚及び知覚不全	53 (23)	6 (3)	0
呼吸困難	50 (22)	7 (3)	1 (<1)
浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	48 (21)	3 (1)	0
発疹	47 (21)	1 (<1)	0
脱水	42 (18)	15 (7)	0
上気道感染	41 (18)	0	0
咳嗽	39 (17)	1 (<1)	0
骨痛	33 (14)	5 (2)	0
不安	32 (14)	0	0
筋痛	32 (14)	5 (2)	0
背部痛	31 (14)	9 (4)	0
筋痙攣	31 (14)	1 (<1)	0
消化不良	30 (13)	0	0
腹痛	29 (13)	5 (2)	0
味覚異常	29 (13)	1 (<1)	0
低血圧	27 (12)	8 (4)	0
悪寒	27 (12)	1 (<1)	0
帯状疱疹	26 (11)	2 (<1)	0
そう痒症	26 (11)	0	0
霧視	25 (11)	1 (<1)	0
肺炎	23 (10)	12 (5)	0

非盲検第Ⅱ相継続投与試験

前述したとおり、63例の第Ⅱ相継続投与試験におけるVELCADEの長期投与による新たな蓄積毒性や長期毒性は認められなかった(「臨床試験」の項参照)。

第Ⅲ相及び第Ⅱ相試験における有害事象の抜粋

胃腸障害

第Ⅲ相試験において、VELCADE投与群の89%、デキサメタゾン投与群の54%の患者で1件以上の胃腸障害が認められた。VELCADE投与群で高頻度に認められた胃腸障害は、悪心、下痢、便秘、嘔吐、及び食欲不振であった。Grade 3の胃腸障害はVELCADE投与群で18%、デキサメタゾン投与群で6%の患者で認められ、Grade 4の胃腸障害は両群ともまれ(<1%)であった。重篤な胃腸障害はVELCADE投与群で9%、デキサメタゾン投与群で5%の患者で認められた。VELCADE投与群で6%、デキサメタゾン投与群の2%の患者が、胃腸障害により試験を中止した。第Ⅱ相試験においても、胃腸障害は大多数の患者で認められた。Grade 3又は4の胃腸障害は患者の21%、重篤な胃腸障害は患者の13%に認められた。

血小板減少症

第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相試験において認められたVELCADE投与による血小板減少症は、各サイクルの投与期間(1~11日目)で血小板数が減少し、10日間の休薬期間中にベースライン時(投与開始前)の値まで回復する。第Ⅲ相試験では、VELCADE投与群の35%、デキサメタゾン投与群の11%の患者で血小板減少症が認められた。VELCADE投与群におけるGrade 3の血小板減少症は26%、Grade 4は4%、重篤な血小板減少症は2%、VELCADEの投与中止に至る血小板減少症が2%の患者で認められた。第Ⅱ相試験において血小板減少症は43%の患者に認められ、そのうち4%が血小板減少症により試験を中止した(「使用上の注意」の項参照)。

末梢性ニューロパシー

第Ⅲ相試験において末梢性ニューロパシーNECはVELCADE投与群の36%、デキサメタゾン投与群の9%の患者で認められた。VELCADE投与群におけるGrade 3の末梢性ニューロパシーは7%の患者で認められ、Grade 4は<1%であった。末梢性ニューロパシーにより8%の患者がVELCADEの投与を中止した。≥Grade 2の末梢性ニューロパシーが発現した87例の患者のうち、51%の患者は発現日から3.5ヵ月(中央値)で改善又は回復が認められた。

第Ⅱ相試験において、1.3 mg/m²でVELCADEの投与を開始し、評価可能な患者の81%(214例中173例)が、ベースライン時(投与開始前)に末梢性ニューロパシーの症状又は徴候が認められていた。これらの患者の62%(173例中108例)では、VELCADE投与中にニューロパシーの新たな発現や増悪は認められなかった。1.3 mg/m²でVELCADEの投与を開始した第Ⅱ相試験の全患者における末梢性ニューロパシーの発現又は増悪は、Grade 3が14%(228例中31例)で、Grade

4 は認められなかった。末梢性ニューロパシーのために VELCADE の投与を中止した患者は 6% (228 例中 13 例) であった。Grade 2 で試験中止となった末梢性ニューロパシー又は \geq Grade 3 の末梢性ニューロパシーを発現した患者のうち、73% (33 例中 24 例) が VELCADE の用量調整により改善又は回復が認められ、Grade が 1 段階又はそれ以上改善が認められるまでの期間は VELCADE の最終投与日から 33 日 (中央値) であった(「使用上の注意」の項参照)。

低血圧

第Ⅲ相試験において、低血圧 (体位性低血圧, 起立性低血圧, 及び低血圧 NOS) の発現率は、VELCADE 投与群で 11%であったのに対し、デキサメタゾン投与群では 2%であった。低血圧は Grade 1 又は 2 が殆どで、Grade 3 は $<$ 1%であった。VELCADE 投与群において、重篤な低血圧は 2%の患者で認められ、 $<$ 1%が低血圧のために試験を中止した。第Ⅱ相試験でも同様の発現率が報告されている。第Ⅱ相試験では患者の 4%で低血圧と失神を併発した。VELCADE 投与中の患者では降圧剤の用量の調整を必要とすることがある。

好中球減少症

第Ⅲ相試験において、各サイクルの投与期間 (1~11 日目) で好中球数が減少し、10 日間の休薬期間中にベースライン時 (投与開始前) の値まで回復した。好中球減少症は VELCADE 投与群で 19%、デキサメタゾン投与群で 2%の患者に認められた。VELCADE 投与群において、Grade 3 の好中球減少症は 12%、Grade 4 は 2%の患者に認められた。Grade 4 の好中球減少症により試験を中止した患者はいなかった。第Ⅱ相試験では、好中球減少症は 24%の患者に認められ、うち Grade 3 は 13%、Grade 4 は 3%であった。発熱性好中球減少症の発現率は、第Ⅲ相試験及び第Ⅱ相試験の両試験において $<$ 1%であった。

無力症(疲労, 倦怠感, 脱力)

第Ⅲ相試験において、無力症は VELCADE 投与群の 61%、デキサメタゾン投与群の 45%の患者で認められた。 \geq Grade 3 の無力症は VELCADE 投与群の患者で 12%、デキサメタゾン投与群で 6%であった。無力症により試験を中止したのは、VELCADE 投与群で 3%、デキサメタゾン投与群で 2%であった。第Ⅱ相試験でも同様の結果であった。

発熱

第Ⅲ相試験において、発熱 ($>38^{\circ}\text{C}$) は、VELCADE 投与群の 35%、デキサメタゾン投与群の 16%の患者で認められた。VELCADE 投与群において、Grade 3 の発熱は 2%の患者で認められたが、Grade 4 は認められなかった。第Ⅱ相試験でも同様の結果であった。

臨床試験及び市販後調査における重篤な有害事象の追加情報

VELCADE を単剤又は他の化学療法との併用による臨床試験において認められた臨床的に重要である重篤な有害事象のうち、前述の臨床試験では報告されていない事象を以下に示す。これらの試験は造血器悪性腫瘍及び固形癌の患者を対象に実施された。

血液及びリンパ系障害：播種性血管内凝固

心臓障害：狭心症，心房細動増悪，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・ド・ポアン，心室性頻脈

耳及び迷路障害：聴覚障害，回転性眩暈

眼障害：複視，結膜感染，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，麻痺性腸管閉塞，腹膜炎，小腸閉塞，大腸穿孔，口内炎，メレナ，急性腭炎，口腔粘膜点状出血，胃食道逆流

全身状態及び投与局所様態：注射部位紅斑，神経痛，注射部位疼痛，刺激，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，免疫複合体型過敏症，血管浮腫，喉頭浮腫

感染症及び寄生虫症：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

障害，中毒及び処置合併症：カテーテル合併症，骨折，硬膜下血腫

代謝及び栄養障害：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：失調，昏睡，構語障害，自律神経異常症，脳症，脳性麻痺，大発作痙攣，出血性卒中，運動機能障害，脊髄圧迫，麻痺，ヘルペス後神経痛，一過性脳虚血発作

精神障害：激越，錯乱，精神状態変化，精神病性障害，自殺念慮

腎及び尿路障害：腎結石，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（急性及び慢性），増殖性糸球体腎炎

呼吸器，胸部及び縦隔障害：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，咯血，低酸素症，肺浸潤，胸水，肺臓炎，呼吸窮迫

皮膚及び皮下組織障害：蕁麻疹，顔面浮腫，発疹，白血球破碎性血管炎

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

市販後の使用経験

臨床試験では未報告でかつ承認後の VELCADE 使用にて報告された事象又は臨床試験にて報告されているが本剤承認後に重要であると考えられた有害事象を以下に示す。

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，両耳ろう，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，中毒性表皮壊死融解症

過量投与

ヒトでは推奨用量の 2 倍以上の過量投与により，致死的な急性の症候性低血圧及び血小板減少症が認められた。

サル及びイヌを用いた心血管安全性薬理試験において，VELCADE を体表面積換算で臨床推奨用量の約 2～3 倍量を静脈内投与することにより，心拍数増加，心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ，死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても，陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤の急速な投与に対する反応は認められた。イヌの試験において，致死用量では QTc 間隔の軽度な延長が認められた。

VELCADE の過量投与に対する解毒剤は特定されていない。過量投与が起きた場合は，患者のバイタルサインを観察し，血圧及び体温を維持するために適切な支持療法（輸液，昇圧，強心薬等）を行うこと（「**使用上の注意**」及び「**用法・用量**」の項参照）。

用法・用量

VELCADE の推奨用量は， $1.3 \text{ mg/m}^2/\text{回}$ を週 2 回，2 週間（1，4，8 及び 11 日目），3～5 秒かけ静脈内投与し，その後 10 日間休薬（12～21 日目）することである。8 サイクルを超えて継続投与する場合には，標準的な用法用量で投与を継続するか，又は維持療法として週 1 回，4 週間（1，8，15 及び 22 日目）静脈内投与した後，13 日間休薬（23～35 日目）を 1 サイクルとして投与を行う（**試験中の投与の説明については「臨床試験成績」の項参照**）。VELCADE は最低 72 時間空けて投与すること。

用量変更及び投与の再開

ニューロパシーを除く Grade 3 の非血液毒性又は Grade 4 の血液毒性が認められた場合は、VELCADE の投与を中断すること（「**使用上の注意**」の項参照）。なお、それら毒性の症状が回復した場合は、25%減量した用量で VELCADE の投与を再開することができる（1.3 mg/m²/回を 1.0 mg/m²/回に減量；1.0 mg/m²/回を 0.7 mg/m²/回に減量）。

表 8 に、VELCADE に関連のある神経障害性疼痛又は末梢性ニューロパシーが発現した場合の推奨される用量変更方法について示す。重度のニューロパシーを既に有する患者に対しては、危険性と臨床的利益を慎重に評価した上で VELCADE を投与すること。

表 8: VELCADE に関連する神経障害性疼痛や末梢性感覚ニューロパシーについての VELCADE の推奨用量の変更

末梢性ニューロパシーの徴候及び症状の重症度	用量及び投与方法の変更
疼痛又は機能喪失を伴わない Grade 1 (錯感覚及び／又は反射喪失)	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (機能に支障をきたすが、日常生活動作には支障をきたさない)	VELCADE を 1.0 mg/m ² に減量する。
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (日常生活動作に支障をきたす)	毒性が回復するまで VELCADE の投与を中止する。 毒性が回復した場合は、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 (機能障害)	VELCADE の投与を中止する。

Grade は NCI Common Toxicity Criteria CTCAE 第 3 版に基づく

投与上の注意: VELCADE は抗悪性腫瘍剤である。取扱い及び調製中は注意を払うこと。適切な無菌法を用いること。皮膚に付着するのを予防するために、手袋や防護服を使用することが望ましい。臨床試験で患者の 5% に局所皮膚刺激が報告されたが、VELCADE が血管外に漏れた場合の組織損傷は認めなかった。

静脈内投与のための溶解・調製: 本剤は、使用前に各バイアルの内容物を 0.9% 生理食塩水（塩化ナトリウム注射液（USP））3.5 mL で溶解すること。溶解品は無色澄明な溶液である。

投与前に不溶性異物及び変色の有無を目視検査すること。変色又は不溶性異物が認められた場合は、その溶解品を使用してはならない。

安定性: VELCADE の未開封のバイアルは、元の包装のまま遮光して保存したときに、包装に記載されている日付まで安定である。

VELCADE には抗菌保存剤は含まれていない。指示に従って溶解したときに、VELCADE は 25°C (77°F) で保存することができる。VELCADE の溶解品は溶解後 8 時間以内に投与すること。溶

解品は投与前まで元のバイアル又は注射器のいずれで保存してもよい。溶解品は注射器で 8 時間まで保存してもよいが、総保存時間は通常の室内の照明下では 8 時間を超えてはならない。

供給形態

VELCADE® (ボルテゾミブ) 注射剤は、白色～微黄白色の塊又は粉末としてボルテゾミブ 3.5 mg を含有する 10 mL バイアルを、個別に包装、箱詰めした製品として供給される。

NDC 63020-049-01

3.5 mg (1 回量) バイアル

貯法

未開封のバイアルは 25°C (77°F) の管理室温で保存することができ、15～30°C (59～86°F) の間の変動は許容される (USP の「管理室温」を参照)。元の包装に入れて遮光して保存する。

注意： 要処方箋

米国特許番号：5,780,454；6,083,903；6,297,217；6,617,317；6,713,446；6,747,150 B2

発売・販売元：

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

40 Landsdowne Street.

Cambridge, MA 02139

 **MILLENNIUM™**

VELCADE,  及び MILLENNIUM は Millennium Pharmaceuticals, Inc. の登録商標である。

©2006 Millennium Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Printed in USA.

2006 年 3 月発行

第 5 版改訂：2006 年 3 月

参考文献

1. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood

and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology* 1998;102(5):1115-1123.

2. Salmon SE, Haut A, Bonnet JD, Amare M, Weick JK, Durie BG et al. Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1983;1(8): 453-461.

