

ベルケイド注射用 3mg

CTD 第1部

1.9 一般的名称に係る文書

ヤンセン ファーマ株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 16 年 12 月 20 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 17 年 6 月 23 日 薬食審査発第 0623001 号により通知された。

JAN：（日本名）ボルテゾミブ
（英名）Bortezomib

化学名：

（日本名）

{(1*R*)-3-メチル-1-[(2*S*)-3-フェニル-2-(ピラジン-2-カルボキサミド)プロパンアミド]ブチル}ボロン酸

（英名）

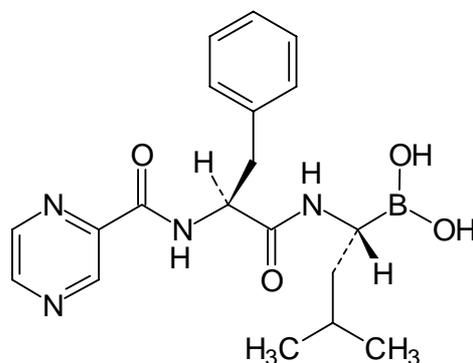
{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid

(2) INN

bortezomib

(Recommended INN List 50, WHO Drug Information, Vol. 17, No. 4, 2003 に掲載)

(3) 構造式



ベルケイド注射用 3mg

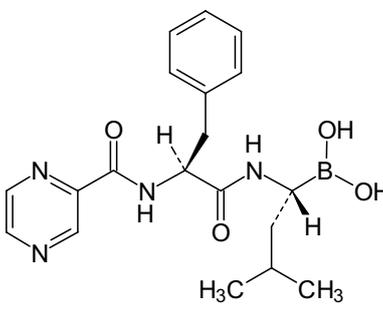
CTD 第1部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ヤンセン ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る内容を次頁に示す。

| | |
|--------------|---|
| 化学名・別名 | {(1 <i>R</i>)-3-Methyl-1-[(2 <i>S</i>)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl} boronic acid |
| 構造式 |  |
| 効能・効果 | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 |
| 用法・用量 | <p>通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1，4，8，11日目）静脈内に投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</p> <p>8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1，8，15，22日目）静脈内投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。</p> |
| 劇薬等の指定 | 原体：毒薬 製剤：毒薬，指定医薬品，処方せん医薬品 |
| 市販名及び有効成分・分量 | <p>原薬：ボルテゾミブ</p> <p>製剤：ベルケイド注射用 3mg（1バイアル中にボルテゾミブを3.0mg含有する）</p> |

| 毒 性 | 単回投与毒性 | | | | | |
|--------|--|---------------|----------------------------------|---------------|---|------|
| | 概略の致死量 (mg/kg) | | | | | |
| | 静脈内 | | | | | |
| | ラット | 0.30 | | | | |
| | サル | 0.30 | | | | |
| | 反復投与毒性 | | | | | |
| | 動物種 | 投与期間, 投与経路 | 性別 | 投与量 | 最大耐量 | 主な所見 |
| ラット | 2週間(週2回)静脈内投与 | , | 0, 0.10, 0.20, 0.25 mg/kg/回 | 0.25 mg/kg/回 | 全投薬群で腎尿細管の病理組織学的変化。0.20 mg/kg/回群以上で好中球増加。全投薬群の雄及び0.25 mg/kg/回群の雌で血小板減少。 | |
| ラット | 26週間(9サイクル), 静脈内投与。 1サイクル: 週2回2週間投与後1週間休薬 | , | 0, 0.05, 0.10, 0.20/0.15 mg/kg/回 | 0.10 mg/kg/回 | 0.20/0.15 mg/kg/回群で死亡。全群で血小板及び赤血球の減少, 肝細胞の肥大及び空胞化。0.05 mg/kg/回群の雌及び0.10 mg/kg/回群以上の雌雄で消化管粘膜過形成。0.10 mg/kg/回群以上でリンパ系組織萎縮及び腎尿細管拡張。0.10 mg/kg/回群の雄及び0.20/0.15 mg/kg/回群の雌雄で骨髓の造血細胞密度低下。 | |
| サル | 4週間(週2回投与), 静脈内投与 | , | 0, 0.045, 0.067, 0.100 mg/kg/回 | 0.067 mg/kg/回 | 0.100 mg/kg/回群で切迫屠殺。0.100 mg/kg/回群の雄で嘔吐及び下痢, 体重減少, 腎尿細管変性(雌雄)。0.067 mg/kg/回群の雄及び0.100 mg/kg/回群でリンパ球減少 | |
| サル | 38週(13サイクル), 静脈内投与 1サイクル: 週2回2週間投与後, 1週間休薬。 | , | 0, 0.050, 0.075, 0.100 mg/kg/回 | 0.050 mg/kg/回 | 0.075 mg/kg/回群以上で切迫屠殺, 嘔吐, 消化管の粘膜過形成(雄)及びリンパ系組織の萎縮/単細胞壊死。0.075 mg/kg/回群の雄及び0.100 mg/kg/回群で腎尿細管変性。0.050 mg/kg/回群の雌及び0.075 mg/kg/回群以上の雌雄に末梢神経系の神経線維変性。0.100 mg/kg/回群で血小板減少。 | |

