

エムプリシティ点滴静注用 300 mg

エムプリシティ点滴静注用 400 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯

Elotuzumab (BMS-901608、HuLuc63) は、PDL BioPharma Inc. (のちの Facet Biotech、現 AbbVie Biotherapeutics Inc.) で創製されたヒト signaling lymphocyte activation molecule family member 7 [SLAMF7、CD2 サブセット 1 (CS1)、CRACC、CD319] に特異的に結合するヒト化免疫グロブリン (Ig) G1 モノクローナル抗体 (mAb) である。Elotuzumab は、親抗体であるマウス抗体 MuLuc63 の相補性決定領域がヒト IgG1 の重鎖及び κ 軽鎖のフレームワーク領域に結合した構造を有する。

SLAMF7 は多発性骨髄腫 (以下 MM) 細胞に高発現する細胞表面糖蛋白質であり、細胞遺伝学的な異常とは関連性がなく、病期を通して発現する。Elotuzumab は骨髄腫細胞の SLAMF7 に結合し、CD16 を介したナチュラルキラー (NK) 細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導し、骨髄腫細胞を殺傷する。また、SLAMF7 は NK 細胞機能の調節因子であることが知られており、*in vitro* で elotuzumab が NK 細胞上の SLAMF7 へ結合することにより、NK 細胞が直接活性化され、骨髄腫細胞への傷害活性が増強する。

PDL BioPharma Inc. で第 1 相試験を開始した後、2008 年に米国 Bristol-Myers Squibb Company (BMS 社) と PDL BioPharma Inc. (のちの Facet Biotech、現 AbbVie Biotherapeutics Inc.) が共同開発を開始した。

Elotuzumab の開発の経緯図を 2.5 項に示した。

2 開発の経緯

2.1 品質に関する開発の経緯

Elotuzumab は、マウスミエローマ細胞株 NS0 由来の細胞株を用いて、細胞培養により產生される。原薬の製造工程は、製造施設、スケール及び／又は工程の変更に基づき、プロセス A から D まで開発した。Elotuzumab 原薬の実生産工程はプロセス D である（【モジュール 2.3.S2.6】参照）。

海外第 1 相試験で使用した ■■ 製剤の ■■ を改善するため、2～8°C で安定である凍結乾燥製剤を開発し、原薬の处方を凍結乾燥製剤に適したものに変更した。開発中に得られた安定性試験の結果、申請用処方原薬は ■°C 以下で凍結保存したとき、また、申請用凍結乾燥製剤は 2～8°C で冷蔵保存したとき安定であった。本申請時点で、長期安定性試験を実施中である。

市販用製剤として、elotuzumab 点滴静注用 300 mg 及び elotuzumab 点滴静注用 400 mg を開発した。（【モジュール 2.3.P.2】参照）。

2.2 非臨床開発の経緯

2.2.1 藥理試験

効力を裏付ける試験では、elotuzumab の SLAMF7 への結合、*in vitro* における ADCC 作用、及び *in vivo* における腫瘍の退縮及び消失を確認した（【モジュール 2.6.2、2 項】参照）。

表面プラズモン共鳴試験の結果、elotuzumab のヒト SLAMF7 に対する親和性は高く、平衡解離定数 (K_d) は 30~45 nM の範囲であった。フローサイトメトリー解析により、健康成人の全血において、elotuzumab は CD8+ T 細胞の一部と、大部分の NK 及び NKT 細胞に特異的に結合することが示された。Elotuzumab の血液細胞に対する結合及び多発性骨髄腫細胞株 L363 及び OPM2 に対する結合をフローサイトメトリーで評価した試験において、elotuzumab の結合飽和は 10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で認められた。

In vitro 試験において、elotuzumab は SLAMF7 を発現するヒト多発性骨髄腫細胞に対し ADCC を濃度依存的に誘導した。Elotuzumab による ADCC 作用は、骨髄腫細胞株、患者由来の初代培養骨髄腫細胞及び多発性骨髄腫に対する標準治療薬であるボルテゾミブに抵抗性又は難治性の患者由来骨髄腫細胞を用いた *in vitro* 試験においても実証されている。

非臨床動物モデルにおいて、elotuzumab は単剤で SLAMF7 を発現する多発性骨髄腫細胞異種移植モデルの腫瘍増殖を用量依存的に阻害したが、この *in vivo* における薬効はボルテゾミブ、レナリドミド又はポマリドミドとの併用により増強した。

2.2.2 薬物動態試験

Elotuzumab の非臨床薬物動態を評価する試験として、標的以外への非特異的影響を検討するためのアカゲザルを用いた単回投与毒性及びトキシコキネティクス (TK) 試験、並びに elotuzumab の血清中濃度と生物活性との相関性を検討するためのマウス OPM2 (SLAMF7 を発現する多発性骨髄腫細胞株) 異種移植モデルを用いた用量設定試験を実施した。

用量設定試験において、OPM2 異種移植マウスに elotuzumab を 3 日に 1 回、計 7 回腹腔内投与した結果、elotuzumab の平均血清中濃度は投与回数に伴って増加したことから、投与期間中の elotuzumab の蓄積が示唆された。更に、elotuzumab の平均血清中濃度は 0.1~10 mg/kg の用量増加に伴って増加した。Elotuzumab の血清中濃度と抗腫瘍活性との関連から、血清中濃度が 70~430 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (10 mg/kg 投与時の最低濃度~最高濃度) のとき、抗腫瘍効果は最大となり、生物学的活性を示す最小血清中濃度は 2~13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.5 mg/kg 投与時の最低濃度~最高濃度) であることが示された。

アカゲザルに elotuzumab を単回静脈内投与したときの TK は、小さい分布容積、小さい全身クリアランス及び長い消失半減期という特性を示した。全身曝露量は 30 mg/kg と 100 mg/kg の間で用量に比例して増加し、明らかな性差はみられなかった。

2.2.3 毒性試験

Elotuzumab はヒト以外の動物種に交差反応性を示さず、毒性試験に適した動物種及びトランスジェニック動物モデルが存在しないことが示唆された。したがって、非臨床安全性評価として主に *in vitro* 安全性評価及びアカゲザルの探索的単回投与試験を実施し、本薬の選択性及び潜在的な毒性を検討した。すなわち、GLP 適合下でウサギの局所刺激性試験、ヒト全血の溶血性試験及びヒト組織パネルを用いたヒト正常組織の交差反応性試験を実施し、更に、アカゲザルを用いた探索的単回静脈内投与

毒性及びトキシコキネティクス試験で elotuzumab の標的外作用について検討した。また、その他の探索的免疫毒性試験として、elotuzumab のヒト全血における白血球サブセット枯渇及びヒト骨髄幹細胞分化能への影響を検討するための *in vitro* 試験を実施した。

ヒト組織パネルを用いた組織交差反応性試験では、SLAMF7 を認識したと考えられる elotuzumab の反応が、複数の組織における形質細胞及び免疫芽細胞（形質細胞へ分化途中の B 系列細胞）の細胞膜及び細胞質のみに認められた。Elotuzumab を最高用量 100 mg/kg (AUC : 335~447 mg·h/mL) で投与したアカゲザルに、投与に関連した影響はみられなかった。これらの結果より、elotuzumab が標的外作用を発現する可能性は低いと考えられた。また、ウサギを用いた局所刺激性試験で刺激性は認められず、elotuzumab の局所刺激性は低いことが示唆された。ヒト全血を用いた溶血性試験では、elotuzumab は評価した最高濃度 (10 mg/mL) まで溶血を起こさなかった。更に、ヒト全血及び骨髄を用いた試験結果より、elotuzumab は、その薬理作用に関連すると考えられる NK 細胞の減少を除き、全血及び骨髄の白血球を減少させる可能性は低いことが示された。

以上に示すとおり、elotuzumab の非臨床安全性評価として主に *in vitro* 安全性評価及び限定的な *in vivo* 試験を実施し、本薬の選択性及び潜在的な毒性を検討した。これらの非臨床毒性試験の結果から、臨床における進行期悪性腫瘍患者を対象とした elotuzumab 投与の安全性が懸念される所見はみられなかった。

2.3 臨床開発の経緯

臨床データパッケージの概要を【モジュール 2.5、Table 1.2.3-1】に、用法・用量設定の経緯を【モジュール 1.8.1、2.2 項】に示した。

Elotuzumab の臨床開発は 2006 年に海外で開始された。進行性の MM 患者を対象とした本薬単独投与時の耐容性を検討する第 1 相試験 (HuLuc63-1701 試験) に続き、再発又は難治性の MM 患者を対象とし、ボルテゾミブ又はレナリドミドとの併用時の耐容性を検討する第 1 相試験を 2 試験 [HuLuc63-1702 試験 (ボルテゾミブ併用) 及び HuLuc63-1703 試験 (レナリドミド及び低用量デキサメタゾン、以下 Ld 併用)] を実施した。これらの第 1 相試験の結果、本薬単独投与及びボルテゾミブ若しくは Ld 併用時、本薬 20 mg/kg までの耐容性が確認され、探索的な検討ではあるが、良好な有効性も認められた。