VELCADE[®](ボルテゾミブ)注射剤

患者向け説明文書

VELCADE は医療専門家の指導と監督の下に使用するためのものです。以下の副作用が生じる可能性について医師と話し合ってください。

自動車の運転能力や機械の操作能力に及ぼす影響又は知的能力の障害：VELCADE は疲労、浮動性めまい、失神あるいは霧視を引き起こすことがあります。これらの症状がある場合は、乗り物の運転、危険な道具や機械の操作をしないでください。以前にこれらの症状がみられない場合でも、注意してください。

妊娠／授乳：VELCADE の投与期間中は妊娠をしないよう適切な避妊を行ってください。妊娠しているときはVELCADE の使用をしないようにして下さい。VELCADE 使用中は妊娠しないようにしなければいけませんが、もし妊娠した場合は主治医に直ちに伝えてください。VELCADE 使用中は授乳を避けて下さい。VELCADE による治療の終了後、授乳を再開したいときは、主治医や看護婦と話し合い、安全な時期を聞いて下さい。

脱水／低血圧：VELCADE の使用後に嘔吐や下痢をきたすことがあります。十分に水分を補給して下さい。これらの症状が起きた場合は、症状をコントロール又は管理するために何をすべきかについて医師に相談して下さい。めまい又はふらつきの症状をきたした場合は、医療専門家の診断を受けて下さい。失神の発作をきたした場合は、ただちに医師の手当を受けて下さい。

併用薬：本剤以外に薬剤を使用している場合は、医師に相談して下さい。医師はあなたが他にごどのような薬剤を使用しているか把握する必要があります。

糖尿病患者：VELCADE 使用中、経口抗糖尿病薬を使用している患者は頻繁に血糖値を検査して下さい。異常に気が付いた場合は、担当医に知らせて下さい。

末梢性ニューロパシー：足又は手にピリピリ感、しびれ、痛み、灼熱感、脱力などの末梢性ニューロパシーの症状をきたした場合、又はそのような症状が悪化した場合は、医師に連絡して下さい。

うっ血性心不全：息切れ、足やくるぶしが腫脹した場合は、医師に連絡して下さい。

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

40 Landsdowne Street

Cambridge, MA 02139

 **MILLENNIUM™**

VELCADE,  及び MILLENNIUM は Millennium Pharmaceuticals, Inc. の登録商標である。

©2006 Millennium Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Printed in USA.
2006年3月発行

第5版改訂

表 1.6-5 ヨーロッパ添付文書（2006年1月改訂英語第4版）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VELCADE 3.5 mg powder for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 3.5 mg bortezomib (as a mannitol boronic ester).

After reconstitution, 1 ml of solution for injection contains 1 mg bortezomib.

For excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.

White to off-white cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

VELCADE is indicated as mono-therapy for the treatment of progressive multiple myeloma in patients who have received at least 1 prior therapy and who have already undergone or are unsuitable for bone marrow transplantation.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and administered under the supervision of a physician qualified and experienced in the use of chemotherapeutic agents.

Recommended dosage

The recommended starting dose of bortezomib is 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks (days 1, 4, 8, and 11) followed by a 10-day rest period (days 12-21). This 3-week period is considered a treatment cycle. At least 72 hours should elapse between consecutive doses of VELCADE.

It is recommended that patients with a confirmed complete response receive 2 additional cycles of VELCADE beyond a confirmation. It is also recommended that responding patients who do not achieve a complete remission receive a total of 8 cycles of VELCADE therapy.

Currently there are limited data concerning retreatment with VELCADE.

Recommended dosage adjustments during treatment and re-initiation of treatment

VELCADE treatment must be withheld at the onset of any Grade 3 non-haematological or any Grade 4 haematological toxicities, excluding neuropathy as discussed below (see also section 4.4). Once the symptoms of the toxicity have resolved, VELCADE treatment may be re-initiated at a 25% reduced dose (1.3 mg/m² reduced to 1.0 mg/m²; 1.0 mg/m² reduced to 0.7 mg/m²). If the toxicity is not resolved or if it recurs at the lowest dose, discontinuation of VELCADE must be considered unless the benefit of treatment clearly outweighs the risk.

Patients who experience VELCADE related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy are to be managed as presented in Table 1. Patients with pre-existing severe neuropathy may be treated with VELCADE only after careful risk/benefit assessment.

Table 1: Recommended* dose modifications for VELCADE related neuropathic pain and/or peripheral sensory neuropathy.

Severity of peripheral neuropathy	Modification of dose and regimen
Grade 1 (paraesthesia and/or loss of reflexes) with no pain or loss of function	No action
Grade 1 with pain or Grade 2 (interfering with function but no activities of daily living)	Reduce to 1.0 mg/m ²
Grade 2 with pain or Grade 3 (interfering with activities of daily living)	Withhold VELCADE treatment until symptoms of toxicity have resolved. When toxicity resolves re-initiate VELCADE treatment and reduce dose to 0.7 mg/m ² and change treatment schedule to once per week.
Grade 4 (permanent sensory loss that interferes with function)	Discontinue VELCADE

*Based on dose modifications in phase II & III multiple myeloma studies

Administration

The reconstituted solution is administered as a 3-5 second bolus intravenous injection through a peripheral or central intravenous catheter followed by a flush with 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution for injection.

Paediatric patients

VELCADE has not been studied in children and adolescents. Therefore, it should not be used in the paediatric age group until further data become available.

Elderly patients

There is no evidence to suggest that dose adjustments are necessary in the elderly (see section 4.8).

Use in patients with impaired renal function

VELCADE has not been formally studied in patients with impaired renal function. Patients with compromised renal function should be monitored carefully, especially if creatinine clearance is ≤30 ml/min and a dose reduction should be considered (see section 4.4 and 4.8).

Use in patients with impaired hepatic function

VELCADE has not been studied in patients with impaired hepatic function. Significant hepatic impairment may have an impact on the elimination of bortezomib and may increase the likelihood of drug-drug interactions. Patients with impaired liver function should be treated with extreme caution and a dose reduction should be considered (see section 4.3 and 4.4).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to bortezomib, boron or to any of the excipients.

Severe hepatic impairment.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Gastrointestinal

Gastrointestinal toxicity, including nausea, diarrhoea, vomiting and constipation are very common with VELCADE treatment. Cases of ileus have been reported, therefore patients who experience constipation should be closely monitored.

Haematological

VELCADE treatment is very commonly associated with haematological toxicities (thrombocytopenia, neutropenia and anaemia). The most common haematologic toxicity is transient thrombocytopenia. Platelets were lowest at Day 11 of each cycle of VELCADE treatment. There was no evidence of cumulative thrombocytopenia, including in the phase II extension study. The mean platelet count nadir measured was approximately 40% of baseline. In patients with advanced myeloma the severity of thrombocytopenia was related to pre-treatment platelet count: for baseline platelet counts <75,000/ μ l, 90% of 21 patients had a count \leq 25,000/ μ l during the study, including 14% <10,000/ μ l; in contrast, with a baseline platelet count >75,000/ μ l, only 14% of 309 patients had a count \leq 25 \times 10⁹/L during the study. Platelet counts should be monitored prior to each dose of VELCADE. Therapy should be held when the platelet count is <25,000/ μ l and re-initiated at a reduced dose after resolution (see section 4.2). Potential benefit of the treatment should be carefully weighed against the risks, particularly in case of moderate to severe thrombocytopenia and risk factors for bleeding.

Therefore, complete blood counts (CBC) including platelet counts should be frequently monitored throughout treatment with VELCADE.

Peripheral Neuropathy

Treatment with VELCADE is very commonly associated with peripheral neuropathy, which is predominantly sensory, although cases of motor neuropathy have been reported. The incidence of peripheral neuropathy increases early in the treatment and has been observed to peak during cycle 5.

It is recommended that patients be carefully monitored for symptoms of neuropathy such as a burning sensation, hyperesthesia, hypoesthesia, paraesthesia, discomfort or neuropathic pain. Patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy may require the dose and schedule of VELCADE to be modified (see section 4.2). Neuropathy has been managed with supportive care and other therapies. Improvement in, or resolution of, peripheral neuropathy was reported in 51% of patients with \geq Grade 2 peripheral neuropathy in phase III and 71% of patients with grade 3 or 4 peripheral neuropathy or peripheral neuropathy leading to discontinuation of treatment in phase II studies, respectively.

In addition to peripheral neuropathy, there may be a contribution of autonomic neuropathy to some adverse reactions such as postural hypotension and severe constipation with ileus. Information on autonomic neuropathy and its contribution to these undesirable effects is limited.

Seizures

Seizures have been uncommonly reported in patients without previous history of seizures or epilepsy. Special care is required when treating patients with any risk factors for seizures.

Hypotension

VELCADE treatment is commonly associated with orthostatic/postural hypotension. Most undesirable effects are mild to moderate in nature and are observed throughout treatment. Patients developing orthostatic hypotension on VELCADE did not have evidence of orthostatic hypotension prior to treatment with VELCADE. Most patients required treatment for their orthostatic hypotension. A minority of patients with orthostatic hypotension experienced syncopal events. Orthostatic/postural hypotension was not acutely related to bolus infusion of VELCADE. The mechanism of this event is unknown although a component may be due to autonomic neuropathy. Autonomic neuropathy may be related to bortezomib or bortezomib may aggravate an underlying condition such as diabetic

neuropathy. Caution is advised when treating patients with a history of syncope receiving medicinal products known to be associated with hypotension; or who are dehydrated due to recurrent diarrhoea or vomiting. Management of orthostatic/postural hypotension may include adjustment of antihypertensive medicinal products, rehydration or administration of mineralocorticosteroids and/or sympathomimetics. Patients should be instructed to seek medical advice if they experience symptoms of dizziness, light-headedness or fainting spells.

Heart failure

Acute development or exacerbation of congestive heart failure, and/or new onset of decreased left ventricular ejection fraction has been reported during bortezomib treatment. In a phase III randomized, comparative study the incidence of heart failure in the VELCADE group was similar to that in the dexamethasone group. Fluid retention may be a predisposing factor for signs and symptoms of heart failure. Patients with risk factors for or existing heart disease should be closely monitored.

ECG Investigations

There have been isolated cases of QT-interval prolongation in clinical studies, causality has not been established.

Renal Impairment

The incidence of serious undesirable effects has been shown to increase in patients with mild to moderate renal impairment compared to patients with normal renal function (see section 4.8). Renal complications are frequent in patients with multiple myeloma. Such patients should be monitored closely and dose reduction considered.

Hepatic Impairment

Patients with hepatic impairment should be treated with extreme caution and a dose reduction should be considered (see sections 4.2 and 4.3).

Hepatic Reactions

Rare cases of acute liver failure have been reported in patients receiving multiple concomitant medications and with serious underlying medical conditions. Other reported hepatic reactions include increases in liver enzymes, hyperbilirubinaemia, and hepatitis. Such changes may be reversible upon discontinuation of bortezomib (see section 4.8).

Tumour lysis syndrome

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

Amyloidosis

The impact of proteasome inhibition by bortezomib on disorders associated with protein accumulation such as amyloidosis is unknown. Caution is advised in these patients.

Precautions with certain concomitant medicinal products

Patients should be monitored closely when given bortezomib in combination with potent CYP3A4-inhibitors. Caution should be exercised when bortezomib is combined with CYP3A4- or CYP2C19 substrates (see section 4.5).

Normal liver function should be confirmed and caution should be exercised in patients receiving oral hypoglycemics (see section 4.5).

Potentially immunocomplex-mediated reactions

Potentially immunocomplex-mediated reactions, such as serum-sickness –type reaction, polyarthritis with rash and proliferative glomerulonephritis have been reported uncommonly. Bortezomib should be discontinued if serious reactions occur.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug-drug interaction studies have been conducted with bortezomib. *In vitro* studies indicate that bortezomib is a weak inhibitor of the cytochrome P450 (CYP) isozymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4. Based on the limited contribution (7%) of CYP2D6 to the metabolism of bortezomib, the CYP2D6 poor metabolizer phenotype is not expected to affect the overall disposition of bortezomib.

Patients should be monitored closely when given bortezomib in combination with potent CYP3A4-inhibitors (e.g. ketoconazole, ritonavir), CYP2C19-inhibitors (fluoxetine) or CYP3A4-inducers (e.g. rifampicin). Caution should be exercised when bortezomib is combined with CYP3A4- or CYP2C19 substrates (see section 4.4).

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 antidiabetics.

4.6 Pregnancy and lactation

For VELCADE no clinical data on exposed pregnancies are available. The teratogenic potential of bortezomib has not been fully investigated.

In non-clinical studies, bortezomib had no effects on embryonal foetal development in rats and rabbits at the highest maternally tolerated dosages. Animal studies were not conducted to determine the parturition and post-natal development (see section 5.3)

Males and females of childbearing capacity should use effective contraceptive measures during treatment and for 3 months following VELCADE therapy. If VELCADE is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this medicinal product, the patient needs to be informed of potential for hazards to the foetus.

It is not known whether VELCADE is excreted in human milk. Because of the potential for serious undesirable effects in breast-fed infants from VELCADE, women are advised against breast feeding while receiving VELCADE.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

VELCADE may have a moderate influence on the ability to drive and use machines. VELCADE may be associated with fatigue, dizziness, syncope, orthostatic/postural hypotension or blurred vision. Therefore, patients must be cautious when operating machinery, or when driving (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

The following undesirable effects were considered to have at least a possible or probable causal relationship to VELCADE by the investigators during the conduct of 5 non-comparative Phase II studies and 1 comparative phase III trial VELCADE vs dexamethasone in 663 patients with relapsed or refractory multiple myeloma, of whom 331 received VELCADE as single agent. The safety database comprises data from patients with multiple myeloma or B-cell lymphocytic leukemia (CLL). Patients were treated with VELCADE as a single agent, or in combination with dexamethasone.

ADRs are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: Very common (>1/10); common (>1/100, <1/10); uncommon (>1/1,000, <1/100); rare (>1/10,000, <1/1,000); very rare (<1/10,000), including isolated reports.

Infections and infestations

- Common: herpes zoster, pneumonia, bronchitis, sinusitis, nasopharyngitis, herpes simplex.
Uncommon: candidal infection, gastroenteritis, upper and lower respiratory tract infection, infection, influenza, fungal infection, sepsis, urinary tract infection, catheter related infection, haemophilus infection, pneumonia pneumococcal, post herpetic neuralgia, bacteraemia, blepharitis, bronchopneumonia, cytomegalovirus infection, infectious mononucleosis, varicella, oral candidiasis, pleural infection.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)

- Uncommon: tumour lysis syndrome (see section 4.4).

Blood and lymphatic system disorders (see section 4.4)

- Very Common: thrombocytopenia, anaemia, neutropenia.
Common: leukopenia, lymphopenia.
Uncommon: lymphadenopathy, febrile neutropenia, pancytopenia, haemolytic anaemia, thrombocytopenic purpura.

Immune system disorders

- Uncommon: hypersensitivity, immunocomplex mediated hypersensitivity.

Metabolism and nutrition disorders

- Very Common: appetite decreased.
Common: dehydration, hyperglycaemia, hypokalaemia.
Uncommon: hypercalcaemia, hyperkalaemia, hyperuricaemia, hyponatraemia, hypernatraemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypophosphataemia, hypoglycaemia, appetite increased, cachexia, vitamin B12 deficiency.

Endocrine disorders

- Uncommon: Inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion.

Psychiatric disorders

- Common: insomnia, anxiety, confusion, depression.
Uncommon: agitation, delirium, restlessness, mood swings, mental status changes, sleep disorder, irritability, hallucinations, abnormal dreams.

Nervous system disorders(see sections 4.4 and 4.7)

- Very Common: peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy (see section 4.4), headache, paraesthesia.
Common: dizziness (excluding vertigo), dysgeusia, peripheral neuropathy aggravated, polyneuropathy, dysaesthesia, hypoaesthesia, tremor.
Uncommon: convulsions (see section 4.4), syncope, disturbance in attention, increased activity, ageusia, somnolence, migraine, peripheral motor neuropathy, jerky movements, dizziness postural, sciatica, cognitive disorder, mononeuropathy, paresis, restless leg syndrome, speech disorder, intracranial haemorrhage, paraplegia, subarachnoid haemorrhage.