| | | | | |
|-------------|---------------------|------------|-----------------------------|-----|
| 副 作 用 | 副作用発現率 | 16/16=100% | (国内第 I/II 相試験, 第 I 相部分中間報告) | |
| | 副作用の種類 | 例数 | 臨床検査値異常の種類 | 例数 |
| | 貧血 | 14 | リンパ球数減少 | 13 |
| | 悪心 | 8 | 白血球数減少 | 10 |
| | 発熱 | 7 | 好中球数減少 | 9 |
| | 食欲不振 | 6 | 血小板数減少 | 8 |
| | 下痢 | 6 | AST 増加 | 4 |
| | 便秘 | 6 等 | ALT 増加 | 4 等 |
| 会 社 | ヤンセン ファーマ株式会社 製剤：輸入 | | | |

ベルケイド注射用 3 mg

CTD 第1部

1.12 添付資料一覧

ヤンセン ファーマ株式会社

第3部 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|--------------------------|--------------------------------------|--|---------------|--|-----|------|---------------|
| 3.1 第3部（モジュール3）目次 | | | | | | | |
| 3.2 データ又は報告書 | | | | | | | |
| 3.2.S | 第3部 品質に関する文書 第1巻 3.2.S 原薬 | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 19■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.P | 第3部 品質に関する文書 第2巻 3.2.P 製剤 (3.0mg) | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 19■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| | 第3部 品質に関する文書 第3巻 3.2.P 製剤 (3.5mg) | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 19■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | 社内資料 | 評価資料 |
| 3.2.A | その他 (該当資料なし) | - | - | - | - | - | - |
| 3.2.R | 各極の要求資料 (該当資料なし) | - | - | - | - | - | - |
| 3.3 参考文献 | | | | | | | |
| 3.3 | 第3部 品質に関する文書 第4巻 3.3 参考文献 | - | - | - | 海外 | - | - |