日本では、2011 年 2 月に再発又は難治性の MM 患者を対象とし Ld 療法との併用の国内第 1 相臨床試験 (CA204005 試験) を開始した。その結果、Ld 療法との併用時、本薬 20 mg/kg までの耐容性が確認され、E-Ld 療法 (本薬+レナリドミド+低用量デキサメタゾン併用) の有効性も示唆された。

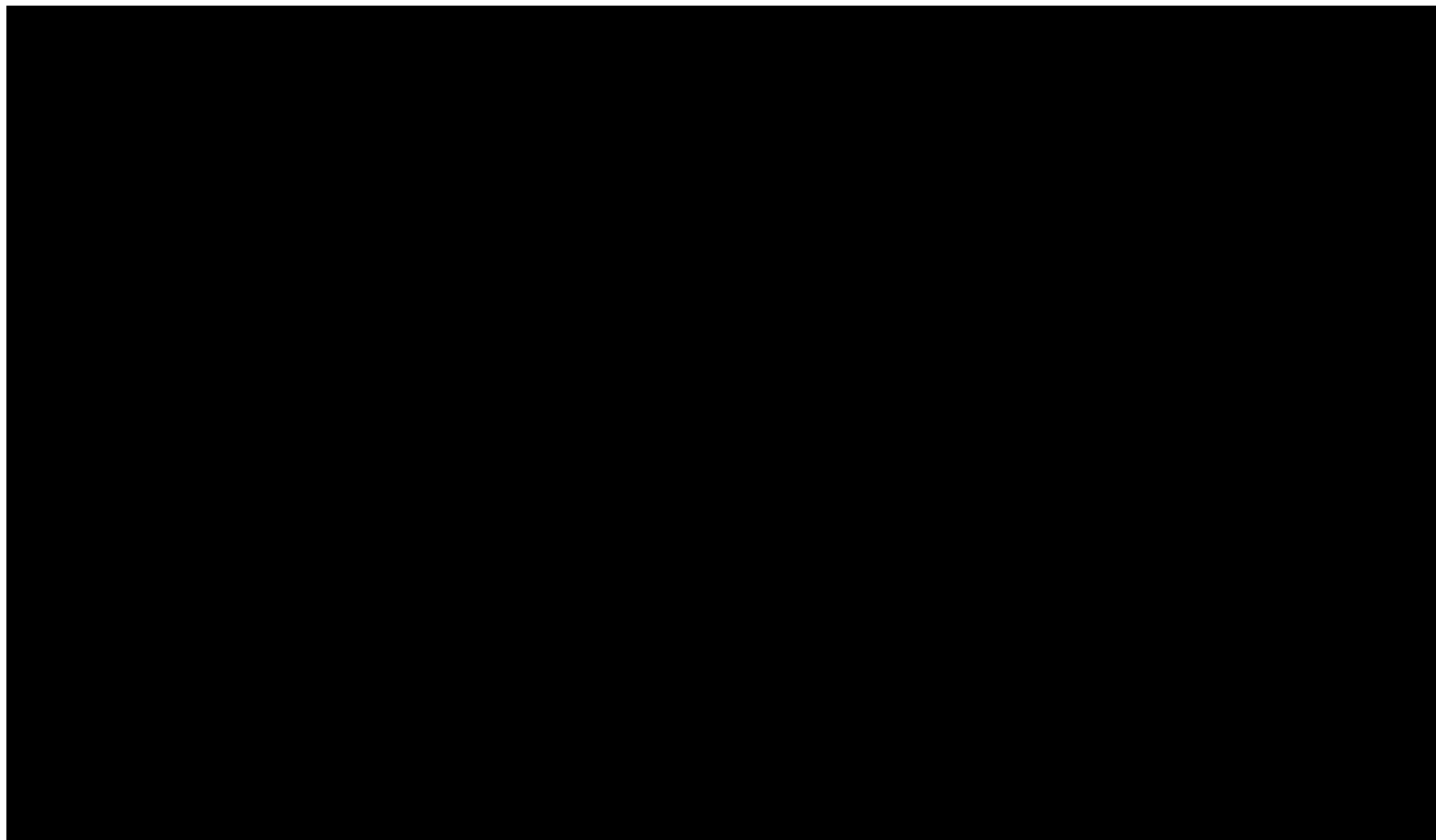
海外第 1 相試験の結果を受け、2011 年に再発又は難治性の MM 患者を対象とし、標準療法である Ld に対する本薬 10 mg/kg の上乗せ効果を検証する国際共同ランダム化非盲検第 3 相試験 (CA204004 試験) を開始し、同年 ■ 月に日本からも参画した。その結果、Ld 療法との併用時、本薬の上乗せによる有効性が認められ、安全性は許容できるものであった。

これらの試験結果に基づき、本承認申請を行うこととした。

2.4 申請効能以外の開発

未治療の MM を対象とし、本薬と Ld を併用する 2 試験(海外ランダム化第 3 相試験である CA204006 試験、国内第 2 相試験である CA204116 試験) を実施中である。

2.5 開発の経緯図



1 外国における使用状況

本剤は、2015年11月30日に米国で「in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received one to three prior therapies」を効能とし最初に承認された。欧州連合（EU）では、2016年5月11日に「in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy」を効能とし承認された。その他、2016年6月末時点で、スイス及びカナダで承認されている。

米国添付文書（USPI）の概要及び原文、欧州添付文書（SmPC）の概要及び原文、ならびに企業中核データシート（CCDS）を添付した。

添付文書ハイライト

本ハイライトは、EMPLICITI を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を含んでいるわけではない。EMPLICITI の添付文書完全版を参照のこと。

静脈内注射用 EMPLICITI™ (エロツズマブ)

米国初回承認：2015 年

効能・効果

EMPLICITI (SLAMF7 を標的とする免疫賦活性抗体) は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、1-3 レジメンの前治療歴のある多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。（1）

用法・用量

- レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用：10 mg/kg を最初の 2 サイクルは週 1 回、その後は疾患進行又は容認できない毒性発現まで 2 週間ごとに静脈内投与する。（2.1）
- デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、ラニチジン及びアセトアミノフェンを前投薬する。（2.2）

剤形・含量

注射剤：溶解用の単回投与バイアル中に 300 mg 及び 400 mg の凍結乾燥粉末を含む。（3）

禁忌

なし（4）

警告及び使用上の注意

- Infusion reactions：前投薬が必要である。Grade 2 以上の infusion reactions の場合、EMPLICITI を中断する。極めて重度な場合は永続的に中止する。（2.2、2.3、5.1）

添付文書完全版：目次*

1. 効能・効果

2. 用法・用量

- 2.1 推奨用量
- 2.2 前投薬
- 2.3 投与の変更
- 2.4 投与方法
- 2.5 溶解と調製

3. 剤形・含量

4. 禁忌

5. 警告及び使用上の注意

- 5.1 Infusion reactions
- 5.2 感染
- 5.3 二次発がん
- 5.4 肝毒性
- 5.5 Complete Response の決定への干渉

6. 副作用

- 6.1 臨床試験での経験
- 6.2 免疫原性

7. 薬物相互作用

- 7.1 薬物相互作用
- 7.2 臨床検査への干渉

- 感染：発熱及び他の感染兆候をモニターし速やかに治療する。（5.2）
- 二次発がん(SPM)：臨床試験において EMPLICITI を投与された多発性骨髄腫患者で高い発現が観察された。（5.3）
- 肝毒性：肝酵素をモニターし肝毒性が疑われる場合は EMPLICITI を中止すること。（5.4）
- Complete response の決定に対する干渉：EMPLICITI は M 蛋白のモニターに使用される分析検査に干渉する可能性がある。この干渉は complete response の決定に影響する可能性がある。（5.5）

副作用

よく見られる副作用（20 %超）は、疲労、下痢、発熱、便秘、咳嗽、末梢性ニューロパシー、鼻咽頭炎、上気道感染、食欲減退、肺炎である。（6.1）

副作用の疑いを報告する場合は、プリリストル・マイヤーズ スクイップ社（1-800-721-5072）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

特定の集団における使用

- 妊婦：3 剤併用レジメンに伴う胚胎児の毒性（8.1）
患者カウンセリング情報及び FDA 承認済み患者向け情報に関しては第 17 項参照。

改訂：2015 年 11 月

8. 特定の集団における使用

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 妊娠可能な男女
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者

10. 過量投与

11. 性状

12. 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13. 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、遺伝毒性及び生殖発生毒性