Eye disorders

- Common: vision blurred (see section 4.7), eye pain.
Uncommon: dry eye, conjunctivitis, eye discharge, vision abnormal, eye haemorrhage, photophobia, eye irritation, lacrimation increased, conjunctival hyperaemia, eye swelling.

Ear and labyrinth disorders

- Common: vertigo.
Uncommon: tinnitus, deafness, hypoacusis, hearing impaired.

Cardiac disorders

- Uncommon: Development or exacerbation of congestive heart failure (see section 4.4), cardiac failure, ventricular hypokinesia, pulmonary oedema and acute pulmonary oedema, cardiac arrest, cardiogenic shock, tachycardia, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, arrhythmia, atrial fibrillation, palpitations, sinus arrest, atrioventricular block complete, angina pectoris, angina unstable, myocardial infarction.
- Rare: New onset of decreased left ventricular ejection fraction.

Vascular disorders

- Common: hypotension, orthostatic and postural hypotension (see sections 4.4 and 4.7), phlebitis, haematoma, hypertension.
- Uncommon: flushing, petechiae, hot flushes, ecchymosis, purpura, cerebral hemorrhage, vasculitis, vein discolouration, vein distended, wound hemorrhage, pulmonary hypertension, cerebrovascular accident.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

- Very Common: dyspnoea.
- Common: epistaxis, dyspnoea exertional, cough, rhinorrhoea.
- Uncommon: nasal congestion, wheezing, pleural effusion, hoarseness, chest wall pain, hypoxia, pulmonary congestion, rhinitis, asthma, hyperventilation, orthopnoea, sinus pain, throat tightness, productive cough, respiratory alkalosis, respiratory arrest, tachypnoea.

Gastrointestinal disorders (see section 4.4)

- Very Common: nausea, diarrhoea, vomiting, constipation.
- Common: abdominal pain, dyspepsia, loose stools, abdominal pain upper, flatulence, abdominal distension, hiccups, mouth ulceration, pharyngolaryngeal pain, stomatitis, dry mouth.
- Uncommon: ileus paralytic, abdominal discomfort, eructation, gastrointestinal motility disorder, oral pain, retching, antibiotic associated colitis, change in bowel habit, diarrhoea haemorrhagic, gastrointestinal haemorrhage, spleen pain, colitis, dysphagia, oesophagitis, gastritis, gastro-oesophageal reflux disease, gastrointestinal pain, gingival bleeding, gingival pain, haematemesis, hiatus hernia, irritable bowel syndrome, oral mucosal petechiae, rectal haemorrhage, salivary hypersecretion, tongue coated, tongue discolouration, enteritis, faecal impaction, acute pancreatitis.

Hepatobiliary disorders (see section 4.4)

- Uncommon: hyperbilirubinaemia, hepatitis, hepatic haemorrhage, hypoproteinaemia.

Skin and subcutaneous tissue disorders

- Very Common: rash.
- Common: pruritus, erythema, periorbital oedema, urticaria, rash pruritic, sweating increased, dry skin, eczema.
- Uncommon: night sweats, rash erythematous, alopecia, contusion, pruritus generalised, rash macular, rash papular, skin nodule, rash generalized, dermatitis, eyelid oedema, nail disorder, photosensitivity reaction, skin discolouration, dermatitis atopic, hair texture abnormal, heat rash, psoriasis, vasculitic rash, face oedema, pressure sore, ichthyosis.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

- Very Common: myalgia.
- Common: pain in limb, muscle cramps, arthralgia, bone pain, peripheral swelling, muscle weakness, back pain, musculoskeletal pain.

Uncommon: joint stiffness, buttock pain, joint swelling, muscle spasms, muscle twitching or sensation of heaviness, muscle stiffness, swelling, pain in jaw.

Renal and urinary disorders

Common: renal impairment, dysuria.

Uncommon: renal failure acute, renal colic, haematuria, proteinuria, urinary frequency, difficulty in micturition, renal failure, oliguria, urinary retention, loin pain, urinary incontinence, micturition urgency.

General disorders and administration site conditions

Very Common: fatigue (see section 4.7), pyrexia.

Common: weakness, rigors, malaise, influenza like illness, oedema peripheral, pain, lethargy, oedema, chest pain, asthenia.

Uncommon: fall, mucosal inflammation, feeling cold, chest pressure sensation, injection site phlebitis, mucosal haemorrhage, tenderness, injection site erythema, neuralgia, chest discomfort, groin pain, chest tightness, extravasation inflammation.

Investigations

Common: weight decreased, blood lactate dehydrogenase increased.

Uncommon: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine increased, blood urea increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood amylase increased, blood bilirubin increased, blood phosphate decreased, liver function tests abnormal, red blood cell count decreased, weight increased, white blood cell count decreased, blood bicarbonate decreased, heart rate irregular, C-reactive protein increased.

Injury, poisoning and procedural complications

Uncommon: catheter related complications, post procedural pain, post procedural haemorrhage, burns.

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: testicular pain, erectile dysfunction.

Potentially immunocomplex-mediated reactions (see section 4.4)

Potentially immunocomplex-mediated reactions, such as serum-sickness –type reaction, polyarthritis with rash and proliferative glomerulonephritis have been reported uncommonly.

Post Marketing Experience

Clinically significant adverse reactions are listed if they have been reported during post approval use of VELCADE and have not been reported in clinical trials:

Uncommon: cardiac tamponade, ischemic colitis, encephalopathy.

Rare: Liver failure

4.9 Overdose

In patients, overdosage more than twice the recommended dose has been associated with the acute onset of symptomatic hypotension and thrombocytopenia with fatal outcomes. (Refer to section 5.3 for preclinical cardiovascular safety pharmacology studies).

There is no known specific antidote for VELCADE overdosage. In the event of an overdosage, the patient's vital signs should be monitored and appropriate supportive care given to maintain blood pressure (such as fluids, pressors, and/or inotropic agents) and body temperature (See Sections 4.2 and 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agent
ATC code: LO1XX32

Bortezomib is a proteasome inhibitor. It is specifically designed to inhibit 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 orchestrating the turnover of specific proteins, thereby maintaining homeostasis within cells. Inhibition of the 26S proteasome prevents this targeted proteolysis and affects multiple signalling cascades within the cell, ultimately resulting in cancer cell death.

Bortezomib is highly selective for the proteasome. At 10 μM concentrations, bortezomib does not inhibit any of a wide variety of receptors and proteases screened and is more than 1500-fold more selective for the proteasome than for its next preferable enzyme. The kinetics of proteasome inhibition were evaluated *in vitro*, and bortezomib was shown to dissociate from the proteasome with a $t_{1/2}$ of 20 minutes, thus demonstrating that proteasome inhibition by bortezomib is reversible.

Bortezomib mediated proteasome inhibition affects cancer cells in a number of ways, including, but not limited to, altering regulatory proteins, which control cell cycle progression and Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) activation. Inhibition of the proteasome results in cell cycle arrest and apoptosis. NF- κ B is a transcription factor whose activation is required for many aspects of tumourigenesis, including cell growth and survival, angiogenesis, cell:cell interactions, and metastasis. In myeloma, bortezomib affects the ability of myeloma cells to interact with the bone marrow microenvironment.

Experiments have demonstrated that bortezomib is cytotoxic to a variety of cancer cell types and that cancer cells are more sensitive to the proapoptotic effects of proteasome inhibition than normal cells. Bortezomib causes reduction of tumour growth *in vivo* in many preclinical tumour models, including multiple myeloma.

Clinical Trials

The safety and efficacy of VELCADE were evaluated in 2 studies at the recommended dose of 1.3 mg/m^2 : a phase III randomized, comparative study, versus Dexamethasone (Dex), of 669 patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received 1-3 prior lines of therapy, and a phase II single-arm study of 202 patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who had received at least 2 prior lines of treatment and who were progressing on their most recent treatment. (See Tables 2, 3 and 4).

Table 2: Dosing regimens in Phase II and Phase III studies

Phase/arm	Drug Schedule	Dose	Regimen
II	VELCADE: Day 1,4,8,11, (rest Day 12-21)	1.3 mg/m ² (IV bolus)	Q3 weeks x 8cycles (extension**)
III	VELCADE* a) Days 1,4,8,11, (Rest Day 12-21) b) Days 1,8,15,22	1.3 mg/m ² (IV bolus)	a) Q3weeks x 8, then b) Q5 weeks x 3
III	DEXAMETHASONE a) Days 1–4, 9–12, 17–20 b) Days 1–4	40 mg (PO)	a) Q5 week x 4 b) Q4 week x 5
II	Add DEXAMETHASONE***	20 mg (PO) (Days 1,2,4,5,8,9, 11,12)	Q3 weeks

* a) is the initial treatment, a) and b) represent a full course of treatment

**An extension study authorised patients benefiting from treatment to continue receiving VELCADE

*** If after 2 or 4 cycles of VELCADE, the patients had progressive disease or stable disease, respectively, they could receive dexamethasone

Table 3: Patient characteristics in Phase II and Phase III studies

	Phase II VELCADE	Phase III VELCADE	Phase III Dex
Pt Number, ITT analysis	202	333	336
Male %	60	56	60
Median age, yrs (range)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
Caucasian	81	90 %	88 %
Karnofsky PS >80%	80	87%	84 %
Platelets < 75'000/ μ l	21 %	6 %	4 %
Hemoglobin < 100g/l	44 %	32 %	28 %
Median Creatinine Clearance, ml/min (range)	74 (14-221)	73.3 (15.6-170.7)	73.3 (15.3-261.1)
Myeloma IgG	60 %	60 %	59%
Myeloma IgA	24 %	23 %	24%
Myeloma light chain	14 %	12 %	13 %
Median duration since diagnosis (yrs)	4.0	3.5	3.1
Chromosome 13 abnormalities	15%	25.7%	25.0%
Med. β 2 μ globulin (mg/L)	3.5	3.7	3.6
Median number prior treatment lines* (range)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
1 prior line > 1 prior line	0	N=132(40%) N= 186 (60%)	N= 119 (35%) N= 194 (65%)

*Including steroids, alkylating agents, anthracyclines, thalidomide and stem cell transplants

Table 4: Patient exposure to treatment with VELCADE during phase 2 and 3 studies

	Phase II VELCADE	Phase III VELCADE	Phase III Dex
Received at least 1 dose	N= 202	N=331	N= 332
Completed 4 cycles		69%	
a) all initial cycles (number)	27% (8 cycles)	29 % (8 cycles)	36 % (4 cycles)
b) full course (number)	NA	9% (11 cycles)	5 % (9 cycles)
c) extension *	N= 63 pts (median 7 cycles) or total median 14 cycles	NA	NA

	(range 7-32)		
--	--------------	--	--

*Patients could continue on treatment after completing 8 cycles, in case of benefit

NA = not applicable

In the phase III study, treatment with VELCADE led to a significantly longer time to progression, a significantly prolonged survival and a significantly higher response rate, compared to treatment with dexamethasone (see Table 5), in all patients as well as in patients who have received 1 prior line of therapy. As a result of a preplanned interim analysis, the Dexamethasone arm was halted at the recommendation of the data monitoring committee and all patients randomised to dexamethasone were then offered VELCADE, regardless of disease status. Due to this early crossover, the median duration of follow-up for surviving patients is 8.3 months. Both in patients who were refractory to their last prior therapy and those who were not refractory, overall survival was significantly longer and response rate was significantly higher on the VELCADE arm.

Of the 669 patients enrolled, 245 (37%) were 65 years of age or older. Response parameters as well as TTP remained significantly better for VELCADE independently of age. Regardless of β 2-microglobulin levels at baseline, all efficacy parameters (time to progression and overall survival, as well as response rate) were significantly improved on the VELCADE arm.

In the refractory population of the Phase II study, responses were determined by an independent review committee and the response criteria were those of the European Bone Marrow Transplant Group. The median survival of all patients enrolled was 17 months (range <1 to 36+ months). This survival was greater than the six-to-nine month median survival anticipated by consultant clinical investigators for a similar patient population. By multivariate analysis, the response rate was independent of myeloma type, performance status, chromosome 13 deletion status, or the number, or type of previous therapies; patients who had received 2 to 3 prior therapeutic regimens had a response rate of 32% (10/32) and patients who received greater than 7 prior therapeutic regimens had a response rate of 31% (21/67).

Table 5: Summary of Disease Outcomes from the Phase III and Phase II studies

	Phase III		Phase III		Phase III		Phase II
	All Patients		1 Prior Line of Therapy		>1 Prior Line of Therapy		\geq 2 prior lines
<u>Time related events</u>	VELCADE N=333^a	Dex N=336^a	VELCADE N=132^a	Dex N=119^a	VELCADE N=200^a	Dex N=217^a	VELCADE N=202^a
TTP, days [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 year survival, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
<u>Best Response (%)</u>	VELCADE N=315^c	Dex N=312^c	VELCADE N=128	Dex N=110	VELCADE N=187	Dex N=202	VELCADE N=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) _b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+ nCR + PR	121 (38) ^b	56 (18) _b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) _b	(27)**
CR + nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Median duration Days (months)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*

TIME TO RESPONSE							
CR + PR (days)	43	43	44	46	41	27	38*

^a Intent to Treat (ITT) population

^b p-value from the stratified log-rank test; analysis by line of therapy excludes stratification for therapeutic history; $p < 0.0001$

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

^d p-value from the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test adjusted for the stratification factors; analysis by line of therapy excludes stratification for therapeutic history

*CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)

NA = not applicable, NE = not estimated

In the phase II study, patients who did not obtain an optimal response to therapy with VELCADE alone were able to receive high-dose dexamethasone in conjunction with VELCADE (see Table 2). The protocol allowed patients to receive dexamethasone if they had had a less than optimal response to VELCADE alone. A total of 74 evaluable patients were administered dexamethasone in combination with VELCADE. Eighteen percent of patients achieved, or had an improved response (MR (11%) or PR (7%)) with combination treatment.

5.2 Pharmacokinetic properties

After single intravenous dose administration, plasma concentrations of bortezomib decline in a biphasic manner characterized by a rapid distribution phase followed by a longer terminal elimination phase. The rapid distribution period has a half-life of less than 10 minutes. In humans, the terminal elimination of bortezomib has an estimated half-life ranging from 5 to 15 hours. Exposure to bortezomib appears to be dose-dependent over the dose range of 1.45 to 2.0 mg/m², with dose-proportional increases observed from 1.0 to 1.3 mg/m².

In a group of patients with solid tumours (n=17), treated with both bortezomib and gemcitabine, the mean terminal elimination of bortezomib after the first dose (1.0 mg/m²) was 5.45 hours and the mean AUC₀₋₂₄ was 30.1 hr x ng/ml.