第4部 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|--------------------------|---|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----|---------------------------------|---------------|
| 4.1 第4部(モジュール4)目次 | | | | | | | |
| 4.2 試験報告書 | | | | | | | |
| 4.2.1 薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.1.1 | Selectivity of PS-341 for inhibition of the 20S proteasome | ■■■■■, <i>et al</i> | ~ 19■■■■■ | LeukoSite, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 166 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.2 | Kinetic evaluation of PS-341, PS-273, and PS-304 | ■■■■■ | ~ 20■■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00102 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.3 | Summary report : MYO-1 | ■■■■■ | 19■■■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■■■-1 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.4 | The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells | Kenneth C Anderson, <i>et al</i> | ~ 2001.2 | Harvard Medical School | 海外 | Cancer Research 2001; 61:3071-6 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.5 | Assay for potential drug resistance mechanisms of PS-341 | ■■■■■ | 20■■■■■ ~ 20■■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00047 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.6 | Development and characterization of PS-341-resistant multiple myeloma cell lines | ■■■■■, <i>et al</i> | ~ 20■■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00070 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.7 | Effect of PS-341 on paraprotein levels in multiple myeloma cells <i>in vitro</i> | ■■■■■ | ~ 20■■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00043 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------------------|---|----------------------------------|---------------|---------------------------------|-----|-------------------------------------|-----------|
| 4.2.1.1.8 | Proteasome inhibitor PS-341 inhibits human myeloma cell growth <i>in vivo</i> and prolongs survival in a murine model | Kenneth C Anderson, <i>et al</i> | ~ 2002.7 | Harvard Medical School | 海外 | Cancer Research 2002; 62:4996-5000. | 評価資料 |
| 4.2.1.1.9 | A study to examine effects of PS-341 in the Lewis lung carcinoma model, including tumor volume, 20S proteasome activity, survival, and uptake of ¹⁴ C-PS-341 | ■■■■■ | 19■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00124 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.10 | Effect of the proteasome inhibitor PS-341 in the Lewis lung carcinoma mouse model | ■■■■■, <i>et al</i> | ~ 19■■■ | ProScript, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Pcol-05-01 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.11 | Effect of the proteasome inhibitor PS-341 in the human colon HT-29 cancer model | ■■■■■, <i>et al</i> | ~ 19■■■ | ProScript, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Pcol-02-01 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.12 | Effects of PS-341 on hematopoietic stem cell function in a murine bone marrow transplant model | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00106 | 評価資料 |
| 4.2.1.1.13 | 20S proteasome activity analysis of PS-341 drug substance impurities | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00126 | 評価資料 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.2.1 | Western blot analysis for the presence of proteinase K-resistant forms of prion protein after proteasome inhibition of neuronal cell lines <i>in vitro</i> | ■■■■■, <i>et al</i> | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00301 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|------------------------|---|--------------------|----------------|--------------------------------|-----|--------------------------------|---------------|
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.3.1 | Single dose intravenous safety pharmacology study in the rat: The modified Irwin's test | ■■■■, <i>et al</i> | 20■■ ~ 20■■ | Janssen Pharmaceutica NV | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 TOX6579 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.2 | Cardiovascular effects of bortezomib in conscious, telemetered beagle dogs | ■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 TOX6674 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.3 | PS-341: Cardiovascular effects after intravenous administration in telemetered cynomolgus monkeys | ■■■■ | 19■■ ~ 19■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■113 | 参考資料 |
| 4.2.1.3.4 | Cardiotoxicity of PS-341 (NSC-D681239) in the monkey (G465502A) | ■■■■, <i>et al</i> | 19■■ ~ 19■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■502A | 参考資料 |
| 4.2.1.3.5 | A study to determine the effects of PS-341 on cardiovascular function after intravenous administration to anesthetized cynomolgus monkeys | ■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■191 | 参考資料 |
| 4.2.1.3.6 | Effects of velcade (bortezomib; JNJ-26866138-AAA) on the membrane K ⁺ current (I _{Kr}) in hERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [proteasome inhibitor; Dip 999] | ■■■■, <i>et al</i> | 20■■ ~ 20■■ | Janssen Pharmaceutica NV | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 CPF1223 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.7 | Study of the effects of escalating concentrations of bortezomib on cardiovascular function in the guinea pig Langendorff preparation | ■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 DSD-00116 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-----------------------------|---|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-----|--|---------------|
| 4.2.1.3.8 | Investigative cardiovascular safety study following intravenous administration of bortezomib in telemetered male beagle dogs | ■■■■, <i>et al</i> | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 DSD-00161 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.9 | Investigative cardiovascular study of the proteasome inhibitor PS-341 in the mouse | ■■■■, <i>et al</i> | ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00221 | 評価資料 |
| 4.2.1.3.10 | Effects of bortezomib on respiration rate and tidal volume in rats | ■■■■, <i>et al</i> | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 TOX6675 | 評価資料 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.4.1 | The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents | James R Berenson, <i>et al</i> | ~ 2002.10 | Cedars-Sinai Medical Center | 海外 | Clinical Cancer Research 2003; 9:1136- 44. | 評価資料 |
| 4.2.1.4.2 | The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells | Kenneth C Anderson, <i>et al</i> | ~ 2001.2 | Harvard Medical School | 海外 | Cancer Research 2001; 61:3071-6 4.2.1.1.4と同じ | 評価資料 |