14. 臨床試験

16. 供給／保管及び取扱い方法

17. 患者カウンセリング情報

* 添付文書完全版から省略したセクション及びサブセクションは表示していない。

添付文書完全版

1. 効能・効果

EMPLICITI は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、1-3 レジメンの前治療歴のある多発性骨髓腫患者の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1 推奨用量

EMPLICITI の推奨用量は、10 mg/kg を下記に推奨用量を示すレナリドミド及び低用量デキサメタゾンと併用して、最初の 2 サイクルは週 1 回、その後は 2 週間ごとに静脈内投与する。疾患進行又は容認できない毒性発現まで投与を継続する。

更なる情報はデキサメタゾン及びレナリドミドの添付文書を参照。

EMPLICITI の各投与前に患者は前投薬を受けなければならない [用法・用量 (2.2)、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

デキサメタゾンを以下のとおり投与する。

- EMPLICITI の投与日は、EMPLICITI 投与 3~24 時間前にデキサメタゾン 28 mg を経口投与し、加えて EMPLICITI 投与 45~90 分前にデキサメタゾン 8 mg を静脈内投与する。
- EMPLICITI を投与しないがデキサメタゾンの投与を予定する日（サイクル 3 以降の 8 及び 15 日目）は、40 mg を経口投与する。

推奨する投与スケジュールを表 1 に示す。

表 1 EMPLICITI とレナリドミド及びデキサメタゾンの推奨併用投与スケジュール

サイクル	サイクル 1 及び 2 (28 日サイクル)				サイクル 3 以降 (28 日サイクル)			
	Day	1	8	15	22	1	8	15
前投薬*		✓	✓	✓	✓	✓		✓
EMPLICITI (mg/kg) 静脈内投与	10	10	10	10	10		10	
レナリドミド (25 mg) 経口投与	Day 1~21				Day 1~21			
デキサメタゾン† (mg) 経口投与	28	28	28	28	28	40	28	40
デキサメタゾン* (mg) 静脈内投与	8	8	8	8	8		8	
Day	1	8	15	22	1	8	15	22

* EMPLICITI 静脈内投与の 45~90 分前に実施する前投薬：デキサメタゾン 8 mg 静脈内投与、H1 拮抗薬：ジフェンヒドラミン (25~50 mg 経口投与又は静脈内投与) 又はこれに相当する薬剤、H2 拮抗薬：ラニチジン (50 mg 静脈内投与) 又はこれに相当する薬剤、アセトアミノフェン (650~1000 mg 経口投与)

† EMPLICITI 静脈内投与 3~24 時間前にデキサメタゾン (28 mg) を経口投与

2.2 前投薬

デキサメタゾン

レナリドミドと併用して EMPLICITI を投与する場合、表 1 に示すとおり、デキサメタゾンを経口投与と静脈内投与に分割して投与すること。〔用法・用量（2.1）参照〕。

その他の薬剤

デキサメタゾンに加えて、EMPLICITI 静脈内投与 45～90 分前に以下の投薬を行わなければならない。

- H1 拮抗薬：ジフェンヒドラミン（25～50 mg 経口投与又は静脈内投与）又はこれに相当する H1 拮抗薬
- H2 拮抗薬：ラニチジン（50 mg 静脈内投与又は 150 mg 経口投与）又はこれに相当する H2 拮抗薬
- アセトアミノフェン（650～1000 mg 経口投与）

2.3 投与の変更

レジメン中の 1 つの薬剤の投与を延期、中断又は中止する場合、他の薬剤の投与は予定どおり継続してよい。ただし、デキサメタゾンを延期又は中止する場合、EMPLICITI の投与は、臨床判断（すなわち、過敏症のリスク）に基づくこと。

EMPLICITI 投与中に Grade 2 以上の infusion reactions が生じた場合、投与を中断し適切な医学的及び支持的な措置を講じること。Grade 1 以下に回復すれば、0.5 mL/min の速度で EMPLICITI の投与を再開し、忍容性がある場合、infusion reactions が生じた速度まで、30 分ごとに 0.5 mL/min ずつ投与速度を上げてよい。Infusion reactions の症状が再発しない場合、漸増レジメンを再開することができる（表 2 参照）。

Infusion reactions を発現した患者は、EMPLICITI 静脈内投与終了後 2 時間は 30 分ごとにバイタルサインをモニタリングする。Infusion reactions が再発した場合、EMPLICITI の静脈内投与を中止し、その日に再開してはならない〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。重度の infusion reactions が生じた場合、EMPLICITI 療法の永続的な中止及び緊急処置を要することがある。

デキサメタゾン及びレナリドミドの投与延期及び用量変更は、各薬剤の添付文書を参照。

2.4 投与方法

EMPLICITI は、輸液セットを使用し、輸液ポンプを用いて無菌で発熱性物質を含まない蛋白質結合性の低いフィルター（孔径 0.2～1.2 μm）を通して投与する。

EMPLICITI は、0.5 mL/min の投与速度で開始する。Infusion reaction が発現しない場合、表 2 に示すとおり、投与速度を段階的に上げてよい。最高投与速度は 2 mL/min を超えないこととする。

表2 EMPLICITI の投与速度

サイクル1の投与1		サイクル1の投与2		サイクル1の投与3及び4、 並びにその後の全サイクル
間隔	速度	間隔	速度	速度
0～30分	0.5 mL/min	0～30分	1 mL/min	
30～60分	1 mL/min	≥30分	2 mL/min*	2 mL/min*
≥60分	2 mL/min*	—	—	

Grade 2 以上の infusion reactions 発現後は投与速度を調整する [用法・用量 (2.3) 参照]。

EMPLICITI 治療を 4 サイクル受けた患者では、投与速度を最高 5 mL/min まで上げてよい。

EMPLICITI を他の薬剤と混合又は同時に投与してはならない。EMPLICITI と他の薬剤との同時投与を評価するための物理的及び生化学的適合性試験は実施していない。

2.5 溶解と調製

用量の計算

- 患者の体重に基づいて投与量 (mg) を算出し、10 mg/kg 投与に必要なバイアル数を算出する。
- 表 3 に示される溶解に必要となる無菌の注射用水 (SWFI) の容量を決定する。

表3 EMPLICITI 溶解の手引き

含量	溶解に必要な注射用水 (USP) の液量	バイアル中の溶解した EMPLICITI の容量	溶解後濃度
300 mg バイアル	13 mL	12 mL*	25 mg/mL
400 mg バイアル	17 mL	16 mL*	25 mg/mL

* 溶解後、各バイアルは 12 mL (300 mg) 及び 16 mL (400 mg) を採取できるよう過充填されている。

溶解

- 適切なサイズのシリンジ及び 18 ゲージ又はそれ以下 (例 17, 16, 15) の注射針を用いて各バイアルの EMPLICITI を無菌的に溶解する。注射用水 (USP) 注入中に、軽度の背圧が生じることがあるが、正常とみなされる。
- 凍結乾燥塊を溶解する際は、バイアルを直立に保ち、バイアルを回転させて溶液を攪拌する。バイアルの上部又はストッパーに付着する粉末を溶解させるためにバイアルを数回転倒させる。激しい攪拌は避ける。振とうしてはならない。凍結乾燥粉末は、10 分未満で溶解する。
- 残りの固形物が完全に溶解したら、溶解済み溶液を 5～10 分間静置する。溶解液は、無色～淡黄色の澄明～乳白光を呈する溶液になる。非経口製剤は、溶液及び容器の状態から可能な場合は、投与前に微粒子及び変色を目視点検すること。微粒子又は変色が認められる場合、その溶液は廃棄する。

希釈

- 溶解が完了したら、計算した投与量に必要となる容量を各バイアルから、400 mg バイアルからは最大 16 mL、300 mg バイアルからは最大 12 mL まで採取する。
- 230 mL の 0.9 % 塩化ナトリウム注射液 (USP) 又は 5% ブドウ糖注射液 (USP) を使用して、ポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製の輸液バック中で更に希釈する。
- 0.9 % 塩化ナトリウム注射液 (USP) 又は 5% ブドウ糖注射液 (USP) の液量は、いずれの EMPLICITI 用量でも 5 mL/kg (患者体重) を超えないように調整することができる。

EMPLICITI 凍結乾燥粉末の溶解後 24 時間以内に EMPLICITI 投与を完了しなければならない。直ちに投与しない場合は、輸液を遮光して冷蔵条件下 (2~8°C、36~46°F) で 24 時間まで保存することができる [24 時間のうち、最大 8 時間までは室温 (20~25°C、68~77°F) 及び室内光下で保存可能]。

3. 剤形・含量

注射用：溶解用の単回投与バイアル中に、白色～微黄白色の凍結乾燥粉末として 300 mg 又は 400 mg のエロツズマブが充填されている。

4. 禁忌

EMPLICITI には禁忌はない。EMPLICITI はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用して使用されるため、医療提供者は治療開始前に各薬剤の添付文書に記載されているすべての禁忌を熟読すること。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 Infusion reactions