Following multiple doses of bortezomib, a decrease in clearance is observed resulting in a corresponding increase in terminal elimination half-life and AUC. Repeated dosing does not have an effect on the initial distribution kinetics of bortezomib, so no changes in estimated C_{max} or the distribution half-life are observed. In the patients with solid tumours, the mean terminal elimination half-life increased from 5.45 to 19.7 hours, and the AUC₀₋₂₄ increased from 30.1 hr*ng/mL to 54.0 hr*ng/mL after the first and third doses of the first cycle, respectively. Similar findings have also been observed in nonclinical studies in rats and cynomolgus monkeys.

Over a bortezomib concentration range of 0.01 to 1.0 µg/ml, the in vitro protein binding averaged 82.9% in human plasma. The percent of bortezomib bound to plasma proteins was not concentration dependent.

The elimination pathways of bortezomib have not been evaluated *in vivo*. *In vitro*, CYP3A4 and CYP2C19 are quantitatively the major enzymes responsible for the metabolism of bortezomib. Only a small amount of parent compound has been recovered in urine while no intact bortezomib has been recovered in bile or faeces.

Formal studies in patients with severely impaired renal and hepatic functions have not been conducted to date; consequently caution is recommended when administering bortezomib to these classes of patients (see 4.4). In the absence of data VELCADE is contraindicated in patients with severe liver impairment (see 4.3).

5.3 Preclinical safety data

Bortezomib was positive for clastogenic activity (structural chromosomal aberrations) in the *in vitro* chromosomal aberration assay using Chinese hamster ovary cells at concentrations as low as 3.125 µg/ml, which was the lowest concentration evaluated. Bortezomib was not genotoxic when tested in the *in vitro* mutagenicity assay (Ames assay) and *in vivo* micronucleus assay in mice.

Developmental toxicity studies in the rat and rabbit have shown embryo-fetal lethality at maternally toxic dosages, but no direct embryo-foetal toxicity below maternally toxic dosages. Fertility studies were not performed but evaluation of reproductive tissues has been performed in the general toxicity studies. In the 6-month rat study, degenerative effects in both the testes and the ovary have been observed. It is, therefore, likely that bortezomib could have a potential effect on either male or female fertility. Peri- and postnatal development studies were not conducted.

In multi-cycle general toxicity studies conducted in the rat and monkey the principal target organs included the gastrointestinal tract resulting in vomiting and/or diarrhea, hematopoietic and lymphatic tissues resulting in peripheral blood cytopenias and lymphoid tissue atrophy and hematopoietic bone marrow hypocellularity, peripheral neuropathy (observed in monkeys, mice and dogs) involving sensory nerve axons, and mild changes in the kidneys. All these target organs have shown partial to full recovery following discontinuation of treatment.

Based on animal studies, the penetration of bortezomib through the blood-brain barrier appears to be limited, if any and the relevance to humans is unknown.

Cardiovascular safety pharmacology studies in monkeys and dogs show that IV doses approximately two to three times the recommended clinical dose on a mg/m² basis are associated with increases in heart rate, decreases in contractility, hypotension and death. In dogs the decreased cardiac contractility and hypotension responded to acute intervention with positive inotropic or pressor agents. Moreover, in dog studies, a slight increase in the corrected QT interval was observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol (E 421).
Nitrogen.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in 6.6.

6.3 Shelf life

2 years

Reconstituted solution: 8 hours

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

The reconstituted solution should be used immediately after preparation. If the reconstituted solution is not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the

user. However, the chemical and physical in-use stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 8 hours at 25 °C stored in the original vial and/or a syringe prior to administration, with a maximum of 8 hours in the syringe.

6.5 Nature and contents of container

10 ml, type 1, glass vial with a grey bromobutyl stopper and an aluminium seal.

The vial is contained in a transparent blister pack consisting of a tray with a lid.

1 vial contains 38.5 mg powder for solution for injection.

VELCADE is available in cartons containing 1 single-use vial.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

For single use only.

VELCADE is a cytotoxic agent. Therefore, as with other potentially toxic compounds, caution should be used during handling and preparation. Use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact is recommended.

ASEPTIC TECHNIQUE MUST BE STRICTLY OBSERVED THROUGHOUT HANDLING OF VELCADE SINCE NO PRESERVATIVE IS PRESENT.

VELCADE is provided as a lyophilised powder in the form of a mannitol boronic ester. When reconstituted, the mannitol ester is in equilibrium with its hydrolysis product, the monomeric boronic acid.

When reconstituted, each vial of VELCADE 3.5 mg yields a solution with a concentration of 1 mg/ml. Each vial must be reconstituted with 3.5 ml of 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride for injection. Dissolution is completed in less than 2 minutes. The reconstituted solution is clear and colourless, with a final pH of 4 to 7. The reconstituted solution must be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. If any discolouration or particulate matter is observed, the reconstituted product must be discarded.

Procedure for proper disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/274/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26/04/2004

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- C. SPECIFIC OBLIGATIONS TO BE FULFILLED BY THE
MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgium

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, 4.2).

• OTHER CONDITIONS

The holder of this marketing authorisation must inform the European Commission about the marketing plans for the medicinal product authorised by this decision.

C. SPECIFIC OBLIGATIONS TO BE FULFILLED BY THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

The Marketing Authorisation Holder shall complete the following programme of studies within the specified time frame, the results of which shall form the basis of the annual reassessment of the benefit/risk profile.

Area	Description	Date due
Clinical	<p>As an adjunct to the population PK study nested in ongoing Phase III trial, the applicant will conduct a clinical PK study in 24 patients with multiple myeloma receiving bortezomib at the doses of 1.0 and 1.3mg/m², twice a week for two weeks followed by a rest period.</p> <p>The aim of this study is to investigate:</p> <ul style="list-style-type: none"> bortezomib PK after single and multiple dose treatment; the mechanisms behind the observed changes in the PK parameters after repeated dosing; any clinically plausible intrinsic factors that may explain and reduce variability; the relationship between body weight/body surface area/lean body weight) and PK parameters since dosing regimen is based on BSA; the concentration-proteasome inhibition relationship using PK/PD-modelling; 	<p>To be reviewed annually</p> <p>Multi-dose PK/PD study Final study report expected by 31 December 2005</p> <p>Renal impairment study Final study report expected by 31 December 2006</p> <p>Liver impairment study Final study report expected by 31 December 2008</p> <p>CYP3A4 inhibitor study Final study report</p>

		<p>expected by 30 June 2006</p> <p>CYP2C19 inhibitor study</p> <p>Final study report expected by 4Q 2006</p>
Clinical	The applicant will carry out a separate study to look into the possibility of autonomic neuropathy.	<p>To be reviewed annually</p> <p>Final study report expected by 31 Dec 2005</p>
Clinical	The applicant will present the results from the planned phase 1/2 clinical trial (protocol under review at NCI) aimed at ruling out the possibility that secondary to proteasome inhibition bortezomib treatment may increase the risk of amyloidosis and/or may have an adverse impact on its progression and organ manifestations. If this trial will not start or otherwise fail to address the relevant issues, the applicant commits to re-discuss and agree with CPMP the possibility to conduct a randomised controlled trial (or agreed alternative design) in patients with amyloidosis.	<p>To be reviewed annually</p> <p>Final study report expected by 4Q 2008</p>
Pharmacovigilance	The applicant will adopt a pharmacovigilance plan covering the major safety concerns identified by the CPMP, namely amyloidosis, cardiovascular, neurological, psychiatric and immunological reactions and tumor lysis syndrome. The pharmacovigilance plan will be in place before commercial launch.	3rd PSUR.
Pharmacovigilance	An additional retrospective observational study to estimate background rates for certain events in multiple myeloma patients.	1Q 2006

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING OR, WHERE THERE IS NO OUTER PACKAGING, ON THE IMMEDIATE PACKAGING

{OUTER CARTON}

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VELCADE 3.5 mg
powder for solution for injection
bortezomib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 3.5 mg bortezomib (as a mannitol boronic ester).
After reconstitution, 1 ml of solution for injection contains 1 mg bortezomib

3. LIST OF EXCIPIENTS

Mannitol (E 421)
Nitrogen

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use. For single use only. Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}
Reconstituted solution: 8 hours

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.
Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

Reconstituted solution: Do not store above 25°C

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

CYTOTOXIC. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/274/001

13. MANUFACTURER'S BATCH NUMBER

Lot {number}

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

15. INSTRUCTIONS ON USE

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

{GLASS VIAL}

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

VELCADE 3.5 mg
powder for solution for injection
bortezomib

Intravenous use.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

4. BATCH NUMBER

Lot {number}

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

3.5 mg

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET

VELCADE 3.5 mg powder for solution for injection
bortezomib

Information for patients

Read all of this leaflet carefully before a doctor gives this medicine to you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, please ask your doctor or pharmacist.

List of Contents:	Page
What VELCADE is and what it is used for.....	no.
Before you are given VELCADE.....	no.
How VELCADE is given to you.....	no.
Possible side effects.....	no.
Storing VELCADE.....	no.
Information for medical and healthcare professionals.....	no.
Further information.....	no.

**VELCADE 3.5 mg powder for solution for injection
bortezomib**

- The active substance is bortezomib. Each vial contains 3.5 mg (as a mannitol boronic ester).
- VELCADE will be dissolved in a sterile, sodium chloride (salt) solution. After reconstitution, 1 ml of solution for injection contains 1 mg bortezomib.
- The other ingredients of VELCADE are mannitol (E 421) and nitrogen.
- The powder for solution for injection is supplied in glass vials. Each vial contains 38.5mg powder. Each pack contains 1 vial.

Marketing Authorisation Holder:
JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV
Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer:
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

WHAT VELCADE IS AND WHAT IT IS USED FOR

VELCADE belongs to a group of medicines called *cytotoxic medicinal products*. These are used to kill cancer cells.

VELCADE is used for the treatment of adults with cancer of the bone marrow (multiple myeloma). It is prescribed for patients who have received at least one prior treatment and whose disease is worsening on their last treatment. VELCADE should be used for patients who have already undergone or who cannot undergo bone marrow transplantation.

BEFORE YOU ARE GIVEN VELCADE

Your doctor will examine you and take your medical history. You have to give blood samples before and during your treatment with VELCADE.

You must not receive VELCADE:

- if you are allergic (hypersensitive) to the active substance or to any of the other ingredients of VELCADE.
- if you have severe liver problems.

Check if any of the points in this list applies to you. **Inform** your doctor or nurse:

- if you have a **low level of red blood cells, platelets, or white blood cells**, as these conditions may become worse during treatment with VELCADE.
- if you are suffering from **diarrhoea, constipation, nausea or vomiting**, as this may become worse during VELCADE treatment.
- if you have a history of **fainting, dizziness or lightheadedness**.
- if you have any problems with your **kidneys**.
- if you have any problems at all with your **liver**.
- if you have had any problems in the past with **numbness, tingling, or pain in the hands or feet** (neuropathy). This effect may become worse during VELCADE treatment.
- if you have had any **bleeding problems**
- if you have any problems with your **heart or with your blood pressure**.
- if you have been diagnosed in the past with a condition called **amyloidosis**.

VELCADE has not been studied in children or adolescents.

Using other medicines

Inform your doctor, medical health personnel or pharmacist about **all** medicines you are taking, whether prescribed for you or bought without a prescription.

Contraception

Both men and women must ensure that contraceptive precautions are taken whilst receiving VELCADE, and for 3 months after treatment.

Pregnancy

It is advised that you are not given VELCADE if you are pregnant. You must make sure that you do not become pregnant while receiving VELCADE, but if you do, inform your doctor immediately.

Breast-feeding

It is advised that you do not breast feed while you are receiving VELCADE. If you wish to restart breast-feeding after your VELCADE treatment, you must discuss this with your doctor or nurse, who will tell you when it is safe to do so.

Driving and using machines

VELCADE might cause low blood pressure that may lead to tiredness, dizziness, fainting, or blurred vision. Do not drive or operate any dangerous tools or machines if you experience such side effects. Even if you have not felt these effects, you must still be cautious.

HOW VELCADE IS GIVEN TO YOU

Your treatment with VELCADE will take place in a specialised medical unit, under the supervision of a doctor experienced in the use of cytotoxic medicinal products.

The powder for solution will be dissolved 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride (salt) for injection. The reconstituted solution is injected into a vein.

The dose will be calculated from your height and weight. The usual starting dosage is 1.3 milligrams per square meter body surface area. The injection will take 3 to 5 seconds, and the injection syringe will then be rinsed through with a small quantity of sterile, sodium chloride (salt) solution.

Frequency of treatment

One cycle of treatment with VELCADE consists of a total of 4 doses and will be given over 3 weeks. Doses are given on days 1, 4, 8 and 11, followed by a 10-day break from the treatment.

Your doctor may change the dosage during the treatment, and will decide the total number of cycles that you need. It all depends on your response to the treatment.



POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, VELCADE can have side effects. If you experience any of the following, inform your doctor or nurse as soon as possible. Some of these effects may be serious. However, there might be ways to reduce the discomfort of these effects.

- sensitivity, numbness, tingling or burning sensation of the skin, or pain in the hands or feet.
- sudden fall of blood pressure on standing which may lead to fainting.
- you may experience bleeding from your bowels or stomach, bleeding in the brain, bleeding from the liver or bleeding from mucose membranes e.g. mouth.
- Palpitations (sensation of rapid or irregular heart beat), changes in heart beat, heart failure, heart attack, chest pain, chest discomfort or decreased ability of the heart to work.
- headache, loss of attention, depression which may be severe, confusion, restlessness or agitation, seizures, paralysis or you may notice changes in your mental status.
- changes in the number of red or white blood cells.
- feeling sick in the stomach or vomiting.
- diarrhoea or bloody stools. If this happens, it is important to drink more water than usual. Your doctor may give you another medicine to control diarrhoea while you are receiving VELCADE.
- constipation with or without bloating, or dehydration.
- breathing becomes shallow, difficult or stops.
- general ill feeling, overtiredness, tiredness, dizziness, light headedness, or a feeling of weakness.
- you may be more prone to infections or flu like symptoms.
- you may be more prone to bruising, or bleeding without obvious injury.
- nose bleeds.
- fever, difficulty in breathing, shivering fits, chest pains or coughing with phlegm.
- shortness of breath with or without taking exercise, wheezing.
- loss of appetite, and/or weight, loss of taste, weight increase.

- swelling (around the eyes or in the ankles, wrists, arms, legs or face).
- heart burn , bloating, belching, retching, wind or stomach pain.
- a sore mouth or lip, mouth pain, dry mouth, mouth ulcers or throat pain.
- difficulty in sleeping, sweating, anxiety or mood swings.
- different types of rash and/or itching, lumps on the skin or dry skin.
- redness of the skin or redness and pain at the injection site.
- joint or muscle stiffness
- muscle cramps, muscle spasms or twitching, muscle or bone pain, pain in your limbs, back or bottom.
- producing much more urine than usual or producing much less urine than usual (kidney damage), painful passing of urine or blood/proteins in the urine.
- blurred vision, irritated eyes, excessively wet or dry eyes, discharge from the eyes, abnormal vision, eye infections, bleeding of the eye or sensitivity to light.
- yellow discolouration of eyes and skin (jaundice).
- changes in calcium, sodium, magnesium, potassium and phosphates in your blood.
- too much or too little sugar in your blood.
- swelling of your lymph nodes.
- facial blushing or tiny broken capillaries .
- hair loss, ringing in the ears, allergic reactions.
- anaemia caused by destruction of red bloods cells.
- hormone abnormality affecting salt and water absorption.
- abdominal pain.
- hearing loss or deafness.