| 4.2.1.4.3 | Effect of the proteasome inhibitor PS-341 in the Lewis lung carcinoma mouse model | ■■■■, <i>et al</i> | ~ 19■■ | ProScript, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Pcol-01-01 | 評価資料 |
| 4.2.1.4.4 | Enhanced chemosensitivity to CPT-11 with proteasome inhibitor PS-341: Implications for systemic nuclear factor- B inhibition | James C Cusack Jr, <i>et al</i> | ~ 2001.3 | Massachusetts General Hospital | 海外 | Cancer Research 2001; 61:3535-40. | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|--------------------------------|--|--------------|------------------|--------|-----|--|---------------|
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | |
| 4.2.2.1.1 | Validation of a method for the determination of PS-341 in rat plasma and whole blood and cynomolgus monkey plasma and whole blood by high-performance liquid chromatography with MS/MS detection | ■■■■■ | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■ 100A | 評価資料 |
| 4.2.2.1.2 | Partial validation for the quantitation of PS-341 in rat plasma by turbo ion spray LC/MS/MS | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 02003 ■■■■■■ | 評価資料 |
| 4.2.2.1.3 | Partial validation for the quantitation of PS-341 in rabbit plasma by turbo ion spray LC/MS/MS | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 02124 ■■■■■■ ■ | 評価資料 |
| 4.2.2.1.4 | Validation of a method for the determination of PS-341 cynomolgus monkey plasma by high-performance liquid chromatography with MS/MS detection | ■■■■■ | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■ 100B | 評価資料 |
| 4.2.2.1.5 | Partial validation for the quantitation of PS-341 in monkey plasma by turbo ion spray LC/MS/MS | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 02043 ■■■■■■ | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------------|---|---------------------|---------------|---------------------------------|-----|--|---------------|
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | | | |
| 4.2.2.2.1 | Single dose intravenous toxicity and toxicokinetic study with PS-341 in rats | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■■104 4.2.3.1.2と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.2.2 | Biliary excretion of PS-341 in cynomolgus monkeys following a single intravenous dose of [¹⁴ C]-PS-341 | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■■116 | 評価資料 |
| 4.2.2.2.3 | Toxicokinetic study report supporting an intravenous injection range-finding teratology study of PS-341 in the Sprague-Dawley rat | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00041 | 評価資料 |
| 4.2.2.2.4 | Toxicokinetic study report supporting a 26-week intravenous injection toxicity study of PS-341 in the Sprague-Dawley rat (final data) | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00144 | 評価資料 |
| 4.2.2.2.5 | Toxicokinetic study supporting an IV range-finding teratology study of PS-341 in New Zealand White rabbit | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00122 | 評価資料 |
| 4.2.2.2.6 | Toxicokinetic study report supporting a 38-week (13 cycles) intravenous injection toxicity study of PS-341 in the cynomolgus monkey | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00039 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------------|---|---------------------|------------------|---------------------------------|-----|--|---------------|
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | | |
| 4.2.2.3.1 | A study to examine effects of PS-341 in the Lewis lung carcinoma model, including tumor volume, 20S proteasome activity, survival, and uptake of ¹⁴ C-PS-341 | ■■■■■ | 19■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00124 4.2.1.1.9と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.3.2 | Quantitative whole body autoradiography in male rats after a single intravenous administration of approx. 0.3 mg/kg body weight | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■233/1 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.3 | Tissue distribution, biliary excretion, and mass balance of ¹⁴ C-PS-341 in male Sprague Dawley rats following a single bolus intravenous dose | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■800 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.4 | Tissue distribution and depletion kinetics in male rats after single and repeated intravenous injection of ¹⁴ C-bortezomib | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 FK5285 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.5 | Biliary excretion of PS-341 in cynomolgus monkeys following a single intravenous dose of [¹⁴ C]-PS-341 | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■116 4.2.2.2.2と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.3.6 | Tissue distribution and mass balance of total radioactivity in male and female cynomolgus monkeys following a single bolus intravenous dose of ¹⁴ C-PS-341 | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■888 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.7 | The protein binding of bortezomib in plasma from rats, dogs, and monkeys | ■■■■■, <i>et al</i> | 20■■■ ~ 20■■■ | Janssen Pharmaceutica, NV | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 FK5396 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------------|---|--------------------------|--------------------|---------------------------------|-----|--------------------------------|---------------|
| 4.2.2.3.8 | The <i>in vitro</i> protein binding of [¹⁴ C]-PS-341 to plasma from rat, monkey, and human | ██████████, <i>et al</i> | 19████ ~ 19████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ██████101 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.9 | Partition of PS-341 between plasma and red blood cells in the cynomolgus monkey and Sprague-Dawley rat | ██████████ | 20████ ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00097 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.10 | Partition of PS-341 between human red blood cells and plasma | ██████████ | 20████ ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00024 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.11 | Distribution of [¹⁴ C]-bortezomib in Sprague-Dawley rat whole blood | ██████████ | 20████ ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00207 | 評価資料 |
| 4.2.2.3.12 | A study of the pharmacokinetics of bortezomib following repeated intravenous administration to male cynomolgus monkeys | ██████████ | 20████ ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00250 | 評価資料 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | | |
| 4.2.2.4.1 | In vitro metabolic stability of PS-341 in mouse and human microsomes | ██████████, <i>et al</i> | 20████ ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00012 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.2 | Preliminary identification of PS-341 biliary excreted metabolites in rats treated with a single intravenous bolus dose of [¹⁴ C]-PS-341 | ██████████ | ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00009 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.3 | Structural elucidation of PS-341 metabolites produced in vitro by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450 isozymes | ██████████ | ~ 20████ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00033 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|------------|---|-------|------------------|---------------------------------|-----|---|---------------|
| 4.2.2.4.4 | In vitro metabolism of PS-341 by human CYP isozymes | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00011 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.5 | The relative contribution of CYP isozymes to the metabolism of bortezomib in human liver microsomes using monoclonal antibodies | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00246 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.6 | Relative contribution of CYP isozymes to the liver microsomal intrinsic clearance of bortezomib in humans | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00196 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.7 | Identification and characterization of PS-341 metabolites in Sprague-Dawley rats | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00099 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.8 | Distribution of [¹⁴ C]-bortezomib in Sprague-Dawley rat whole blood | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00207 4.2.2.3.11と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.4.9 | Tissue distribution and depletion kinetics in male rats after single and repeated intravenous injection of ¹⁴ C-bortezomib | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 FK5285 4.2.2.3.4と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.4.10 | Identification and characterization of PS-341 metabolites in cynomolgus monkeys | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00119 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.11 | Radiochemical profiles of brain extracts of cynomolgus monkeys dosed with ¹⁴ C-bortezomib | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00181 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------------|--|------------------------|----------------|---------------------------------------|-----|--------------------------------|---------------|
| 4.2.2.4.12 | Characterization of [¹⁴ C]-bortezomib and metabolites in cynomolgus monkey tissues | ■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00206 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.13 | Identification and characterization of PS-341 metabolites in humans | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00114 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.14 | Inhibition potential of PS-341 on CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 in the human microsomal system | ■■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00135 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.15 | Inhibition potential of the major bortezomib metabolites on CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 activities in human liver microsomes | ■■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00224 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.16 | Time-dependent inhibition potential of bortezomib on human microsomal CYP3A4 activity | ■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00251 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.17 | Evaluation of cytochrome P450 induction potential of PS-341 using cultured human hepatocytes | ■■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00021 | 評価資料 |
| 4.2.2.4.18 | Characterization of CYP2B1/2, 3A1/2, 4A1/3 and peroxisomal B-oxidation activities in female Sprague-Dawley rat liver after repeated intravenous administration of bortezomib | ■■■■■ | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00223 | 評価資料 |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | | |
| 4.2.2.5.1 | Biliary excretion of PS-341 in male rats following a single intravenous dose of [¹⁴ C]-PS-341 | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■ ~ 19■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■114 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|----------------------------------|---|------------------------------|------------------|---------------------------------|-----|---|-----------|
| 4.2.2.5.2 | Tissue distribution, biliary excretion, and mass balance of ¹⁴ C-PS-341 in male Sprague Dawley rats following a single bolus intravenous dose | ██████████ | 20███ ~ 20███ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ██████800 4.2.2.3.3と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.5.3 | Biliary excretion of PS-341 in cynomolgus monkeys following a single intravenous dose of [¹⁴ C]-PS-341 | ██████████ <i>et al</i> | 19███ ~ 19███ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ██████116 4.2.2.3.5と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.5.4 | Tissue distribution and mass balance of total radioactivity in male and female cynomolgus monkeys following a single bolus intravenous dose of ¹⁴ C-PS-341 | ██████████ | 20███ ~ 20███ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ██████888 4.2.2.3.6と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | | | |
| 4.2.2.6.1 | Permeability of PS-341 and its interaction with efflux pumps in vitro in the Caco-2 cell system | ██████████ | 20███ ~ 20███ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00013 | 評価資料 |
| 4.2.2.6.2 | Permeability of bortezomib and its interaction with efflux pumps in vitro in the Caco-2 cell system | ██████████ | ~ 20███ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00226 | 評価資料 |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | | | | | | | |
| 4.2.2.7.1 | Multiple dose toxicity study of PS-341 (NSC-681239) in rats | ██████████ <i>, et al</i> | 19███ ~ 19███ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 9500██████ 4.2.3.2.1と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.7.2 | An intravenous injection range-finding teratology study of PS-341 in the Sprague-Dawley rat: 20S proteasome specific activity | ██████████ | 20███ ~ 20███ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00017 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------------------|--|---------------------|--------------------|---------------------------------|-----|---|-----------|