EMPLICITI は、infusion reactions を引き起す可能性がある。Infusion reactions は、多発性骨髄腫を対象とした無作為化試験においてレナリドミド及びデキサメタゾンと併用して EMPLICITI を投与した患者の約 10% に報告された。Infusion reactions のいずれの報告も Grade 3 以下であった。Grade 3 の infusion reactions は、患者の 1% に生じた。Infusion reactions で最もよく認められた症状は、発熱、悪寒及び高血圧であった。投与中、徐脈及び低血圧の発現もあった。

試験において、5% の患者は infusion reactions により EMPLICITI の投与中断を要し（投与中断時間の中央値 25 分間）、1% の患者は infusion reactions により投与を中止した。Infusion reactions を発現した患者のうち、70% の患者（33 例中 23 例）が初回投与時に infusion reactions を発現した。

EMPLICITI 投与前に、デキサメタゾン、抗ヒスタミン薬（H1 及び H2 拮抗薬）及びアセトアミノフェンの前投薬を行うこと [用法・用量 (2.2) 参照]。

Grade 2 以上の infusion reactions が生じた場合、EMPLICITI の投与を中断し、適切な医学的及び支持的な措置を講じること。 [用法・用量 (2.3) 参照]。

5.2 感染

多発性骨髄腫患者（635 例）を対象とした臨床試験において、感染は、EMPLICITI をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用した患者（E-Ld 群）の 81.4 % で、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用

した患者（Ld 群）の 74.4 %で報告された。Grade 3-4 の感染は、E-Ld 群患者の 28 %、Ld 群患者の 24.3 %でそれぞれ認められた。投与中止に至る感染は、E-Ld 群患者の 3.5 %、Ld 群患者の 4.1 %で発生した。死亡に至る感染は、E-Ld 群患者の 2.5 %、Ld 群患者の 2.2 %で報告された。

日和見感染は、E-Ld 群患者の 22 %、Ld 群患者の 12.9 %で報告された。真菌感染は、E-Ld 群患者の 9.7 %、Ld 群患者の 5.4 %で発生した。帯状疱疹は、E-Ld 群患者の 13.5 %、Ld 群患者の 6.9 %で報告された。患者の感染発生をモニターし、速やかに治療すること。

5.3 二次発がん

多発性骨髄腫患者（635 例）を対象とした臨床試験において、浸潤性の二次発がん（SPM）は、E-Ld 群患者の 9.1 %、Ld 群患者の 5.7 %で観察されている。血液がんは、E-Ld 群と Ld 群で同じ（1.6 %）であった。固形腫瘍は、E-Ld 群患者の 3.5 %、Ld 群患者の 2.2 %でそれぞれ報告された。皮膚がんは、E-Ld 群患者の 4.4 %、Ld 群患者の 2.8 %でそれぞれ報告された。患者の二次発がんの発生をモニターすること。

5.4 肝毒性

肝酵素の上昇（アスパラギン酸トランスアミナーゼ/アラニントランスアミナーゼ [AST/ALT]：基準値上限 3 倍超、総ビリルビン：基準値上限 2 倍超、アルカリリフォスファターゼ：基準値上限 2 倍未満）は、多発性骨髄腫患者（635 例）を対象とした臨床試験において、E-Ld 群患者の 2.5 %、Ld 群患者の 0.6 %で報告された。肝毒性を経験した 2 例の患者が治療を継続できなかつたが、8 例中 6 例の患者は回復し、治療を継続することができた。定期的に肝酵素をモニターすること。Grade 3 以上の肝酵素が上昇した場合には、EMPLICITI を中断すること。ベースライン値に回復すれば、治療の継続を考慮してよい。

5.5 Complete Response の決定への干渉

EMPLICITI は、内因性 M 蛋白の臨床モニタリングに使用される血清蛋白電気泳動法（SPEP）及び免疫固定電気泳動法（IFE）の両方で検出される可能性があるヒト化 IgG κ モノクローナル抗体である。

〔薬物相互作用（7.2）参照〕。この干渉は、IgG κ 型多発性骨髄腫患者における complete response の決定及び complete response からの再発の評価に影響する可能性がある。

6. 副作用

添付文書の他の項に以下の副作用が詳細に記載されている。

- Infusion reactions [警告及び使用上の注意（5.1）参照]
- 感染 [警告及び使用上の注意（5.2）参照]
- 二次発がん [警告及び使用上の注意（5.3）参照]
- 肝毒性 [警告及び使用上の注意（5.4）参照]
- Complete response の決定への干渉 [警告及び使用上の注意（5.5）参照]

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は広範な異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実地臨床で認められる発現率を反映するものではない可能性がある。

本項に記載した安全性データは、治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした無作為化非盲検試験に基づく。この試験では、EMPLICITI 10 mg/kg はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用した〔臨床試験(14)参照〕。副作用の評価に関しては、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用したEMPLICITI を、レナリドミド及びデキサメタゾンのみと比較した。

集団の平均年齢は 66 歳、患者の 57% は 65 歳以上であり、男性が 60% で、白人 84%、アジア人 10%、黒人 4% であった。患者の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status は、0 : 47%、1 : 44%、2 : 9% であった。

これらのデータは、318 例の患者を EMPLICITI (サイクル数中央値は 19) に、317 例をコントロール (サイクル数中央値は 14) に曝露したものである。

重篤な副作用は、EMPLICIT 群患者の 65.4 %、コントロール群患者の 56.5 % で報告された。コントロール群と比較して EMPLICIT 群において高頻度の重篤な副作用は、肺炎 (15.4 % vs 11 %)、発熱 (6.9 % vs 4.7 %)、気道感染 (3.1 % vs 1.3 %)、貧血 (2.8 % vs 1.9 %)、肺塞栓症 (3.1 % vs 2.5 %) 及び急性腎不全 (2.5 % vs 1.9 %) であった。

副作用のため治療レジメンのいずれかの薬剤を中止した患者の割合は、投与群間で同程度であり、EMPLICITI 群患者 6.0%、コントロール群患者 6.3% であった。

多発性骨髄腫を対象とした無作為化試験において、EMPLICITI 群で 10 % 以上に発現し、発現率がレナリドミド及びデキサメタゾン群と比較して 5 % 以上の副作用を表 4 に示す。

表 4 EMPLICITI 治療患者で 10 % 以上に発現し、発現率がレナリドミド及びデキサメタゾン治療患者と比較して 5 % 以上の副作用 [全 Grade]

基本語	EMPLICITI+ レナリドミド及び デキサメタゾン N=318		レナリドミド及び デキサメタゾン N=317	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
疲労*	61.6	12.6	51.7	11.7
下痢	46.9	5.0	36.0	4.1
発熱	37.4	2.5	24.6	2.8
便秘	35.5	1.3	27.1	0.3
咳嗽†	34.3	0.3	18.9	0
末梢性ニューロパチー‡	26.7	3.8	20.8	2.2
鼻咽頭炎	24.5	0	19.2	0
上気道感染	22.6	0.6	17.4	1.3
食欲減退	20.8	1.6	12.6	1.3

基本語	EMPLICITI+ レナリドミド及び デキサメタゾン N=318		レナリドミド及び デキサメタゾン N=317	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
肺炎§	20.1	14.2	14.2	9.5
四肢痛	16.4	0.9	10.1	0.3
頭痛	15.4	0.3	7.6	0.3
嘔吐	14.5	0.3	8.8	0.9
体重減少	13.8	1.3	6.0	0
リンパ球減少症	13.2	8.8	6.9	3.2
白内障	11.9	6.3	6.3	2.8
口腔咽頭痛	10.1	0	4.4	0

* 疲労という用語は、以下の用語のグループ化である：疲労、無力症

† 咳嗽という用語は、以下の用語のグループ化である：咳嗽、湿性咳嗽、上気道咳

‡ 末梢性ニューロパシーという用語は、以下の用語のグループ化である：末梢性ニューロパシー、軸索型ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、末梢性感覚ニューロパシー、多発ニューロパシー

§ 肺炎という用語は、以下の用語のグループ化である：肺炎、異型肺炎、気管支肺炎、大葉性肺炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、肺炎球菌性肺炎

表4の採用基準には該当しないが、多発性骨髄腫患者を対象とした無作為化試験において EMPLICITI 群で 5%以上の頻度で発現し、発現率が対照群の 2 倍以上であったその他の臨床的に重要な副作用は以下の通りである：