If you notice any other effects not mentioned in this leaflet, inform your doctor or pharmacist.

STORING VELCADE

VELCADE will be stored in the pharmacy.

Keep out of the reach and sight of children.

Do not store above 30°C. Keep the container in the outer carton in order to protect from light. Do not use after the expiry date stated on the vial and the carton.

The reconstituted solution may be stored for 8 hours at 25 °C stored in the original vial and/or a syringe prior to administration, with a maximum of 8 hours in the syringe.

INFORMATION FOR MEDICAL OR HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY:

1. Preparation

Note: VELCADE is a cytotoxic agent. Therefore, caution should be used during handling and preparation. Use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact is recommended.

ASEPTIC TECHNIQUE MUST BE STRICTLY OBSERVED THROUGHOUT HANDLING OF VELCADE SINCE NO PRESERVATIVE IS PRESENT.

1. **Add 3.5 ml** of sterile, 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution for injection to the vial containing the VELCADE powder. The concentration of the resulting solution will be 1 mg/ml. The solution will be clear and colourless, with a final pH of 4 to 7. You do not need to check the pH of the solution.

2. Before administration, visually inspect the solution for particulate matter and discolouration. If any discolouration or particulate matter is observed, the reconstituted product should be discarded.
3. The reconstituted product is preservative free and should be used immediately after preparation. However, the chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 8 hours at 25 °C stored in the original vial and/or a syringe prior to administration, with a maximum of 8 hours in the syringe.

Note: If the reconstituted solution is not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

It is not necessary to protect the reconstituted medicinal product from light.

A vial is for single use only and remaining solution must be discarded.

4. Give this leaflet to the patient.

2. Administration

1. Check the dose in the syringe.
2. Inject the solution as a 3-5 second bolus intravenous injection through a peripheral or central intravenous catheter into a vein.
3. Flush the peripheral or intravenous catheter with sterile, 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride solution.

3. Disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

FURTHER INFORMATION

For any information about VELCADE, contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Roderveldlaan 1
B-2600 Berchem
Belgique/Belgien
Tél: +32 3 280 54 11

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Na Radosti 399
CZ-155 25 Praha 5- Zličín
Tel. +420 227 012 222

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel.:+36 23-513-800

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
Postboks 149
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD
Mangion Buildings
New Street in Valetta Road
Luqa
Malta
Tel:+35625402600
Or +35625402601

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Raiffeisenstr. 8
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-0

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Postbus 90240
NL-5000 LT Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

N.V. Janssen Pharmaceutica
Eesti filiaal
Weizenbergi 20b,
EE-10150 Tallinn
Tel: + 372 626 6500

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Hoffsveien 1 D
N-0275 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 61 40 061

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma
Pfarrgasse 75
A-1232 Wien
Tel:+43 1 610 300

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Polska

JANSSEN-CILAG Polska Sp. Z o.o.,
Ul. Szyszkowa 20,
PL-02-285 Warszawa
Tel.: + 48 22 668-01-50

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
Saunderton High Wycombe
Buckinghamshire HP14 4HJ
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Icepharma hf, Lynghálsi 13
IS -110 Reykjavík
Tel: +354 540 8000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

JANSSEN-CILAG
Baznīcas iela 20/22
Rīga, LV-1010, Latvia
Tālr. +371 7039805

Lietuva

UAB 'Johnson & Johnson'
Šeimyniškių g. 1A
LT-09312 Vilnius
Tel.: +370 5 278 68 88

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Slovenija

Johnson & Johnson S.E
Podružnica Ljubljana
Šmartinska cesta 140
SI-1000, Ljubljana
Tel. + 386 1 585 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenska 7/B
SK- 824 78 Bratislava 26
tel. +421 2 544 17 841 /
+421 2 544 17 843

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Metsänneidonkuja/Skogsjungfrugränden 8
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
Saunderton High Wycombe
Buckinghamshire HP14 4HJ
Tel: +44 1 494 567 567

This leaflet was last approved

表 1.6-6 ヨーロッパ添付文書（2006年1月改訂英語第4版）
和訳

別添 1

医薬品の製品概要

1. 製品名

VELCADE 3.5 mg 注射液用粉末

2. 定性的及び定量的組成

各バイアルにボルテゾミブ 3.5 mg を含有する（マンニトールボロン酸エステルとして）。

溶解後、注射液 1 mL 中にボルテゾミブ 1 mg を含有する。

添加剤については、セクション 6.1 参照。

3. 剤形

注射液用粉末

白色～微黄白色の塊又は粉末

4. 臨床事項

4.1 効能・効果

VELCADE は、少なくとも過去に 1 回治療歴があり、かつ骨髄移植を既に施行したか又は骨髄移植の適応外である、進行性の多発性骨髄腫患者に対し単剤治療として適応される。

4.2 用法・用量

投与は、化学療法薬の使用に熟練した医師の監督下で開始及び実施すること。

推奨用量

ボルテゾミブの推奨開始用量は 1.3 mg/m^2 （体表面積）であり、これを週 2 回、2 週間（1, 4, 8, 11 日目）投与後 10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間の期間を 1 治療サイクルと考える。VELCADE は少なくとも 72 時間空けて投与すること。

完全奏効（CR）が確認された患者には、確認後に VELCADE の投与を 2 サイクル追加することが推奨される。また、完全奏効を達成していないが奏効している患者には、VELCADE を合計 8 サイクル分投与することが推奨される。

VELCADE の再治療に関するデータは、現時点では限られている。

投与中の推奨用量調節及び投与再開

下記のニューロパシーを除く 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（セクション 4.4 参照）。毒性の症状が回復した場合は、25%減量した用量で VELCADE の投与を再開することができる（ 1.3 mg/m^2 を 1.0 mg/m^2 に減量； 1.0 mg/m^2

を 0.7 mg/m² に減量)。毒性が回復しない場合、あるいは最低用量で再発した場合は、投与の有益性が危険性を明らかに上回る場合を除き、VELCADE の投与中止を考慮すること。

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シーを発現した患者は表 1 に示したように管理すること。重度のニューロパシーを既に有する患者に対しては、有益性と危険性を注意深く評価した上で投与を行うこと。

表 1：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シーに対する VELCADE の推奨*用量変更

末梢性ニューロパシーの重症度	用量及び投与方法の変更
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (錯感覚及び／又は反射喪失)	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (機能に支障をきたすが、日常生活動作に支障をきたさない)	1.0 mg/m ² に減量する
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (日常生活動作に支障をきたす)	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、0.7 mg/m ² に減量して VELCADE の投与を再開し、投与スケジュールを週 1 回に変更する。
Grade 4 (機能を妨げる永久的な感覚消失)	VELCADE を中止する

*多発性骨髄腫に対する第 II 相及び第 III 相試験における用量変更に基づく。

投与

溶解液を、末梢あるいは中心静脈カテーテルから 3～5 秒かけて静脈内注射した後、9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液で洗浄する。

小児患者

小児及び未成年患者を対象とする VELCADE の検討は行われていない。そのため、追加のデータが得られるまで、小児患者に本剤を使用しないこと。

高齢患者

高齢者に対する用量調節が必要であることを示唆する証拠はない (セクション 4.8 参照)。

腎機能障害患者に対する投与

腎機能障害患者を対象とする VELCADE の検討は正式には実施されていない。腎機能が低下している患者、特にクレアチニンクリアランスが ≤30 mL/分の場合は、注意深く観察し、減量を検討すること (セクション 4.4 及び 4.8 参照)。

肝機能障害患者に対する投与

肝機能障害患者を対象とする VELCADE の検討は実施されていない。著しい肝障害はボルテゾミブの消失に影響を及ぼすことがあり、薬物相互作用が起こる可能性を高めることがある。肝機能障害患者に対しては特に慎重に投与し、また減量を検討すること（セクション 4.3 及び 4.4）。

4.3 禁忌

ボルテゾミブ、ホウ素、又はいずれかの賦形剤に対する過敏症
重度の肝障害

4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意

消化器系

VELCADE 治療による悪心、下痢、嘔吐、便秘を含む消化器毒性は非常によく見られる。イレウスの症例が報告されているため、便秘をきたした患者は慎重に観察すること。

血液系

VELCADE 治療に伴う血液毒性（血小板減少症、好中球減少症及び貧血）は非常によく見られる。最もよく見られる血液毒性は一過性の血小板減少症である。血小板数は VELCADE の各投与サイクルの 11 日目で最低値に達した。蓄積性の血小板減少症を示す証拠は第 II 相の長期継続試験を含めても認められなかった。血小板数の最低値の平均は、ベースライン（投与開始前）の約 40% であった。進行した骨髄腫患者での血小板減少症の重症度は治療前の血小板数と相関していた：すなわち、ベースラインの血小板数が $<75,000/\mu\text{L}$ であった患者 21 例のうち、90%は臨床試験中に $\leq 25,000/\mu\text{L}$ になり、14%は $<10,000/\mu\text{L}$ に低下した。これに対して、ベースラインの血小板数が $>75,000/\mu\text{L}$ であった 309 例の患者のうち、臨床試験中に $\leq 25,000/\mu\text{L}$ に低下したのはわずか 14% であった。VELCADE の投与前には毎回血小板数をモニターし、血小板数が $<25,000/\mu\text{L}$ になった場合は投与を中断し、回復後投与量を減量して再開すること（セクション 4.2 参照）。中等度から重度の血小板減少症及び出血の危険因子を有する患者では、本剤での治療によって予想される有益性と危険性を注意深く比較検討すること。

以上のことを考慮し、本剤での治療期間を通じて、血小板数を含む全血球数（CBC）を頻繁に観察すること。

末梢性ニューロパシー

VELCADE の投与により感覚障害を主とする末梢性ニューロパシーが非常によく見られるが、運動ニューロパシーの例も報告されている。末梢性ニューロパシーの発現率は治療の初期に増加し、5 サイクルの間にピークに達することが認められている。

灼熱感，知覚過敏，感覚減退，錯感覚，不快感，神経障害性疼痛などのニューロパシーの症状について注意深く観察すること。末梢性ニューロパシーを新たに発現させた患者又は増悪した患者では，VELCADE の用量及び投与スケジュールの変更が必要となることがある（セクション 4.2 参照）。ニューロパシーは支持療法及びその他の療法により治療されている。第 III 相試験では Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーの患者の 51%，第 II 相試験では Grade 3, 4 又は治療中止に至った末梢性ニューロパシーの患者の 71%でそれぞれ末梢性ニューロパシーの改善又は回復が見られた。

末梢性ニューロパシーに加えて，体位性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘などの一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。自律神経ニューロパシーとこれらの有害事象に対するその関与についての情報は限られている。

発作

発作やてんかんの既往歴のない患者では，発作はまれにしか報告されていない。発作の危険因子のある患者を治療する際には，特に注意が必要である。

低血圧

VELCADE 治療による起立性／体位性低血圧はよく見られる。有害事象の大部分は軽度から中等度であり，投与期間を通じて認められる。VELCADE 投与中に起立性低血圧をきたした患者には，VELCADE 投与前から起立性低血圧を有している証拠はなかった。大部分の患者は起立性低血圧に対して治療が必要であり，患者のごく一部では失神事象が起きた。起立性／体位性低血圧と VELCADE 注射の急性期に明らかな関連はなかった。本事象の機序は不明であるが，自律神経ニューロパシーが部分的に関与している可能性がある。自律神経ニューロパシーはボルテゾミブと関連する可能性があり，またボルテゾミブは糖尿病性ニューロパシーなどの基礎疾患を悪化させる可能性がある。失神の既往歴を有し，かつ低血圧を伴うことが知られている医薬品による治療を受けている患者，又は反復性の下痢あるいは嘔吐により脱水状態にある患者に対しては，慎重に投与すること。起立性／体位性低血圧の治療法としては，降圧剤等の調節，水分補給，ミネラルコルチコステロイド及び／又は交感神経刺激薬の投与が挙げられる。浮動性めまい，頭部ふらふら感，あるいは失神発作の症状を発現した場合には，医師の診察を受けるよう指導すること。

心不全

VELCADE 治療中のうっ血性心不全の急性発現又は増悪及び／又は左室駆出率低下の新たな発現が報告されている。第 III 相無作為化比較試験においては，VELCADE 投与群の心不全の発現率はデキサメタゾン投与群と同程度であった。心不全の徴候及び症状の素因としては水分貯留が考えられる。心疾患のリスク又は心疾患を有する患者は注意深く観察すること。

心電図検査

QT 間隔延長の孤発例が臨床試験において認められたが、本剤との関連性は明らかになっていない。

腎障害

腎機能が正常な患者と比較して、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では、重篤な有害事象の発現率が増加することが示されている（セクション 4.8 参照）。多発性骨髄腫患者では腎合併症が頻繁に発現する。こうした患者は慎重に観察し、減量も考慮すること。

肝障害

肝障害患者には特に慎重に投与し、減量を考慮すること（セクション 4.2 及び 4.3 参照）。

肝反応

複数の薬剤を併用している患者及び重篤な基礎疾患のある患者において、まれに急性肝不全が報告されている。この他に、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、ボルテゾミブの投与中止により回復する可能性がある（セクション 4.8 参照）。

腫瘍崩壊症候群

ボルテゾミブは細胞毒性型抗癌剤であり、悪性形質細胞を急速に死滅させるため、腫瘍崩壊症候群を合併することがある。腫瘍崩壊症候群の危険性がある患者は、投与前の全身腫瘍組織量が多い患者である。これらの患者は慎重に観察し、適切な予防措置を講じること。

アミロイドーシス

アミロイドーシスなどの蛋白蓄積に関連する障害に対するボルテゾミブによるプロテアソーム阻害作用の影響は分かっていない。これらの患者では注意すること。

併用薬に関する注意

強力な CYP3A4 阻害剤とボルテゾミブを併用投与する場合は、患者を慎重に観察すること。特に、ボルテゾミブが CYP3A4 又は CYP2C19 の基質と併用される場合には注意すること（セクション 4.5 参照）。

経口血糖降下剤を投与されている患者では、肝機能が正常であることを確認し、注意深く観察すること（セクション 4.5 参照）。

潜在的な免疫複合体媒介反応

血清病型反応，発疹を伴う多発性関節炎及び増殖性糸球体腎炎などの潜在的な免疫複合体媒介反応がまれに報告されている。重篤な反応が発現した場合は，ボルテゾミブを中止すること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ボルテゾミブの正式な薬物相互作用試験は行われていない。*In vitro* 試験により，ボルテゾミブはチトクロム P450 (CYP) 分子種 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 に対する弱い阻害作用を持つことが示されている。ボルテゾミブの代謝における CYP2D6 の関与が限られている (7%) ことにより，CYP2D6 低代謝表現型は，ボルテゾミブの全体的な体内動態に影響を及ぼさないと予想される。