| 4.2.2.7.3 | 4-Week intravenous toxicity study with PS-341 in cynomolgus monkeys | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■■ ~ 20■■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■■109 4.2.3.2.6と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.7.4 | An analysis of proteasome activity in peripheral whole blood in albino rats in a 26-week intravenous injection toxicity study of PS-341 | ■■■■■ | ~ 20■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00088 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.5 | An analysis of peripheral whole blood for the determination of 20S proteasome activity in the intravenous range-finding teratology study of PS-341 in the New Zealand White rabbit | ■■■■■ | 20■■■■ ~ 20■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00138 | 評価資料 |
| 4.2.2.7.6 | A study of the pharmacokinetics of bortezomib following repeated intravenous administration to male cynomolgus monkeys | ■■■■■ | 20■■■■ ~ 20■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00250 4.2.2.3.12と同じ | 評価資料 |
| 4.2.2.7.7 | Toxicokinetic study report supporting a 38-week (13 cycles) intravenous injection toxicity study of PS-341 in the cynomolgus monkey | ■■■■■ | ~ 20■■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 RPT-00039 4.2.2.2.6と同じ | 評価資料 |
| 4.2.3 毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.1.1 | Pilot toxicity studies in mice and rats: Single and repeat doses of the proteasome inhibitor PS-341 | ■■■■■, <i>et al</i> | ~ 19■■■■ | ProScript, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Pcol-04-01 | 参考資料 |
| 4.2.3.1.2 | Single dose intravenous toxicity and toxicokinetic study with PS-341 in rats | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■■ ~ 19■■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 ■■■■104 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------------------|--|--------------------------|------------------------|------------|-----|---------------------------------|-----------|
| 4.2.3.1.3 | Range-finding intravenous toxicity study with PS-341 in cynomolgus monkeys | ██████████, <i>et al</i> | 19██████ ~ 19██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ██████105 | 参考資料 |
| 4.2.3.1.4 | 24-Hour continuous infusion dose range-finding study of PS-341 (NSC-681239) in monkeys | ██████████, <i>et al</i> | 19██████ ~ 19██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 8000██████ | 評価資料 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.2.1 | Multiple dose toxicity study of PS-341 (NSC-681239) in rats | ██████████, <i>et al</i> | 19██████ ~ 19██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 9500██████ | 評価資料 |
| 4.2.3.2.2 | INTERIM RESEARCH REPORT: A 26-week intravenous injection toxicity study of PS-341 in the albino rat | ██████████, <i>et al</i> | 20██████ ~ 20██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 57285 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.3 | A 26-week intravenous injection toxicity study of PS-341 in the albino rat | ██████████, <i>et al</i> | 20██████ ~ 20██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 57285 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.4 | A 13-day daily intravenous injection range-finding toxicity study of PS-341 in the female New Zealand White rabbit | ██████████, <i>et al</i> | 20██████ ~ 20██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 57359 | 参考資料 |
| 4.2.3.2.5 | 14-Day intravenous toxicity study with PS-341 in cynomolgus monkeys | ██████████, <i>et al</i> | 19██████ ~ 19██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ██████115 | 参考資料 |
| 4.2.3.2.6 | 4-Week intravenous toxicity study with PS-341 in cynomolgus monkeys | ██████████, <i>et al</i> | 19██████ ~ 20██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ██████109 | 評価資料 |
| 4.2.3.2.7 | A 38-week (13-cycle) intravenous injection toxicity study of PS-341 in the cynomolgus monkey | ██████████, <i>et al</i> | 20██████ ~ 20██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 57284 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--|---|--------------|---------------|--------|-----|----------------------------------|-----------|
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1 In Vitro 試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1.1 | Salmonella plate incorporation mutagenicity assay (Ames test) with a confirmatory assay | ■■■■■, et al | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■■501001 | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1.2 | Bacterial reverse mutation assay with PS-341 | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■■503■■■ | 評価資料 |
| 4.2.3.3.1.3 | In vitro mammalian chromosome aberration test in Chinese hamster ovary cells | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■■331■■■ | 評価資料 |
| 4.2.3.3.2 In Vivo 試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.2.1 | Mammalian erythrocyte micronucleus test in mice | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 ■■■■■123■■■ | 評価資料 |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.2.1 | An intravenous injection range-finding teratology study of PS-341 in the Sprague-Dawley rat | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 98172 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2.2 | An intravenous injection teratology study of PS-341 in the Sprague-Dawley rat | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | ■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 98173 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--|---|-------------|----------------|---------------------------------|-----|--------------------------------|-----------|
| 4.2.3.5.2.3 | An intravenous range-finding teratology study of PS-341 in the New Zealand White rabbit | ■■■■, et al | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 98174 | 参考資料 |
| 4.2.3.5.2.4 | An intravenous teratology study of PS-341 in the New Zealand White rabbit | ■■■■, et al | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 98175 | 評価資料 |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.6.1 | A perivascular / intravascular, subcutaneous, and intramuscular irritation study with PS-341 in male New Zealand White rabbits | ■■■■, et al | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 57360 | 評価資料 |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.1.1 | An antigenicity study with VELCADE; determination of the active systemic anaphylaxis (ASA) and passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in guinea pigs | ■■■■, et al | 20■■ ~ 20■■ | ■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 6287 | 評価資料 |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2.1 | A 28-day IP administration immunotoxicology study of PS-341 in the female BALB/c mouse | ■■■■, et al | 20■■ ~ 20■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 RPT-00123 | 参考資料 |
| 4.3 参考文献 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |

第5部 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|---|---|--------------------------|------------|------------|-----|--|---------------|
| 5.1 第5部(モジュール5) 目次 | | | | | | | |
| 5.2 全臨床試験一覧表 | | | | | | | |
| 5.3 臨床試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.4.1 | Development and Validation of a LC/MS Analytical Assay For Determination of PS-341 in Biological Fluids | ██████████, <i>et al</i> | ~ 19██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 | 参考資料 |
| 5.3.1.4.2 | Method Validation for the Quantitation of PS-341 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS | ██████████, <i>et al</i> | ~ 20██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. 02002VDAC_MP_REV 1.DOC | 評価資料 |
| 5.3.1.4.3 | Accurate Measurement of Proteasome Inhibition: Novel Ex Vivo Assays | ██████████, <i>et al</i> | ~ 19██████ | ██████████ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 File No. 167 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|-------------------------------------|--|----------------------------|---------------|----------------------------------|-----|--|-----------|
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.1.1 | The <i>In Vitro</i> Protein Binding of [¹⁴ C]-PS-341 to Plasma from Rat, Monkey, and Human | ■■■■■■■■■■ <i>et al</i> | 19■■■ ~ 19■■■ | ■■■■■■■■■■ | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Study No. ■■■■■ ■■■■-101 4.2.2.3.8と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.2.1 | Structural Elucidation of PS-341 Metabolites Produced In Vitro by Human Liver Microsomes and cDNA-Expressed Cytochrome P450 Isozymes | ■■■■■■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. RPT-00033 4.2.2.4.3と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2.2 | In Vitro Metabolism of PS-341 by Human CYP Isozymes | ■■■■■■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. RPT-00011 4.2.2.4.4と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2.3 | The Relative Contribution of CYP Isozymes to the Metabolism of Bortezomib in Human Liver Microsomes Using Monoclonal Antibodies | ■■■■■■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. RPT-00246 4.2.2.4.5と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2.4 | Relative Contribution of CYP Isozymes to the Liver Microsomal Intrinsic Clearance of Bortezomib in Humans | ■■■■■■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. RPT-00196 4.2.2.4.6と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2.5 | Inhibition Potential of PS-341 on CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 in the Human Microsomal System | ■■■■■■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. RPT-00135 4.2.2.4.14と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2.6 | Inhibition Potential of the Major Bortezomib Metabolites on CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 Activities in Human Liver Microsomes | ■■■■■■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社 内資料 Report No. RPT-00224 4.2.2.4.15と同一 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|--|---|--------------|---------------|----------------------------------|-----|--|-----------|
| 5.3.2.2.7 | Time-Dependent Inhibition Potential of Bortezomib on Human Microsomal CYP3A4 Activity | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. RPT-00251 4.2.2.4.16と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.2.8 | Evaluation of Cytochrome P450 Induction Potential of PS-341 Using Cultured Human Hepatocytes | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. RPT-00021 4.2.2.4.17と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.3.1 | Partition of PS-341 Between Human Red Blood Cells and Plasma | ■■■■■ | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. RPT-00024 4.2.2.3.10と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.3.2 | Permeability of PS-341 and its Interaction with Efflux Pumps In Vitro in the Caco-2 Cell System | ■■■■■, et al | 20■■■ ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. RPT-00013 4.2.2.6.1と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.3.3 | Permeability of Bortezomib and its Interaction with Efflux Pumps In Vitro in the Caco-2 Cell System | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. RPT-00226 4.2.2.6.2と同一 | 評価資料 |
| 5.3.2.3.4 | Identification and Characterization of PS-341 Metabolites in Humans | ■■■■■ | ~ 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Report No. RPT-00114 4.2.2.4.13と同一 | 評価資料 |
| 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|--|---|---------|---------|--|-----|--|---------------|
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.4.2.1 | JNJ-26866138(bortezomib)の再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床第I/II相試験 治験総括報告書 [中間報告] | 他 | 20 ~ | | 国内 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number JNJ-26866138-JPN-MM-101 5.3.5.2.1と同一 | 評価資料 |
| 5.3.4.2.2 | Phase 1 Trial of PS-341 in Advanced Cancers | , et al | 19 ~ 20 | MD Anderson Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number DM98-194 5.3.5.2.6と同一 | 参考資料 |
| 5.3.4.2.3 | Phase I Trial of PS-341 in Advanced Malignancy | , et al | 19 ~ 20 | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number 98-104A 5.3.5.2.7と同一 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-----------|---|--------------------------|------------------|--|-----|--|---------------|
| 5.3.4.2.4 | Phase 1 Evaluation of PS-341 in Patients with Hematologic Malignancies | ██████████, <i>et al</i> | 1999.11 ~ 2001.7 | University of North Carolina | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number LCCC 9834 / MSKCC 00-31 5.3.5.2.8と同一 | 参考資料 |
| 5.3.4.2.5 | A Phase I, Open Label, Dose Escalation Study of PS-341 plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors | ██████████, <i>et al</i> | 20███ ~ 20███ | H Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-027 | 参考資料 |
| 5.3.4.2.6 | A Randomized, Open-Label, Phase II Study of Two Doses of PS-341 Alone or in Combination with Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Who Have Failed to Respond to or Relapsed Following Front-line Therapy | ██████████, <i>et al</i> | 2001.5 ~ 2002.7 | St. Vincent's Comprehensive Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-024 5.3.5.2.3と同一 | 評価資料 |