一般・全身障害及び投与部位の状態：胸痛

免疫系障害：過敏症

神経系障害：感覺鈍麻

精神障害：気分変化

皮膚及び皮下組織障害：寝汗

多発性骨髄腫を対象とした無作為化試験において、EMPLICITI 群で 10 %以上に発現し、発現率がレナリドミド及びデキサメタゾン群と比較して 5 %以上であったベースラインから悪化している臨床検査の異常（基準に合致した全 Grade 又は Grade 3-4）を表 5 に示す。

表 5

EMPLICITI 治療患者で 10 %以上に発現し、発現率がレナリドミド及びデキサメタゾン治療患者と比較して 5 %以上であったベースラインから悪化している臨床検査の異常 [基準に合致した全 Grade 又は Grade 3-4]

臨床検査パラメータ	EMPLICITI+ レナリドミド及び デキサメタゾン N=318		レナリドミド及び デキサメタゾン N=317	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
血液学的検査				
リンパ球減少症	99.4	76.7	98.4	48.7
白血球減少症	90.6	32.4	88.3	25.6
血小板減少症	83.6	19.2	77.8	20.3
肝及び腎機能検査				
低アルブミン血症	73.3	3.9	65.6	2.3
アルカリリフォスファターゼ上昇	38.7	1.3	29.8	0
生化学的検査				
高血糖	89.3	17.0	85.4	10.2
低カルシウム血症	78.0	11.3	76.7	4.7
低重炭酸塩	62.9	0.4	45.1	0
高カリウム血症	32.1	6.6	22.2	1.6

バイタルサインの異常は、多発性骨髄腫を対象とした無作為化試験の治療群により評価され、表 6 に示されている。割合は、治療中に少なくとも 1 回のバイタルサインの異常があった患者に基づいている。

表 6

バイタルサインの異常

バイタルサイン・パラメータ	EMPLICITI+ レナリドミド及び デキサメタゾン N=318		レナリドミド及び デキサメタゾン N=317	
	%	%	%	%
収縮期血圧 \geq 160 mmHg	33.3		20.9	
拡張期血圧 \geq 100 mmHg	17.3		11.7	
収縮期血圧 < 90 mmHg	28.9		8.2	
脈拍 \geq 100 bpm	47.8		29.7	
脈拍 < 60 bpm	66		31.3	

6.2 免疫原性

すべての治療用蛋白質と同様に、EMPLICITI には免疫原性の可能性がある。

4 件の臨床試験において EMPLICITI が投与され、かつ抗薬物抗体の有無が評価可能であった患者 390 例のうち、72 例（18.5%）は電気化学発光（ECL）分析により投与後の抗薬物抗体が陽性であった。これら 72 例の患者の 63 例（88 %）において、抗薬物抗体は EMPLICITI 治療開始後の最初の 2 カ月に認められた。抗薬物抗体は、これら 63 例の患者の 49 例（78 %）において 2~4 カ月で消失した。多発性骨髄腫患者を対象とした無作為化試験において、299 例中 19 例に中和抗体が検出された。

抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。さらに、抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は、測定方法、検体取扱い、検体採取時期、併用薬及び基礎疾患などの複数の因子により影響を受ける。これらの理由で、他の薬物に対する抗体の発現率と、EMPLICITI に対する抗体の発現率の比較は誤解を招く可能性がある。

7. 薬物相互作用

7.1 薬物相互作用

EMPLICITI に関して正式な薬物相互作用試験は実施されていない。しかし、EMPLICITI はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用して使用される。これら薬剤の添付文書で重要な薬物相互作用を参照すること。

7.2 臨床検査への干渉

EMPLICITI は、多発性骨髄腫患者の SPEP 及び IFE で検出され、正しい奏功分類に影響する可能性がある。特に内因性の骨髄腫蛋白が IgA、IgM、IgD 又は λ 軽鎖である患者において、血清免疫固定法における IgG κ である γ 分画の早期の小さなピークは、EMPLICITI によるものである可能性がある。この干渉は、IgG κ 型骨髄腫蛋白の患者における complete response の決定及び complete response からの再発の判定に影響する可能性がある。 [警告及び使用上の注意（5.3）参照]

8. 特定の集団における使用

8.1 妊婦

リスクの要約

薬剤に関連したリスクを調べるために EMPLICITI を妊娠女性に用いた研究はない。エロツズマブの動物を用いた生殖試験は実施されていない。

EMPLICITI はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用して使用される。レナリドミドは、胚胎児に悪影響が生じる可能性があり、妊娠への使用は禁忌となっている。更なる情報は、レナリドミド及びデキサメタゾンの添付文書を参照すること。レナリドミドは、REMS プログラムを通してのみ使用することができる。

合衆国的一般的な人口における重要な先天性異常の潜在的なリスクは 2 %から 4 %で、流産の潜在的なリスクは臨床的に認識された妊娠の 15 %から 20 %である。

8.2 授乳婦

リスクの要約

EMPLICITI の母乳中への移行、授乳を受ける乳児への影響、母乳產生への影響は不明である。エロツズマブをレナリドミド/デキサメタゾンと併用して投与される乳児に対する重大な副作用の可能性のため、授乳は推奨されない。更なる情報は、レナリドミド及びデキサメタゾンの添付文書を参照すること。

8.3 妊娠可能な男女

妊娠検査

妊娠可能な女性において治療を開始する前の妊娠検査の必要性に関して、レナリドミドの添付文書を参照すること。

EMPLICITI をレナリドミドと併用する場合には、レナリドミドに関連した重度の生命を脅かす先天異常を含め、胎児への悪影響のリスクがあり、検査を含め、避妊に関する要件に従う必要がある。

避妊

妊娠可能な女性及び男性において治療を開始する前に、避妊の実施に関してレナリドミドの添付文書を参照すること。

レナリドミドは、投与を受けた患者の血液及び精液中に存在する。避妊、血液及び/又は精液中への移行のための献血及び/又は精子提供の禁止、及び更なる情報に関して、レナリドミドの添付文書完全版を参照すること。

8.4 小児

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

多発性骨髄腫患者を対象とした無作為化試験において、投与群の 646 例中 57% が 65 歳以上であり、65 歳以上の患者数は投与群間で差はなかった。65 歳以上の患者と若年患者（65 歳未満）の間で、有効性及び安全性における全般的な差は認められなかった。

10 過量投与

重度の毒性が発現する EMPLICITI の用量は不明である。腎機能障害のある患者の試験で判明していくように、EMPLICITI は透析によって除去されない。

過量投与の場合、副作用の徵候・症状を厳格にモニタリングし、適切な対症療法を行うこと。

11 性状

エロツズマブは、SLAMF7（細胞表面糖蛋白質）に対するヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体製剤である。エロツズマブは、ヒト IgG1 重鎖及び κ 型軽鎖に融合させたマウス抗体（MuLuc63）の相補性決定領域（CDR）で構成されている。エロツズマブは、DNA 組換え技術により NS0 細胞で產生される。エロツズマブは、インタクトな抗体として 148.1 kDa の理論分子量を有する。

エロツズマブは、単回投与バイアルに入った滅菌済みの白色～微黄白色の発熱性物質を含まない凍結乾燥粉末又は塊である。注射用 EMPLICITI は 300 mg/バイアル及び 400 mg/バイアルとして供給され、注射用水（USP）（それぞれ 13 mL 又は 17 mL）で溶解し、25 mg/mL 溶液とする。溶解後、各バイアルには 12 mL (300 mg) 及び 16 mL (400mL) を採取できる容量となっている。溶解液は、無色～微黄色の透明～乳白光を呈する。静脈内投与に先立ち、溶解済み溶液を 230 mL の 0.9 % 塩化ナトリウム注射液（USP）又は 5% ブドウ糖注射液（UPS）で希釈する [用法・用量 (2.4) 参照]。

EMPLICITI の 300 mg 単回投与バイアルは、不活性成分としてクエン酸水和物 (2.44 mg) 、ポリソルベート 80 (3.4 mg) 、クエン酸ナトリウム (16.6 mg) 及び精製白糖 (510 mg) を含む。

EMPLICITI の 400 mg 単回投与バイアルは、不活性成分としてクエン酸水和物 (3.17 mg) 、ポリソルベート 80 (4.4 mg) 、クエン酸ナトリウム (21.5 mg) 及び精製白糖 (660 mg) を含む。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

エロツズマブは、SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family 7) 蛋白質を特異的に標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。SLAMF7 は、細胞遺伝学的異常に関係なく骨髄腫細胞に高発現している。SLAMF7 はナチュラルキラー細胞及び形質細胞にも発現し、特定の免疫細胞サブセットにもわずかに発現している。

エロツズマブは、SLAMF7 シグナル経路及び Fc 受容体の両方を介してナチュラルキラー細胞を直接活性化させる。エロツズマブは、骨髄腫細胞上の SLAMF7 も標的とし、ナチュラルキラー細胞との相互作用を亢進して、抗体依存性細胞傷害（ADCC）により骨髄腫細胞を殺傷する。非臨床モデルにおいて、エロツズマブはレナリドミドとの併用でナチュラルキラー細胞の活性化を促進し、相乗的な抗腫瘍効果を *in vitro* 及び *in vivo* で示した。