強力な CYP3A4 阻害剤 (例：ケトコナゾール，リトナビル)，CYP2C19 阻害剤 (フルオキセチン)，あるいは CYP3A4 誘導剤 (例：リファンピシン) とボルテゾミブを併用投与する場合は，患者を慎重に観察すること。特に，ボルテゾミブが CYP3A4 あるいは CYP2C19 の基質と併用される場合には注意すること (セクション 4.4 参照)

臨床試験中に，経口血糖降下剤の投与を受けた糖尿病患者において，低血糖症及び高血糖症が報告されている。経口抗糖尿病薬での治療中に VELCADE の投与を受ける患者は，血糖値の慎重な観察と抗糖尿病薬の用量調整を必要とすることがある。

4.6 妊婦及び授乳婦

VELCADE に曝露された妊婦に関する臨床データは得られていない。ボルテゾミブの催奇形性作用は十分に検討されていない。

ラット及びウサギを用いた非臨床試験において，母動物に対する最大耐用量においてボルテゾミブによる胚胎仔発生への影響はなかった。分娩及び生後発育への影響を確認する動物試験は実施されなかった (セクション 5.3 参照)。

妊娠可能な女性及び男性は，VELCADE 治療中及び VELCADE 治療後 3 ヶ月間は効果的な避妊法を使用すること。妊娠中に VELCADE を使用する場合，又は本剤の投与期間中に患者が妊娠した場合は，胎児に危害が及ぶ可能性があることを患者に知らせる必要がある。

VELCADE がヒトの乳汁中に移行するかどうかは知られていない。VELCADE の投与により授乳中の乳児に重篤な有害事象が起こる可能性があるため，VELCADE 投与期間中は授乳を避けるよう患者に忠告すること。

4.7 自動車の運転能力及び機械の操作能力に及ぼす影響

VELCADE は自動車の運転能力及び機械の操作能力に対し中等度の影響を及ぼすことがある。

VELCADE は疲労、浮動性めまい、失神、起立性／体位性低血圧、あるいは霧視を伴うことがある。そのため、機械の操作あるいは自動車の運転の際には注意すること（セクション 4.8 参照）。

4.8 有害事象

下記に示す有害事象は、第 II 相非比較試験 5 試験及び再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 663 例（うち 331 例が VELCADE 単独投与群）を対象とした VELCADE とデキサメタゾンとの第 III 相比較試験 1 試験において、治験責任医師より VELCADE との因果関係が少なくとも「可能性小」又は「可能性大」と判断されたものである。安全性のデータベースは多発性骨髄腫患者又は B 細胞リンパ性白血病（CLL）患者によるものである。これらの患者は、VELCADE 単独又はデキサメタゾン併用により治療された。

ADR（薬物有害反応）を器官別大分類別及び頻度別に下記に記載している。頻度の定義は以下の通りである：「非常に多い」（ $>1/10$ ）、「多い」（ $>1/100$, $<1/10$ ）、「少ない」（ $>1/1,000$, $<1/100$ ）、「稀である」（ $>1/10,000$, $<1/1,000$ ）、「非常に稀である」（ $<1/10,000$ ）, 1 例報告を含む。

感染症及び寄生虫症

- 「多い」： 帯状疱疹、肺炎、気管支炎、副鼻腔炎、鼻咽頭炎、単純ヘルペス
- 「少ない」： カンジダ感染、胃腸炎、上気道及び下気道感染、感染、インフルエンザ、真菌感染、敗血症、尿路感染、カテーテル関連感染、ヘモフィルス感染、肺炎球菌性肺炎、ヘルペス後神経痛、菌血症、眼瞼炎、気管支肺炎、サイトメガロウイルス感染、伝染性単核症、水痘、口腔カンジダ症、胸膜感染

良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）

- 「少ない」： 腫瘍崩壊症候群（セクション 4.4 参照）

血液及びリンパ系障害（セクション 4.4 参照）

- 「非常に多い」： 血小板減少症、貧血、好中球減少症
- 「多い」： 白血球減少症、リンパ球減少症
- 「少ない」： リンパ節症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、溶血性貧血、血小板減少性紫斑病

免疫系障害

- 「少ない」： 過敏症、免疫複合体型過敏症

代謝及び栄養障害

- 「非常に多い」： 食欲減退
- 「多い」： 脱水、高血糖、低カリウム血症

「少ない」： 高カルシウム血症，高カリウム血症，高尿酸血症，低ナトリウム血症，高ナトリウム血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，低リン酸血症，低血糖症，食欲亢進，悪液質，ビタミンB12 欠乏

内分泌障害

「少ない」： 抗利尿ホルモン（ADH）不適合分泌

精神障害

「多い」： 不眠症，不安，錯乱，うつ病

「少ない」： 激越，譫妄，落ち着きのなさ，気分動揺，精神状態変化，睡眠障害，易刺激性，幻覚，異常な夢

神経系障害（セクション 4.4 及び 4.7 参照）

「非常に多い」： 末梢性ニューロパシー，末梢性感覚ニューロパシー（セクション 4.4 参照），頭痛，錯感覚

「多い」： 浮動性めまい（回転性眩暈を除く），味覚異常，末梢性ニューロパシー増悪，多発ニューロパシー，異常感覚，感覚減退，振戦

「少ない」： 痙攣（セクション 4.4 参照），失神，注意力障害，活動亢進，味覚消失，傾眠，片頭痛，末梢性運動ニューロパシー，痙攣様運動，体位性めまい，坐骨神経痛，認知障害，単神経障害，不全麻痺，下肢静止不能症候群，会話障害，頭蓋内出血，対麻痺，くも膜下出血

眼障害

「多い」： 霧視（セクション 4.7 参照），眼痛

「少ない」： 眼乾燥，結膜炎，眼脂，視覚異常，眼出血，羞明，眼刺激，流涙増加，結膜充血，眼部腫脹

耳及び迷路障害

「多い」： 回転性眩暈

「少ない」： 耳鳴，ろう，聴力低下，聴覚障害

心臓障害

「少ない」： うっ血性心不全の発現又は増悪（セクション 4.4 参照），心不全，心室壁運動低下，肺水腫，急性肺水腫，心停止，心原性ショック，頻脈，洞性頻脈，上室性頻脈，不整脈，心房細動，動悸，洞停止，完全房室ブロック，狭心症，不安定狭心症，心筋梗塞

「稀である」： 左室駆出率低下の新たな発現

血管障害

「多い」： 低血圧，起立性及び体位性低血圧（セクション 4.4 及び 4.7 参照），静脈炎，血腫，高血圧

「少ない」： 潮紅，点状出血，ほてり，斑状出血，紫斑，脳出血，血管炎，静脈退色，静脈拡張，創傷出血，肺高血圧症，脳血管発作

呼吸器，胸郭及び縦隔障害

「非常に多い」： 呼吸困難

「多い」： 鼻出血，労作性呼吸困難，咳嗽，鼻漏

「少ない」： 鼻閉，喘鳴音，胸水，嗄声，胸壁痛，低酸素症，肺うっ血，鼻炎，喘息，過換気，起坐呼吸，副鼻腔痛，咽喉絞扼感，湿性咳嗽，呼吸性アルカローシス，呼吸停止，頻呼吸

胃腸障害（セクション 4.4 参照）

「非常に多い」： 悪心，下痢，嘔吐，便秘

「多い」： 腹痛，消化不良，軟便，上腹部痛，鼓腸，腹部膨満，しゃっくり，口腔内潰瘍形成，咽喉頭疼痛，口内炎，口内乾燥

「少ない」： 麻痺性イレウス，腹部不快感，おくび，消化管運動障害，口腔内痛，レッチング，抗生物質関連大腸炎，便習慣変化，血性下痢，胃腸出血，脾臓痛，大腸炎，嚥下障害，食道炎，胃炎，胃食道逆流性疾患，消化器痛，歯肉出血，歯肉痛，吐血，裂孔ヘルニア，過敏性腸症候群，口腔粘膜点状出血，直腸出血，流涎過多，舌苔，舌変色，小腸炎，宿便，急性膵炎

肝胆道系障害（セクション 4.4 参照）

「少ない」： 高ビリルビン血症，肝炎，肝出血，低蛋白血症

皮膚及び皮下組織障害

「非常に多い」： 発疹

「多い」： そう痒症，紅斑，眼窩周囲浮腫，蕁麻疹，そう痒性皮疹，多汗，皮膚乾燥，湿疹

「少ない」： 寝汗，紅斑性皮疹，脱毛症，挫傷，全身性そう痒症，斑状皮疹，丘疹，皮膚小結節，全身性皮疹，皮膚炎，眼瞼浮腫，爪の障害，光線過敏性反応，皮膚変色，アトピー性皮膚炎，毛質異常，紅色汗疹，乾癬，血管炎性皮疹，顔面浮腫，褥瘡，魚鱗癬

筋骨格系及び結合組織障害

- 「非常に多い」： 筋痛
「多い」： 四肢痛，筋痙攣，関節痛，骨痛，末梢腫脹，筋力低下，背部痛，筋骨格痛
「少ない」： 関節硬直，殿部痛，関節腫脹，筋痙縮，筋攣縮又は重感，筋硬直，腫脹，顎痛

腎及び尿路障害

- 「多い」： 腎機能障害，排尿困難
「少ない」： 急性腎不全，腎仙痛，血尿，蛋白尿，頻尿，排尿困難，腎不全，乏尿，尿閉，腰腹痛，尿失禁，尿意切迫

全身障害及び投与局所様態

- 「非常に多い」： 疲労（セクション 4.7 参照），発熱
「多い」： 脱力，悪寒，倦怠感，インフルエンザ様疾患，末梢性浮腫，疼痛，嗜眠，浮腫，胸痛，無力症
「少ない」： 転倒，粘膜の炎症，冷感，胸部圧迫感，注射部位静脈炎，粘膜出血，圧痛，注射部位紅斑，神経痛，胸部不快感，兪径部痛，胸部絞扼感，溢血炎症

臨床検査

- 「多い」： 体重減少，血中乳酸脱水素酵素増加
「少ない」： アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチニン増加，血中尿素増加， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中アミラーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中リン酸塩減少，肝機能検査値異常，赤血球数減少，体重増加，白血球数減少，血中重炭酸塩減少，心拍数不整，C-反応性蛋白増加

傷害，中毒及び処置合併症

- 「少ない」： カテーテル合併症，処置後痛，処置後出血，熱傷

生殖系及び乳房障害

- 「少ない」： 精巣痛，勃起不全

潜在的な免疫複合体媒介反応（セクション 4.4 参照）

血清病型反応，発疹を伴う多発性関節炎及び増殖性糸球体腎炎などの潜在的な免疫複合体媒介反応がまれに報告されている。

市販後の使用経験

VELCADE 使用にて承認後に報告された臨床的に重要な有害事象で、臨床試験では未報告であったものを以下に示す。

「少ない」：心タンポナーデ，虚血性大腸炎，脳症

「稀である」：肝不全

4.9 過量投与

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が引き起こされる（前臨床心血管安全性薬理試験についてはセクション 5.3 参照）。

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧及び体温を維持するために、適切な支持療法（血圧：輸液，昇圧薬及び／又は強心薬等）を行うことが推奨される（セクション 4.2 及び 4.4 参照）。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：抗腫瘍薬

ATC コード：L01XX32

ボルテゾミブはプロテアソーム阻害剤である。ボルテゾミブは、哺乳動物細胞の 26S プロテアソームのキモトリプシン様活性を阻害するように設計されている。26S プロテアソームはユビキチン化された蛋白を分解する大型の蛋白複合体である。ユビキチン・プロテアソーム経路は、特定の蛋白の代謝回転の調節に重要な役割を果たし、それによって、細胞内の恒常性が維持される。26S プロテアソームを阻害すると、この標的蛋白の分解が妨げられ、細胞内の複数のシグナル伝達カスケードに影響を及ぼす結果、最終的に癌細胞死に至る。

ボルテゾミブはプロテアソームに対する選択性が高い。ボルテゾミブは検討された様々な受容体及びプロテアーゼのいずれに対しても $10 \mu\text{M}$ の濃度で阻害作用を示さず、またプロテアソームに対する選択性は、その次に選択性の高い酵素と比べて 1,500 倍以上も高かった。また、プロテアソーム阻害の動態を検討した *in vitro* 試験の結果、ボルテゾミブは 20 分の半減期でプロテアソームから解離することが示された。この試験から、ボルテゾミブのプロテアソーム阻害作用は可逆的であることが示された。

ボルテゾミブを介したプロテアソーム阻害作用は多くの経路から癌細胞に影響を及ぼす。一例として、細胞周期進行と核内因子 κB (NF- κB) 活性化を調節する制御蛋白を変化させることが

挙げられる。プロテアソーム阻害は、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する。また、転写因子である NF- κ B は、細胞増殖及び生存、血管形成、細胞間相互作用、転移など腫瘍形成の多くの局面でその活性化が必要である。特に、骨髄腫においては、ボルテゾミブは骨髄腫細胞の骨髄微小環境との相互作用に影響を及ぼす。

ボルテゾミブが様々な癌細胞に対して細胞毒性であること、また癌細胞は正常細胞に比べ、プロテアソーム阻害によるアポトーシス誘導作用に対する感受性が高いことが実験で示されている。ボルテゾミブは、多発性骨髄腫を含む多くの前臨床腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験において腫瘍増殖を抑制する。

臨床試験

VELCADE の有効性及び安全性は、推奨用量 1.3 mg/m² にて以下の 2 つの臨床試験において評価された：過去に 1~3 回の治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 669 例によるデキサメタゾンとの第 III 相無作為化比較試験、及び少なくとも過去に 2 回の治療歴があり、最後の治療で進行の認められた再発及び難治性多発性骨髄腫患者 202 例を対象とした第 II 相単一群試験（表 2、3 及び 4 参照）。

表 2: 第 II 相及び第 III 相試験の投与レジメン

相/群	投薬スケジュール	用量	レジメン
II	VELCADE : Day 1, 4, 8, 11 (Day 12-21 休薬)	1.3 mg/m ² (静注)	3 週間毎 x 8 サイクル (継続**)
III	VELCADE* a) Day 1, 4, 8, 11 (Day 12-21 休薬) b) Day 1, 8, 15, 22	1.3 mg/m ² (静注)	a) 3 週間毎 x 8, その後 b) 5 週間毎 x 3
III	デキサメタゾン a) Day 1-4, 9-12, 17-20 b) Day 1-4	40 mg 経口	a) 5 週間毎 x 4 b) 4 週間毎 x 5
II	デキサメタゾン追加***	20 mg 経口 (Day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	3 週間毎