| 5.3.4.2.7 | An Open-Label Phase II Study of PS-341 Alone or in Combination with Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Who Have Relapsed Following Front-Line Therapy and Are Refractory to Their Most Recent Therapy | ██████████, <i>et al</i> | 2001.2 ~ 2002.6 | Dana Farber Cancer Institute | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-025 5.3.5.2.4と同一 | 評価資料 |
| 5.3.4.2.8 | Repeat-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma [INTERIM CLINICAL STUDY REPORT] | ██████████, <i>et al</i> | 20███ ~ Ongoing | - | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34103-058 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------------------|---|-----|---|---------------|
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.1.1 | An International, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of PS-341 Versus High-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | ██████████, <i>et al</i> | 2002.5 ~ ██████████ | Dana Farber Cancer Institute | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34101-039 | 評価資料 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.2.1 | JNJ-26866138(bortezomib)の再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床第I/II相試験 治験総括報告書 [中間報告] | ██████████ 他 | 20██████ ~ ██████████ | ██████████ ██████████ | 国内 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number JNJ-26866138-JPN-MM-101 | 評価資料 |
| 5.3.5.2.2 | JNJ-26866138(bortezomib)の再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした継続又は再投与試験 | - | 20██████ ~ ██████████ | ██████████ ██████████ | 国内 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number JNJ-26866138-JPN-MM-201 | - |
| 5.3.5.2.3 | A Randomized, Open-Label, Phase II Study of Two Doses of PS-341 Alone or in Combination with Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Who Have Failed to Respond to or Relapsed Following Front-line Therapy | ██████████, <i>et al</i> | 2001.5 ~ 2002.7 | St. Vincent's Comprehensive Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-024 | 評価資料 |
| 5.3.5.2.4 | An Open-Label Phase II Study of PS-341 Alone or in Combination with Dexamethasone in Patients with Multiple Myeloma Who Have Relapsed Following Front-Line Therapy and Are Refractory to Their Most Recent Therapy | ██████████, <i>et al</i> | 2001.2 ~ 2002.6 | Dana Farber Cancer Institute | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-025 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-----------------------------------|---|---------------------|------------------|--|-----|--|---------------|
| 5.3.5.2.5 | A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Provide PS-341 to Patients Who Previously Participated in a PS-341 Clinical Study and Who may Benefit from Re-Treatment with or Continuation of PS-341 Therapy | ■■■■■, <i>et al</i> | 2001.11 ~ 20■■■ | MD Anderson Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34101-029 | 評価資料 |
| 5.3.5.2.6 | Phase 1 Trial of PS-341 in Advanced Cancers | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■ ~ 20■■■ | MD Anderson Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number DM98-194 | 参考資料 |
| 5.3.5.2.7 | Phase I Trial of PS-341 in Advanced Malignancy | ■■■■■, <i>et al</i> | 19■■■ ~ 20■■■ | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number 98-104A | 参考資料 |
| 5.3.5.2.8 | Phase 1 Evaluation of PS-341 in Patients with Hematologic Malignancies | ■■■■■, <i>et al</i> | 1999.11 ~ 2001.7 | University of North Carolina | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number LCCC 9834 / MSKCC 00-31 | 参考資料 |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.3.1 | Reports of Analyses of Data from More Than One Study, Phase I and Phase II | - | 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.4.1 | Review of the Frequency, Severity and Reversibility of Treatment-Emergent Peripheral Neuropathy during Treatment with VELCADE in Multiple Myeloma Studies M34100-024, M34100-025 and the Follow-on Study M34101-029 | ■■■■■, <i>et al</i> | 20■■■ | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・参考資料 |
|------------------------------|---|-------------------|-----------------|---|-----|--|-----------|
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | | |
| 5.3.6.1 | sNDA 21-602 Module 5 Clinical Study Reports 5.3.6 Reports of Postmarketing Experience | - | 20██ ~ 20██ | - | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.6.2 | Periodic Safety Update Report 26 April 2004 to 25 October 2004 | - | 20██ ~ 20██ | - | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.6.3 | Periodic Safety Update Report 26 October 2004 to 25 April 2005 | - | 20██ ~ 20██ | - | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.6.4 | 市販後有害事象SOC別集計表 | - | 20██ ~ 20██ | - | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | | |
| 5.3.7.1 | 5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 | ██, <i>et al</i> | 2002.5 ~ ███ | Dana Farber Cancer Institute | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34101-039 | 評価資料 |
| 5.3.7.2 | 5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 | ██ 他 | 20██ ~ ███ | ███ ███ | 国内 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number JNJ-26866138-JPN-MM-101 | 評価資料 |
| 5.3.7.3 | 5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 | ███, <i>et al</i> | 2001.5 ~ 2002.7 | St. Vincent's Comprehensive Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-024 | 評価資料 |
| 5.3.7.4 | 5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 | ██, <i>et al</i> | 2001.2 ~ 2002.6 | Dana Farber Cancer Institute | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34100-025 | 評価資料 |

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類 | 掲載誌 | 評価資料・ 参考資料 |
|-----------------|---|-------------------|------------------|---------------------------|-----|---|---------------|
| 5.3.7.5 | 5.3.5.2.5に関する患者データ一覧表及び症例記録 | ██████████, et al | 2001.11 ~ 20████ | MD Anderson Cancer Center | 海外 | ヤンセン ファーマ社内資料 Protocol Number M34101-029 | 評価資料 |
| 5.4 参考文献 | | | | | | | |
| 5.4.1 | JNJ-26866138の第 相試験開始前相談記録 (平成████年██月██日 医機治発第██号) | - | - | - | 国内 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.4.2 | JNJ-26866138の医薬品申請前相談記録 (平成████年██月██日 薬機審長発第████号) | - | - | - | 国内 | ヤンセン ファーマ社内資料 | 参考資料 |
| 5.4.3 | 参考文献一覧 | - | - | - | 国内 | 参考文献一覧表及び参考文献を添付 | 参考資料 |