12.2 薬力学

心電図パラメータに対する影響

EMPLICITI は、推奨用量でのレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法又は単独療法（推奨用量の 2 倍）で、臨床的に重要な QT 間隔の延長を生じない。

12.3 薬物動態

エロツズマブは非線形の薬物動態を示すことから、標的介在性のクリアランスが示唆され、濃度時間曲線下面積（AUC）は用量比例性を上回って増加した。推奨用量である 10 mg/kg のエロツズマブを

レナリドミド及びデキサメタゾンと併用して投与することにより、194 µg/mL (52 %) の定常状態トラフ濃度（幾何平均値（変動係数 %））が予測される。

消失：0.5（推奨用量の 0.05 倍）～20（推奨用量の 2 倍）mg/kg の用量範囲で、エロツズマブのクリアランスは幾何平均値（変動係数 %）で 17.5 mL/day/kg (21.2 %) から 5.8 mL/day/kg (31 %) に減少した。母集団 PK 解析に基づき、エロツズマブをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用して投与した際、82.4 日 (48 %) の幾何平均値（変動係数 %）で定常状態の最高血清中濃度の約 97 % が消失する予測される。

特定の集団

年齢（37～88 歳）、性別、人種、ベースラインの LDH、アルブミン、軽度から重度（クレアチニンクリアランス（CLcr）15-89 mL/min）の腎機能障害、透析を必要としない又は必要とする末期腎疾患（CLcr 15 mL/min 未満）及び軽度（NCI-CTEP）の肝機能障害は、エロツズマブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。中等度から重度の肝機能障害の患者におけるエロツズマブの薬物動態は不明である。

体重：エロツズマブのクリアランスは体重の増加に伴って上昇し、体重に基づく投与量を支持した。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性及び生殖発生毒性

動物及びヒトにおけるエロツズマブのがん原性及び遺伝毒性のデータはない。エロツズマブでは生殖発生毒性試験は実施していない。

14 臨床試験

レナリドミド及びデキサメタゾンと併用した EMPLICITI の有効性及び安全性は、1-3 回の前治療を受け、直近の治療後に病勢進行が記録された多発性骨髄腫患者を対象とした無作為化非盲検試験において評価された。

適格患者を、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンを併用した EMPLICITI 又はレナリドミド及び低用量デキサメタゾンに 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。疾患進行又は容認しがたい毒性が発現するまで 4 週サイクルで投与した。最初の 2 サイクルは EMPLICITI 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与し、その後は 2 週間ごとに投与した。EMPLICITI 投与前に、デキサメタゾンを 28 mg 経口投与及び 8 mg 静脈内投与に分割して投与した。対照群では、EMPLICITI を投与しない週に、デキサメタゾン 40 mg を週 1 回経口投与した。レナリドミド 25 mg は、各サイクルの最初の 3 週間に 1 日 1 回経口投与した。腫瘍縮小効果の評価は 4 週間ごとに実施した。

合計 646 例の患者を、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンを併用した EMPLICITI の投与（321 例）、レナリドミド及び低用量デキサメタゾンの投与（325 例）に無作為に割り付けた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡していた。年齢中央値 66 歳（37～91 歳）、患者の 57% は 65 歳超であり、男性 60%、白人 84%、アジア人 10%、黒人 4% であった。患者の ECOG performance status は、0 : 47%、1 : 44%、2 : 9% であり、ISS 病期は、I : 43%、II : 32%、

III : 21% であった。del(17p)及びt(4;14)の細胞遺伝学的カテゴリーは、それぞれ患者の32%及び9%であった。前治療数の中央値は2であった。患者の35%は、治療抵抗性であり（治療時又は最終治療後60日以内に進行）、65%が再発であった（最終治療60日後に進行）。前治療は、幹細胞移植（55%）、ボルテゾミブ（70%）、メルファラン（65%）、サリドマイド（48%）及びレナリドミド（6%）であった。

EMPLICITIの有効性は、ハザード比に基づいて評価される無増悪生存期間（PFS）と、盲検化された独立審査委員会により欧州骨髄移植学グループ会議（EBMT）の奏功基準を用いて決定された奏功割合（ORR）で評価された。有効性の成績を表7及び図1に示す。投与サイクル数中央値は、EMPLICITI群で19、対照群で14であり、最少フォローアップ期間は2年であった。

表7 有効性の成績

	EMPLICITI+レナリドミド /デキサメタゾン N=321	レナリドミド /デキサメタゾン N=325
PFS		
ハザード比 [95% CI]	0.70 [0.57, 0.85]	
層別化log-rank検定のp値*	0.0004	
PFS中央値（月） [95% CI]	19.4 [16.6, 22.2]	14.9 [12.1, 17.2]
奏功		
奏功割合（ORR）† n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
p値‡	0.0002	
Complete response (CR+sCR) †, § n (%)	14 (4.4) ¶	24 (7.4)
Very good partial response (VGPR) † n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Partial response (PR) † n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)

* p値は、β2ミクログロブリン値（3.5 mg/L未満 対 3.5 mg/L以上）、前治療数（1対2又は3）及び前治療の免疫調整薬（なし 対 サリドマイドのみ 対 その他）で層別化したlog-rank検定で算出した。

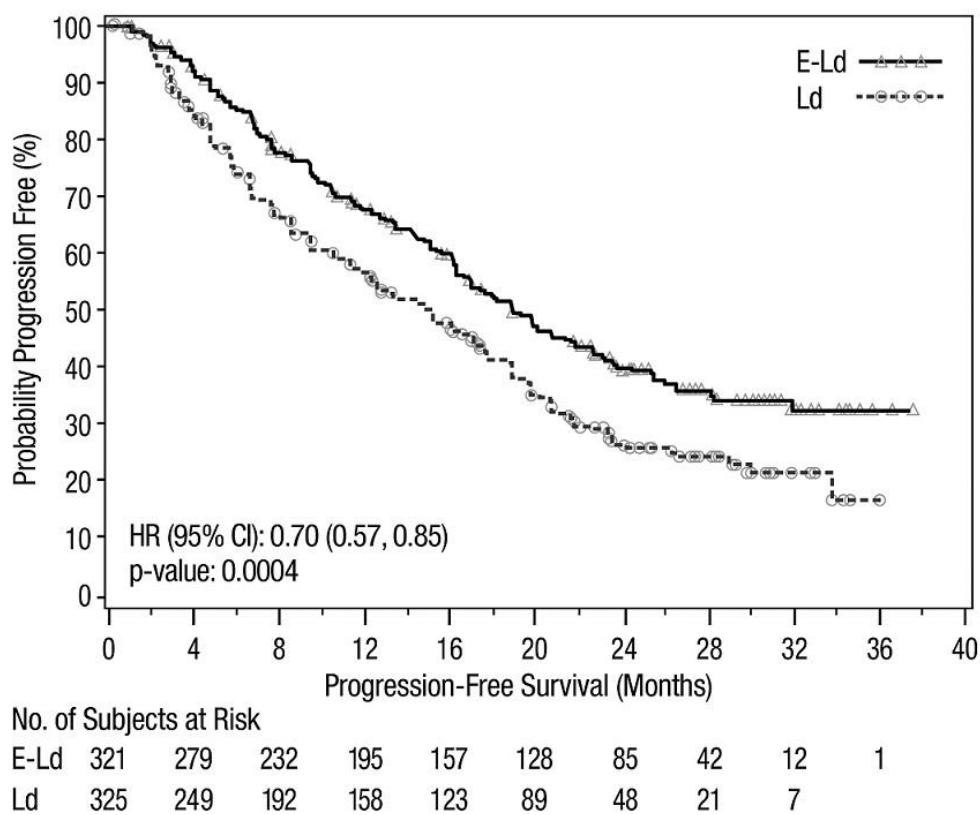
† 欧州骨髄移植学グループ会議（EBMT）基準

‡ p値は、β2ミクログロブリン値（3.5 mg/L未満 対 3.5 mg/L以上）、前治療数（1対2又は3）及び前治療の免疫調整薬（なし 対 サリドマイドのみ 対 その他）で層別化したCochran-Mantel-Haenzelカイ二乗検定で算出した。

§ Complete response (CR) + stringent complete response (sCR)

¶ 免疫固定法及び血清蛋白電気泳動法によるM蛋白の評価に対するEMPLICITIの干渉が、正しい奏功分類に干渉する可能性がある。[薬物相互作用（7）参照]

図 1 無増悪生存期間



EMPLICITI とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した患者における 1 年 PFS 率及び 2 年 PFS 率はそれぞれ 68% 及び 41% であり、これに対してレナリドミド及びデキサメタゾンを投与した患者における 1 年 PFS 率及び 2 年 PFS 率はそれぞれ 57% 及び 27% であった。