* a) は初期治療, a) と b) を合わせて完全な治療

**継続投与試験により, VELCADE 投与を受けて有用な効果が得られている患者は引き続き投与を受けることができた。

*** 2 又は 4 サイクルの VELCADE 投与の後, それぞれ病勢の進行又は不変を認めた患者は, デキサメタゾンとの併用投与を受けることができた。

表 3: 第 II 相及び第 III 相試験の患者背景

	第 II 相 VELCADE	第 III 相 VELCADE	第 III 相 デキサメタゾン
患者数, ITT 解析	202	333	336
男性 %	60	56	60
年齢中央値, 歳 (範囲)	59 (34-84)	61 (33-84)	61 (27-86)
白人	81%	90%	88%
Karnofsky PS >80%	80%	87%	84%
血小板数 <75,000/ μ l	21 %	6 %	4 %
ヘモグロビン <100g/l	44%	32%	28%
クレアチニークリアランス中央値, ml/min (範囲)	74 (14-221)	73.3 (15.6-170.7)	73.3 (15.3-261.1)
骨髄腫 IgG	60%	60%	59%
骨髄腫 IgA	24%	23%	24%
骨髄腫 軽鎖	14%	12%	13%
罹病期間の中央値 (年)	4.0	3.5	3.1
第 13 染色体異常	15%	25.7%	25.0%
β_2 ミクログロブリンの中央値 (mg/L)	3.5	3.7	3.6
前治療回数中央値* (範囲)	6 (2-15)	2 (1-7)	2 (1-8)
前治療 1回	0	N=132(40%)	N= 119 (35%)
前治療 > 1回		N=186 (60%)	N=194 (65%)

* ステロイド, アルキル化剤, アントラサイクリン, サリドマイド及び幹細胞移植を含む

表 4: 第 II 相及び第 III 相試験の患者の VELCADE に対する曝露量

	第 II 相 VELCADE	第 III 相 VELCADE	第 III 相 デキサメタゾン
最低 1 回の投与を受けた患者数	N=202	N=331	N=332
4 サイクルを完了		69%	
a) 全ての初期治療サイクルを完了 (数)	27% (8 サイクル)	29% (8 サイクル)	36% (4 サイクル)
b) フルコース完了(数)	NA	9% (11 サイクル)	5% (9 サイクル)
c) 継続投与*	N=63 (中央値 7 サ イクル)又は合計中 央値 14 サイクル (範囲 7-32)	NA	NA

*臨床上の利益が得られている患者は 8 サイクル完了後も治療を継続することが可能であった

NA=該当なし

第 III 相試験において、VELCADE 投与群は、全患者集団だけでなく、過去の治療歴が 1 回の患者集団においても、デキサメタゾン投与群に比べて有意に長い腫瘍増殖抑制期間(TTP)、有意な延命効果及び有意に高い奏効率を示した (表 5 参照)。あらかじめ計画されていた中間解析の結果、データモニタリング委員会の勧告によりデキサメタゾン投与群は中止され、デキサメタゾン投与群に割り当てられていた全ての患者は疾患の状況とは関係なく VELCADE の治療機会を提供された。この早期のクロスオーバーにより、生存している患者に対するフォローアップ期間は 8.3 ヶ月であった。直近の前治療に対して難治性であった患者及びそうでなかった患者の双方において、VELCADE 投与群は生存期間が有意に長く、また奏効率は有意に高かった。

登録された 669 例の患者のうち、245 例(37%)は 65 歳以上であった。TTP だけでなく、奏効率に関するパラメーターも年齢とは関係なく、有意に VELCADE 投与群が優れていた。また、ベースラインの $\beta 2$ ミクログロブリン値とは関係なく、有効性に関する全てのパラメーター (TTP, 生存期間, さらには奏効率) は VELCADE 投与群で有意に改善されていた。

第 II 相試験の難治性患者集団では、有効性は独立した効果判定委員会が判断し、その効果判定にはヨーロッパ骨髄移植グループ (European Bone Marrow Transplant Group) の基準が用いられた。全登録患者の生存期間の中央値は 17 ヶ月 (範囲 <1 ヶ月から ≥ 36 ヶ月) であった。この生存期間は、顧問医師 (consultant clinical investigators) が同様の患者群に関して期待する生存期間中央値である 6~9 ヶ月よりも長期であった。多変量解析により、奏効率は骨髄腫の種類、一般状態 (PS), 13 番染色体の欠損状態、過去の治療歴の回数あるいは種類に依存しなかった。過去に 2 回又は 3 回の治療歴を有する患者の奏効率は 32% (10/32), 7 回を超える過去の治療歴の患者の奏効率は 31% (21/67) であった。

表 5. 第 III 相及び第 II 相試験の治療成績の概要

	第 III 相		第 III 相		第 III 相		第 II 相
	全患者		過去の治療歴 1 回		過去の治療歴 > 1 回		過去の治療歴 ≥ 2 回
時間関連事象	VELCA DE n=333 ^a	Dex n=336 ^a	VELCA DE n=132 ^a	Dex n=119 ^a	VELCA DE n=200 ^a	Dex n=217 ^a	VELCA DE n=202 ^a
TTP, 日 [95%信頼区間]	189 ^b [148,211]	106 ^b [86,128]	212 ^d [188,267]	169 ^d [105,191]	148 ^b [129,192]	87 ^b [84,107]	210 [154,281]
1 年生存率, % [95%信頼区間]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
最良奏効率 (%)	VELCA DE n=315^c	Dex n=312^c	VELCA DE n=128	Dex n=110	VELCA DE n=187	Dex n=202	VELCA DE n=193
CR	20 (6) ^b	2 (<1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR + nCR	41(13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (<1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+ PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
奏効期間中央値 日 (月)	242 (8.0)	169 (5.6)	246 (8.1)	189 (6.2)	238 (7.8)	126 (4.1)	385*
奏効までの期間 CR+PR (日)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ITT (Intent to treat) 母集団

^b 層別ログランク検定に基づく p 値；治療回数別の解析では治療歴を層別化因子に含めず；p<0.0001

^c 奏効率の母集団はベースライン時に測定可能病変を有し、治療薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者である。

^d 層別因子で補正した Cochran-Mantel-Haenszel の χ^2 検定に基づく p 値；治療回数別の解析では治療歴を層別化因子に含めず

*CR+PR+MR **CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+)

NA = 該当なし, NE=推定不能

第 II 相試験において、VELCADE 単独投与により十分な効果が得られなかった患者は、VELCADE と高用量デキサメタゾンの併用投与を受けることができた (表 2 参照)。VELCADE とデキサメタゾンが併用投与された評価可能例数は 74 例であった。このうち 18%の患者で奏効が達成されたか又は効果が改善された (MR (11%) あるいは PR (7%))。

5.2 薬物動態学的特性

単回静脈内投与後、ボルテゾミブの血漿中濃度は、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い最終消失相を特徴とする二相性の低下を示す。分布相における半減期は 10 分未満であり、最終消失相における推定半減期は 5~15 時間である。ボルテゾミブの曝露量は、1.45~2.0 mg/m² の用量範囲において用量依存的な増加傾向を示し、1.0~1.3 mg/m² の用量範囲では用量に比例した増加が認められた。

ボルテゾミブ及びゲムシタビンの併用療法を受けた固形腫瘍患者 (n=17) において、初回投与 (1.0 mg/m²) 後のボルテゾミブの最終消失相における半減期の平均値は 5.45 時間、AUC₀₋₂₄ の平均値は 30.1 hr×ng/mL であった。

ボルテゾミブを反復静脈内投与したとき、全身クリアランスの低下が認められ、これに伴い、最終消失相における半減期の延長と AUC の増加が認められた。ボルテゾミブの初期の分布動態は反復投与による影響を受けないため、C₀ あるいは分布相における半減期の変化は認められない。固形癌患者における 1 サイクル目の 3 回目投与後の最終消失相における半減期の平均値は初回投与の 5.45 時間から 19.7 時間に延長し、AUC₀₋₂₄ も 30.1 hr* ng/mL から 54.0 hr* ng/mL に増加した。同様の所見はラットとカニクイザルを用いた非臨床試験でも認められている。

In vitro におけるボルテゾミブのヒト血漿中蛋白結合率は、0.01~1.0 μg/mL の濃度範囲において、平均 82.9% であり、結合率は濃度に依存しなかった。

ボルテゾミブの消失経路は *in vivo* では評価されていない。*In vitro* において、CYP3A4 及び CYP2C19 がボルテゾミブの代謝にかかわる主な酵素である。未変化体は尿中に少量認められたが、胆汁中あるいは糞中には認められなかった。

現在まで、重度の腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対する正式な試験は行われていない。従って、これらに該当する患者にボルテゾミブを投与する場合には注意すること (セクション 4.4 参照)。データが欠如していることから、VELCADE は重度の肝障害患者には投与禁忌である (セクション 4.3 参照)。

5.3 前臨床安全性データ

ボルテゾミブはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、3.125 μg/mL という低用量 (評価を行った最低用量) で染色体異常誘発性 (構造的染色体異常) を示した。一方、*in vitro* 変異原性試験 (Ames 試験) 及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験では遺伝毒性を示さなかった。

ラットとウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に対する毒性用量で胚胎仔死亡が認められている。しかし、母動物に対する毒性用量未満では直接的な胚胎仔毒性は示されていない。生殖毒性試験は行われていないが、生殖組織の検討が一般毒性試験の中で行われている。ラットを用いた 6 ヶ月試験において、精巣と卵巣における変性変化が認められていることから、ボルテゾミブは雄又は雌の生殖能に影響を及ぼす可能性が高い。周産期・出産後発生試験は実施されなかった。

ラットとサルを用いた反復投与一般毒性試験では、主要な標的臓器は、嘔吐及び／又は下痢を起こした消化管、末梢血球減少・リンパ組織萎縮及び骨髓造血細胞減少を起こした造血及びリンパ組織、末梢性ニューロパシー（サル、マウス、イヌで認められた）を起こした知覚神経軸索、及び軽度の変化をきたした腎臓などであった。これらすべての標的臓器は、投与中止後に部分的ないし完全に回復した。

動物試験に基づくと、ボルテゾミブの血液脳関門の通過は、あったとしても限定的であると見られ、またヒトとの関連性は不明である。

サル及びイヌを用いた心血管安全性薬理試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。イヌでは心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤の急速な投与に対する反応が認められた。また、イヌを用いた試験ではQTc間隔の軽度な延長が認められた。

6. 製剤事項

6.1 添加剤一覧

マンニトール（E421）

窒素

6.2 配合禁忌

本医薬品は6.6に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

6.3 保存期間

2年

溶解液：8時間

6.4 特別な保管上の注意

30℃を超える温度で保管してはならない。遮光保管するため、容器は外箱から出さないこと。

溶解液は調製後すぐに使用すること。溶解液をすぐに使用しない場合は、使用までの保管期間及び条件はユーザーの責任とする。しかし、元のバイアル内及び／又は投与前の注射器内で25℃で8時間保管された場合の溶解液の使用時の化学的及び物理的安定性は確認されている。注射器内の保管は最大8時間である。

6.5 容器の性状及び内容

10 mL、タイプ1、灰色の臭化ブチル栓とアルミニウムシール付きガラスバイアル

バイアルは、ふた付きトレイで構成されている透明なブリスターパックで包装されている。

1 バイアルには注射液用粉末 38.5 mg が充填されている。

VELCADE は単回投与用バイアル 1 本が箱に包装されている。

6.6 使用, 取扱い, 廃棄方法

単回投与のみ。

VELCADE は細胞毒性型抗癌剤である。そのため、毒性があると考えられる他の化合物と同様、取扱い及び調製の際には注意すること。皮膚への接触を防止するために、手袋及び防護服を着用することが勧められる。

保存剤を含まないため、VELCADE の取扱いにおいては厳格に無菌操作を行うこと。

VELCADE は、凍結乾燥粉末としてマンニトールボロン酸エステルで提供される。溶解したときに、マンニトールエステルは加水分解生成物の単量体ボロン酸と平衡状態にある。

VELCADE 3.5 mg のバイアルを溶解すると、濃度 1 mg/mL の溶液が得られる。各バイアルの内容物を 9 mg/mL (0.9%) の塩化ナトリウム注射液 3.5 mL で溶解すること。溶解は 2 分未満で終了するはずである。溶解液は無色透明で、最終 pH は 4~7 である。投与前に、粒子状物質及び変色の有無について溶解液を目視検査すること。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。

正しい廃棄の手順

未使用製品あるいは廃棄物は、各国の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認保有者

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse,

Belgium

8. 販売承認番号

EU/1/04/274/001

9. 初回承認日・承認更新日

2004 年 4 月 26 日

10. 本文改訂日

別添 2

- A. ロット出荷に責任を有する製造承認保有者
- B. 販売承認条件
- C. 販売承認保有者が履行すべき特定の義務

A. ロット出荷に責任を有する製造承認保有者

ロット出荷に責任を有する製造業者名及び所在地

Janssen Pharmaceutica N.V.,
Turnhoutseweg, 30,
B-2340 Beerse,
Belgium

B. 販売承認条件

- ・供給及び使用に関して当該販売承認保有者に課された条件又は規制
制限的処方を要する医薬品（別添1「医薬品の製品概要」4.2参照）

- ・その他の条件

この販売承認の保有者は欧州委員会に対し、この決定により認可された医薬品の販売計画を通知しなければならない。

C. 販売承認保有者が履行すべき特定の義務

当該販売承認保有者は指定された期間内に下記の試験計画を終了し、その結果を有益性／危険性の年次再評価の基礎にすることとする。

領域	説明	期日
臨床	<p>現在進行中の第Ⅲ相試験に組み込まれたポピュレーションPK試験を補うものとして、申請者は、24例の多発性骨髄腫患者を対象に、ボルテゾミブ 1.0 mg/m² 及び 1.3 mg/m² を週2回、2週間投与後休薬期間を設けた投与方法での臨床薬物動態試験を実施する。</p> <p>本試験の目的は、下記を検討することである。</p> <p>単回投与及び反復投与後のボルテゾミブの薬物動態</p> <p>反復投与後に認められる薬物動態パラメータの変化の機序</p> <p>個体差を説明及び低下させうる臨床的に妥当な内性因子</p> <p>投与レジメンが体表面積を基礎としていることから、体重／体表面積／除脂肪体重と薬物動態パラメータとの関連性</p> <p>PK/PD モデリングを用いた濃度－プロテアソーム阻害作用の関連性</p>	<p>年1回検討する</p> <p>反復投与 PK/PD 試験 最終試験報告は 2005 年 12 月 31 日までに提出予定。</p> <p>腎機能障害患者試験 最終試験報告は 2006 年 12 月 31 日までに提出予定。</p> <p>肝機能障害患者試験 最終試験報告は 2008 年 12 月 31 日までに提出予定。</p> <p>CYP3A4 阻害薬物相互作用試験 最終試験報告は 2006 年 6 月 30 日までに提出予定。</p> <p>CYP2C19 阻害薬物相互作用試験 最終試験報告は 2006 年第 4 四半期までに提出予定。</p>
臨床	<p>申請者は自律神経ニューロパシーの可能性を調査するために、別途、試験を実施する。</p>	<p>年1回検討する</p> <p>最終試験報告は 2005 年 12 月 31 日までに提出予定。</p>