中間解析の時点で、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した EMPLICITI 群の死亡数 94 例 (29%) は、レナリドミド及びデキサメタゾン群の死亡数 116 例 (36%) より少なかった。

16 供給／保管及び取扱い方法

EMPLICITI (エロツズマブ) は、白色～微黄色の凍結乾燥製剤が以下の通り入手可能である。

容器の内容物	NDC
300 mg 単回投与バイアル 1 本	0003-2291-11
400 mg 単回投与バイアル 1 本	0003-4522-11

EMPLICITI は、2～8°C (36～46°F) で冷蔵保存する。使用時まで当初の包装で遮光して保管すること。凍結及び振とうしないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済み患者向けラベリング（患者向け情報）に目を通す旨、患者に助言すること。

Infusion Reactions

- EMPLICITI は、infusion reactions を引き起す可能性がある。静脈内投与 24 時間以内に発熱、悪寒、発疹又は呼吸障害を含む infusion reactions の徴候・症状を発現した場合、患者の医療提供者に連絡する旨、患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- Infusion reactions のリスクを軽減するために、EMPLICITI 投与前に以下の経口薬剤を服用する必要がある旨、患者に助言すること [用法・用量 (2.2) 参照]。
 - 処方どおりの経口デキサメタゾン
 - H1 拮抗薬：ジフェンヒドラミン又はこれに相当する薬剤（経口の場合）
 - H2 拮抗薬；ラニチジン又はこれに相当する薬剤（経口の場合）
 - アセトアミノフェン（650～1000 mg 経口投与）

妊娠

- レナリドミドは、胎児に悪影響を及ぼす可能性があり、避妊、妊娠検査、献血及び精子提供、精液への移行に関して特別な要件のあることを患者に助言すること。レナリドミドは、REMS プログラムを通してのみ使用可能である [特定の集団における使用 (8.1) 参照]。

感染

- EMPLICITI 治療中に感染が発生するリスクがあるため、感染の症状を報告するよう患者に説明すること。 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

二次発がん

- EMPLICITI 治療中に二次発がんが発生するリスクがあることを患者に説明すること [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

肝毒性

- EMPLICITI 治療中に肝毒性のリスクがあるため、医療提供者が評価できるようにこの事象に関連した徴候及び症状を報告するよう患者に説明すること [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

製造元

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA
U.S. License No. 1713

1343639

2015 年 11 月発行

患者向け情報
EMPLICITI™ (エム-プリス-シティ)
(エロツズマブ)
注射用

EMPLICITI は、REVLIMID® (レナリドミド) 及びデキサメタゾンという他の 2 つの処方薬と併用して使用される。REVLIMID に添付されている医薬品ガイドに目を通すこと。医療提供者又は薬剤師にデキサメタゾンの情報を尋ねることができる。

EMPLICITI とは

EMPLICITI は、多発性骨髄腫の前治療を 1-3 回受けた患者に対して、REVLIMID® (レナリドミド) 及びデキサメタゾン又と併用して使用する多発性骨髄腫を治療する処方薬である。

EMPLICITI は、小児で安全かつ有効であるかどうかは不明である。

EMPLICITI の投与を受ける前に、すべての医学的な状態について医療提供者に告げること。

- 感染がある。
- 妊娠中、又は妊娠を予定している。EMPLICITI は、胎児に悪影響を及ぼすかどうかは不明である。REVLIMID は胎児の先天性異常又は死亡を引き起こす可能性がある。
 - **EMPLICITI を REVIMID 及びデキサメタゾンと併用して投与を受ける前に、女性及び男性は REVIMID の REMS プログラムの指示事項に同意しなければならない。REVIMID の REMS には、産児制限（避妊）、妊娠検査、献血、精子提供に関する特定の要件があり、患者は知っておく必要がある。医療提供者と話をして REVIMID について学習すること。**
- 授乳中又は授乳を予定している。EMPLICITI が母乳中に移行するかどうかは不明である。EMPLICITI、REVLIMID 及びデキサメタゾンの治療中は授乳すべきではない。
- すべての処方薬及び OTC 薬、ビタミン類及びハーブサプリメント類を含め、服用しているすべての薬剤について医療提供者に告げること。

EMPLICITI の投与はどのように行うのか。

- EMPLICITI は静脈内に静注される。
- EMPLICITI の投与スケジュールは、28 日間（4 週間）のサイクルに分割される。1 サイクルは、投与日数及び投与間の休止期間も含む。
- **EMPLICITI は REVIMID 及びデキサメタゾンと併用して、通常、以下のように投与される：**
 - サイクル 1 及び 2（サイクルあたり 28 日間）には、EMPLICITI を週 1 回投与される。
 - サイクル 3 以降（サイクルあたり 28 日間）には、EMPLICITI を 2 週間に 1 回投与される。
- 医療提供者が治療を何回受けるか決定する。
- EMPLICITI の静脈内投与前には、注入反応の発現を軽減させる薬剤が投与される。
- 予約を逸する場合、速やかに医療提供者に連絡すること。

EMPLICITI にはどのような副作用があるか。

EMPLICITI の投与により発現する重篤な副作用は、以下のとおりである。

- **Infusion reactions.** Infusion reactions は、EMPLICITI の投与中又は投与後 24 時間以内に生じる可能性がある。医療提供者は、infusion reactions を軽減するために EMPLICITI 投与前に薬剤を投与する。
EMPLICITI 投与中に infusion reactions が生じた場合、医療提供者は、投与速度を遅くし、又は投与を中止して、処置を行う。重度の infusion reactions が生じた場合、医療提供者は投与を完全に中止することがある。
- **EMPLICITI** 投与後に、これらのいずれかの症状が生じた場合には、直ちに医療提供者に告げ、又は医学的支援を得ること。
 - 発熱
 - 悪寒
 - 発疹
 - 呼吸困難
 - 浮動性めまい
 - 頭部ふらふら感
- **感染.** EMPLICITI を REVOLIMID 及びデキサメタゾンと併用して投与される多発性骨髄腫患者は、重篤となりえる感染を発生するリスクがある。以下を含む感染の兆候及び症状がある場合は直ちに医療提供者に話すこと：
 - 発熱
 - インフルエンザ様症状
 - 咳嗽
 - 息切れ
 - 灼熱感を伴う排尿
 - 痛みを伴う皮膚発疹
- **新たながん（悪性腫瘍）のリスク.** EMPLICITI を REVOLIMID 及びデキサメタゾンと併用して投与される多発性骨髄腫患者は、新たながんを発生するリスクがある。EMPLICITI の投与を受ける場合、新たながんを発生するリスクについて医療提供者と話すこと。EMPLICITI の治療を受けている間、医療提供者は新たながんが発生していないか確認することがある。
- **肝臓の問題.** EMPLICITI は肝臓に問題を引き起こす可能性がある。EMPLICITI の治療を受けている間、医療提供者は肝臓を確認するために血液検査を実施することがある。以下を含む肝臓の問題の兆候及び症状がある場合は直ちに医療提供者に話すこと：疲労、虚弱、食欲不振、皮膚又は眼の黄変、便の変色、錯乱、あるいは腹部の腫脹

EMPLICITI でよく見られるその他の副作用は以下のとおりである。

- 疲労
- 下痢
- 発熱
- 便秘
- 咳嗽
- しびれ感、虚弱、刺痛、あるいは腕や足の灼熱痛
- 咽頭痛あるいは鼻水
- 上気道感染
- 食欲減退
- 肺炎

これらが EMPLICITI の副作用のすべてではない。

副作用に関する医学的助言に関しては主治医に連絡すること。副作用を FDA (1-800-FDA-1088) に報告してもよい。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ (1-800-721-5072) にも副作用を報告してもよい。

EMPLICITI の安全かつ有効な使用に関する一般的情報

薬剤は、本患者向け情報リーフレットに示された以外の目的で処方されることがある。

医療専門家向けに書かれた、EMPLICITI に関する情報を薬剤師又は医療提供者に求めることができる。

EMPLICITI の成分は何か。

活性成分：エロツズマブ

不活性成分：クエン酸水和物、ポリソルベート 80、クエン酸ナトリウム、精製白糖

詳細は、電話 1-844-EMPLICITI (844-367-5424) 又は EMPLICITI.com まで。

EMPLICITI は、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社の商標である。

REVLIMID は登録商標で、REVLIMID REMS は Celgene 社の商標である。

製造元: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

U.S. License No. 1713

本患者向け情報は、米国食品医薬品庁の承認を受けている。

1343639

2015 年 11 月発行

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

EMPLICITI™ (elotuzumab) for injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2015