領域	説明	期日
臨床	<p>申請者は、プロテアソーム阻害に伴い、ボルテゾミブ投与によりアミロイドーシスの危険性が高まる可能性、及び／又はその進行及び臓器症状に悪影響を及ぼす可能性がないことを確認することを目的として、計画中の第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（治験実施計画書はNCIにより検討中）の結果を提示する。本試験が開始されない、あるいは開始されても関連する問題に対応することができない場合は、申請者は、アミロイドーシス患者を対象とする無作為化対照試験（あるいは別の合意されたデザインによる試験）実施の可能性についてCPMPと再協議し、合意にいたるよう努める。</p>	<p>年1回検討する 最終試験報告は2008年第4四半期までに提出予定。</p>
医薬品安全性監視	<p>申請者はCPMPにより指摘された安全上の大きな懸念を網羅する医薬品安全性監視計画を採用する。安全上の大きな懸念とは、アミロイドーシス、心血管系、神経系、精神系、免疫系の反応、及び腫瘍崩壊症候群である。この医薬品安全性監視計画は発売前に整備される。</p>	<p>第3回 PSUR</p>
医薬品安全性監視	<p>多発性骨髄腫患者における特定の事象に関する背景の発生率を推定するための、後ろ向き観察試験の追加。</p>	<p>2006年第1四半期</p>

別添 3

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外装表示事項あるいは外装がない場合の直接包装表示事項

(外箱)

1. 製品名

VELCADE3.5 mg

注射液用粉末

ボルテゾミブ

2. 有効成分の表示

各バイアルにボルテゾミブ 3.5 mg を含有する（マンニトールポロン酸エステルとして）。
溶解後，注射液 1 mL 中にボルテゾミブ 1 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

マンニトール（E421）

窒素

4. 剤形及び内容物

1 バイアル

5. 投与方法及び投与経路

静脈内投与。単回投与のみ。使用前に添付文書を読むこと。

6. 小児の手の届かない場所及び目につかない場所に本医薬品を保管すべきことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所及び目につかない場所に保管すること

7. その他の特別な警告（必要に応じて）

8. 有効期限

有効期限（西暦／月）

溶解液：8 時間

9. 特別な保管条件

30°Cを超える温度で保管しないこと。

遮光保管するため、容器は外箱から出さないこと。

溶解液：25°Cを超える温度で保管してはならない。

10. 未使用製品あるいはその医薬品から出た廃棄物を適宜廃棄するための特別な注意

本品は細胞毒性である。未使用製品あるいは廃棄物は、各国の要件に従って廃棄すること。

11. 販売承認保有者名及び所在地

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Belgium

12. 販売承認番号

EU/1/04/274/001

13. 製造業者ロット番号

ロット（番号）

14. 供給一般区分

要処方箋医薬品

15. 使用方法

直接包装小ユニットに最低限表示すべき事項

(ガラスバイアル)

1. 製品名及び投与経路

VELCADE3.5 mg

注射液用粉末

ボルテゾミブ

静脈内投与。

2. 投与方法

使用前に添付文書を読むこと。

3. 有効期限

有効期限 (西暦/月)

4. ロット番号

ロット (番号)

5. 内容物の重量, 容積, 又は単位

3.5 mg

B. 添付文書

添付文書

VELCADE3.5 mg 注射液用粉末

ボルテゾミブ

患者用情報

医師から本剤の投与を受ける前にこの添付文書を全て熟読してください。

- ・この添付文書を保管してください。再度読む必要があるかもしれません。
- ・ご不明な点は、医師又は薬剤師にお尋ね下さい。

目次

VELCADE の説明及び使用目的

VELCADE 投与前に

VELCADE の投与方法

起こりうる副作用

VELCADE の保管方法

医療関係者用情報

詳細情報

VELCADE3.5 mg 注射液用粉末

ボルテゾミブ

- ・本剤の有効成分はボルテゾミブです。ひとつのバイアルに 3.5 mg 含有されています（マンニトールポロン酸エステルとして）。
- ・VELCADE は無菌の塩化ナトリウム溶液（生理食塩水）で溶解されます。溶解後は、注射液 1 mL 中にボルテゾミブ 1 mg を含有します。
- ・VELCADE のその他の成分はマンニトール（E421）と窒素です。
- ・注射液用粉末はガラスバイアルに充填されて供給されます。各バイアルには粉末 38.5 mg が充填されています。1 箱にバイアル 1 本が包装されています。

販売承認保有者

JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV

Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse

Belgium

製造業者

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg, 30, B-2340 Beerse, Belgium

VELCADE の説明及び使用目的

VELCADE は「細胞毒性医薬品」と呼ばれる薬品群に属しています。これらの医薬品は癌細胞を死滅させるために使用されます。

VELCADE は骨髄の癌（多発性骨髄腫）を有する成人の治療に用いられます。本剤は過去に少なくとも 1 回の治療を受け、直近の治療で疾患の悪化が認められた患者に処方されます。VELCADE は骨髄移植を既に施行したか、あるいは施行できない患者で用いられるべきです。

VELCADE 投与前に

医師による診察と問診が行われます。VELCADE 投与前及び投与中に血液サンプルを採取する必要があります。

下記の場合は VELCADE による治療を受けることができません。

- ・ VELCADE の有効成分あるいはその他の成分のいずれかにアレルギー（過敏症）のある場合
- ・ 肝臓に重篤な問題がある場合

下記に記載された項目のいずれかに当てはまるかどうか**ご確認**の上、医師又は看護師に**お知らせ**下さい。

- ・ **赤血球、血小板あるいは白血球数が低下している**場合。VELCADE の投与期間中、これらの状態が悪化することがあるため。
- ・ **下痢、便秘、悪心あるいは嘔吐**がある場合。VELCADE の投与期間中、これらの状態が悪化することがあるため。
- ・ 過去に**失神、浮動性めまいあるいは頭部ふらふら感**がある場合
- ・ **腎臓**に問題がある場合
- ・ **肝臓**に何らかの問題がある場合
- ・ 過去に**手足のしびれ感、ピリピリ感、疼痛**（ニューロパシー）の問題がある場合。VELCADE の投与期間中、その問題が悪化することがあります。
- ・ **出血**の問題がある場合
- ・ **心臓あるいは血圧**に何らかの問題がある場合
- ・ 過去に**アミロイドーシス**と呼ばれる疾患の診断を受けたことがある場合

小児あるいは未成年患者を対象として VELCADE は検討されていません。

他の医薬品の使用

処方薬か処方箋なしで購入したかにかかわらず、服用している**全ての**薬剤を医師、医療関係者、又は薬剤師にお知らせ下さい。

避妊

VELCADE 投与中及び投与後 3 ヶ月間は、男女とも必ず避妊しなければなりません。

妊婦

妊娠している場合は、VELCADE の投与を受けないことをお勧めします。VELCADE 投与中は確実に妊娠を回避しなければなりません。妊娠した場合は、ただちに医師にお知らせ下さい。

授乳婦

VELCADE 投与中は授乳しないことをお勧めします。VELCADE 投与後に授乳の再開を希望する場合は、その旨を医師又は看護師と話し合い、授乳しても安全な時期をお問い合わせ下さい。

自動車の運転及び機械の使用

VELCADE は、疲労、浮動性めまい、失神、又は霧視につながる可能性のある低血圧を引き起こすことがあります。そのような副作用が起こった場合には、自動車の運転や危険な道具又は機械の操作をしないで下さい。これらの影響がない場合でも、注意が必要です。

VELCADE の投与方法

VELCADE の投与は、専門の医療機関で、細胞毒性医薬品の使用に熟練した医師の監督の下で行われます。

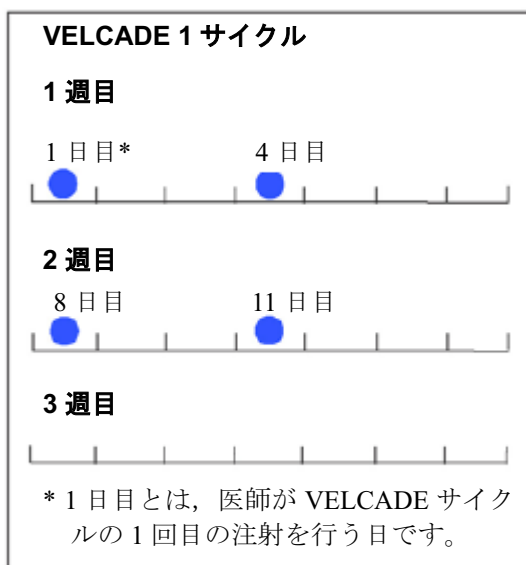
本剤の注射液用粉末は 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液 (生理食塩水) で溶解されます。溶解液は静脈内に投与されます。

投与量は身長及び体重から算出されます。一般的な開始用量は体表面積 1 平方メートルあたり 1.3 mg です。本剤の注射には 3~5 秒かかります。その後、注射器は少量の無菌塩化ナトリウム溶液 (生理食塩水) で洗い流されます。

投与頻度

VELCADE 投与 1 サイクル中、合計 4 回の投与が 3 週間かけて行われます。投与は 1 日目、4 日目、8 日目、11 日目に行われ、その後 10 日間は投与が行われません。

投与期間中、医師により投与量が変更されることがあります。また、必要な合計サイクル数は医師により決定されます。それらはすべて、治療の効果に基づき決定されます。



起こりうる副作用

全ての医薬品と同様、VELCADE により副作用が起こることがあります。下記のいずれかが起こった場合は、速やかに医師又は看護師にお知らせ下さい。これらの作用の一部は重篤な場合があります。一方で、これらの作用による不快感を軽減する方法はあるかもしれません。

- ・過敏症、しびれ感、皮膚のピリピリ感あるいは灼熱感，手又は足の疼痛
- ・失神につながる可能性のある，起立時の突然の血圧低下
- ・腸又は胃の出血，脳内出血，肝出血，粘膜（例：口）出血が起こることがあります。
- ・動悸（急速な又は不規則な心拍），心拍の変化，心不全，心臓発作，胸痛，胸部不快感，あるいは心機能の低下
- ・頭痛，注意力の欠如，うつ病（重度のこともある），錯乱，落ち着きのなさあるいは激越，発作，麻痺，あるいは精神状態の変化を自覚することがあります。
- ・赤血球あるいは白血球数の変化
- ・胃の不調感あるいは嘔吐
- ・下痢あるいは血便。これらが起こった場合には，普段よりも多くの水分を摂取することが重要です。VELCADE 投与中，医師により，下痢を管理するための別の薬剤を投与されることがあります。
- ・便秘（腹部膨満を伴う場合と伴わない場合がある），あるいは脱水。
- ・呼吸が浅くなる，困難になる，あるいは停止する。
- ・全身の不調感，慢性疲労感，疲労，浮動性めまい，頭部ふらふら感，あるいは脱力感
- ・感染症あるいはインフルエンザ様症状がより起こりやすくなることがあります。
- ・挫傷，明らかな損傷を伴わない出血がより起こりやすくなることがあります。
- ・鼻血
- ・発熱，呼吸困難，戦慄発作，胸痛，あるいは痰を伴う咳

- ・息切れ（運動による場合とそうでない場合がある）、喘鳴音
- ・食欲喪失及び／又は体重減少、味覚消失、体重増加
- ・腫脹（眼の周り、あるいは足首、手首、腕、下腿、あるいは顔面）
- ・胸やけ、腹部膨満、おくび、レッチング、放屁、あるいは胃痛
- ・口腔内痛又は口唇疼痛、口内疼痛、口内乾燥、口腔内潰瘍、あるいは咽喉痛
- ・睡眠困難、発汗、不安、あるいは気分動揺
- ・様々な種類の発疹及び／又はそう痒、皮膚腫瘤、あるいは皮膚乾燥
- ・皮膚発赤あるいは注射部位の発赤あるいは疼痛
- ・関節あるいは筋硬直
- ・筋痙攣、筋痙縮あるいは攣縮、筋痛あるいは骨痛、四肢、背部、あるいは殿部痛
- ・普段よりも尿量が多い、普段よりも尿量が少ない（腎障害）、排尿痛、あるいは尿中血／尿中蛋白
- ・霧視、眼刺激、過度の涙、眼乾燥、眼脂、視覚異常、眼感染、眼出血、あるいは光線過敏症
- ・眼及び皮膚の黄変（黄疸）
- ・血中のカルシウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、リン酸の変化
- ・血糖の過度の増加あるいは減少
- ・リンパ節腫脹
- ・顔面紅潮あるいは毛細血管破壊
- ・毛髪脱落、耳鳴、アレルギー反応
- ・赤血球破壊による貧血
- ・塩分及び水分吸収に影響を及ぼすホルモン異常
- ・腹痛
- ・難聴あるいはろう

本添付文書に記載されていないこの他の作用を自覚した場合には、医師又は薬剤師にお知らせ下さい。

VELCADE の保管方法

VELCADE は薬局で保管されます。

小児の手の届かない場所及び目につかない場所に保管してください。

30℃を超える温度で保管しないで下さい。遮光保管するため、容器は外箱から出さないで下さい。バイアル及び外箱に記載された有効期限以降は使用しないで下さい。

溶解液は、元のバイアル及び／又は投与前の注射器に入れて 25℃で 8 時間保管することができます。注射器での保管は最大 8 時間です。

医療関係者用情報

1. 調製

注：VELCADE は細胞毒性型抗癌剤です。そのため、取扱い及び調製の際には注意して下さい。
皮膚への接触を防止するために、手袋及び防護服を着用することをお勧めします。

保存剤を含まないため、VELCADE の取扱いにおいては厳格に無菌操作を行うこと。

1. VELCADE 粉末が充填されたバイアルに無菌 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液 **3.5 mL を加えて**下さい。得られた溶液の濃度は 1 mg/mL です。溶液は無色透明で、最終 pH は 4~7 です。溶液の pH を計測する必要はありません。
2. 投与前に、粒子状物質及び変色の有無について溶解液を目視検査して下さい。変色あるいは粒子状物質が認められた場合は、その溶解品は廃棄して下さい。
3. 保存剤を含まないため、溶解品は調製後ただちに使用して下さい。ただし、元のバイアル内及び／又は投与前の注射器内に入れて 25℃で 8 時間保管された場合の溶解液の使用時の化学的及び物理的安定性が示されています。注射器内の保管は最大 8 時間です。

注：溶解液をすぐに使用しない場合は、使用までの保管期間及び条件はユーザーの責任とします。

溶解医薬品を遮光する必要はありません。

1 バイアルは単回投与のみであり、残った溶液は廃棄して下さい。

4. 本添付文書を患者に配布して下さい。

2. 投与

1. 注射器内の用量を確認して下さい。
2. 溶液は、末梢あるいは中心静脈カテーテルを介して、3~5 秒かけて静脈内注射して下さい。
3. 末梢あるいは中心静脈カテーテルを無菌 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム溶液でフラッシュして下さい。

3. 廃棄

未使用製品あるいは廃棄物は、各国の要件に従って廃棄して下さい。

詳細情報

VELCADE に関する情報が必要な場合は、販売承認保有者の現地代理店にご連絡下さい。

(以下、各国の現地販売承認保有者の情報は本和訳では省略した)