INDICATIONS AND USAGE

EMPLICITI is a SLAMF7-directed immunostimulatory antibody indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received one to three prior therapies. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- With lenalidomide and dexamethasone: 10 mg/kg administered intravenously every week for the first two cycles and every 2 weeks thereafter until disease progression or unacceptable toxicity. (2.1)
- Premedicate with dexamethasone, diphenhydramine, ranitidine and acetaminophen. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For Injection: 300 mg or 400 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Infusion reactions: Premedication is required. Interrupt EMPLICITI for Grade 2 or higher and permanently discontinue for severe infusion reaction. (2.2, 2.3, 5.1)
- Infections: Monitor for fever and other signs of infection and treat promptly. (5.2)
- Second Primary Malignancies (SPM): Higher incidences of SPM were observed in a controlled clinical trial of patients with multiple myeloma receiving EMPLICITI. (5.3)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function and stop EMPLICITI if hepatotoxicity is suspected. (5.4)
- Interference with determination of complete response: EMPLICITI can interfere with assays used to monitor M-protein. This interference can impact the determination of complete response. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (20% or higher) are fatigue, diarrhea, pyrexia, constipation, cough, peripheral neuropathy, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, decreased appetite, pneumonia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Embryo-fetal toxicity with combination three drug dosage regimen. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosing
- 2.2 Premedication
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 Administration
- 2.5 Reconstitution and Preparation

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Infusion Reactions
- 5.2 Infections
- 5.3 Second Primary Malignancies
- 5.4 Hepatotoxicity
- 5.5 Interference with Determination of Complete Response

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drug Interactions
- 7.2 Laboratory Test Interference

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EMPLICITI is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received one to three prior therapies.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dosage of EMPLICITI is 10 mg/kg administered intravenously every week for the first two cycles and every 2 weeks thereafter in conjunction with the recommended dosing of lenalidomide and low-dose dexamethasone as described below. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

Refer to the dexamethasone and lenalidomide prescribing information for additional information.

Patients must be premedicated before each dose of EMPLICITI [*see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.1)*].

Administer dexamethasone as follows:

- On days that EMPLICITI is administered, give dexamethasone 28 mg orally between 3 and 24 hours before EMPLICITI plus 8 mg intravenously between 45 and 90 minutes before EMPLICITI.
- On days that EMPLICITI is not administered but a dose of dexamethasone is scheduled (Days 8 and 22 of cycle 3 and all subsequent cycles), give 40 mg orally.

The recommended dosing is presented in Table 1.

Table 1: Recommended Dosing Schedule of EMPLICITI in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone

Cycle	28-Day Cycles 1 and 2				28-Day Cycles 3+			
Day of Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedication*	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
EMPLICITI (mg/kg) intravenously	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomide (25 mg) orally		Days 1-21			Days 1-21			
Dexamethasone [†] (mg) orally	28	28	28	28	28	40	28	40
Dexamethasone* (mg) intravenously	8	8	8	8	8		8	
Day of Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22

* Premedicate with the following 45 to 90 minutes prior to EMPLICITI infusion: 8 mg intravenous dexamethasone, H1 blocker: diphenhydramine (25-50 mg orally or intravenously) or equivalent; H2 blocker: ranitidine (50 mg intravenously) or equivalent; acetaminophen (650-1000 mg orally).

† Oral dexamethasone (28 mg) taken between 3 and 24 hours before EMPLICITI infusion.

2.2 Premedication

Dexamethasone

When EMPLICITI is used in combination with lenalidomide, divide dexamethasone into an oral and intravenous dose and administer as shown in Table 1 [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Other Medications

In addition to dexamethasone, complete administration of the following medications 45 to 90 minutes prior to EMPLICITI infusion:

- H1 blocker: diphenhydramine (25-50 mg orally or intravenously) or equivalent H1 blocker.
- H2 blocker: ranitidine (50 mg intravenously or 150 mg orally) or equivalent H2 blocker.
- Acetaminophen (650-1000 mg orally).

2.3 Dose Modifications

If the dose of one drug in the regimen is delayed, interrupted, or discontinued, the treatment with the other drugs may continue as scheduled. However, if dexamethasone is delayed or discontinued, base the decision whether to administer EMPLICITI on clinical judgment (i.e., risk of hypersensitivity).

If a Grade 2 or higher infusion reaction occurs during EMPLICITI administration, interrupt the infusion and institute appropriate medical and supportive measures. Upon resolution to Grade 1 or lower, restart EMPLICITI at 0.5 mL per minute and gradually increase at a rate of 0.5 mL per minute every 30 minutes as tolerated to the rate at which the infusion reaction occurred. Resume the escalation regimen if there is no recurrence of the infusion reaction (see Table 2).

In patients who experience an infusion reaction, monitor vital signs every 30 minutes for 2 hours after the end of the EMPLICITI infusion. If the infusion reaction recurs, stop the EMPLICITI infusion and do not restart on that day [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Severe infusion reactions may require permanent discontinuation of EMPLICITI therapy and emergency treatment.

Dose delays and modifications for dexamethasone and lenalidomide should be performed as recommended in their Prescribing Information.

2.4 Administration

Administer the entire EMPLICITI infusion with an infusion set and a sterile, nonpyrogenic, low-protein-binding filter (with a pore size of 0.2-1.2 micrometer) using an automated infusion pump. Initiate EMPLICITI infusion at a rate of 0.5 mL per minute. The infusion rate may be increased in a stepwise fashion as described in Table 2 if no infusion reactions develop. The maximum infusion rate should not exceed 2 mL per minute.

Table 2: Infusion Rate for EMPLICITI

Cycle 1, Dose 1		Cycle 1, Dose 2		Cycle 1, Dose 3 and 4 and All Subsequent Cycles
Time Interval	Rate	Time Interval	Rate	Rate
0 to 30 min	0.5 mL/min	0 to 30 min	1 mL/min	
30 to 60 min	1 mL/min	30 min or more	2 mL/min	2 mL/min
60 min or more	2 mL/min	-	-	

Adjust the infusion rate following a Grade 2 or higher infusion reaction [see *Dosage and Administration (2.3)*].

In patients who have received 4 cycles of EMPLICITI treatment, the infusion rate may be increased to a maximum of 5 mL/min.

Do not mix EMPLICITI with, or administer as an infusion with, other medicinal products. No physical or biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the coadministration of EMPLICITI with other agents.

2.5 Reconstitution and Preparation

Calculation of Dose

- Calculate the dose (mg) and determine the number of vials needed for the 10 mg/kg dosage based on patient weight.
- Determine the volume of sterile water for injection (SWFI) needed for reconstitution as shown in Table 3.

Table 3: **Reconstitution Instructions for EMPLICITI**

Strength	Amount of Sterile Water for Injection, USP Required for Reconstitution	Deliverable Volume of Reconstituted EMPLICITI in the Vial	Postreconstitution Concentration
300 mg vial	13 mL	12 mL*	25 mg/mL
400 mg vial	17 mL	16 mL*	25 mg/mL

* After reconstitution, each vial contains overfill to allow for withdrawal of 12 mL (300 mg) and 16 mL (400 mg), respectively.

Reconstitution

- Aseptically reconstitute each EMPLICITI vial with a syringe of adequate size and an 18-gauge or smaller needle (e.g., 17, 16, 15). A slight back pressure may be experienced during administration of the Sterile Water for Injection, USP, which is considered normal.
- Hold the vial upright and swirl the solution by rotating the vial to dissolve the lyophilized cake. Invert the vial a few times in order to dissolve any powder that may be present on top of the vial or the stopper. Avoid vigorous agitation. DO NOT SHAKE. The lyophilized powder should dissolve in less than 10 minutes.
- After the remaining solids are completely dissolved, allow the reconstituted solution to stand for 5 to 10 minutes. The reconstituted preparation results in a colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard the solution if any particulate matter or discoloration is observed.

Dilution

- Once the reconstitution is completed, withdraw the necessary volume for the calculated dose from each vial, up to a maximum of 16 mL from 400 mg vial and 12 mL from 300 mg vial.
- Further dilute with 230 mL of either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP, into an infusion bag made of polyvinyl chloride or polyolefin.
- The volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP can be adjusted so as not to exceed 5 mL/kg of patient weight at any given dose of EMPLICITI.

Complete the EMPLICITI infusion within 24 hours of reconstitution of the EMPLICITI lyophilized powder. If not used immediately, the infusion solution may be stored under refrigeration conditions: 2°C to 8°C (36°F-46°F) and protected from light for up to 24 hours (a maximum of 8 hours of the total 24 hours can be at room temperature, 20°C to 25°C [68°F-77°F], and room light).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 300 mg or 400 mg of elotuzumab as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

There are no contraindications to EMPLICITI. Because EMPLICITI is indicated for use in combination with lenalidomide and dexamethasone, healthcare providers should consult the prescribing information of these products for a complete description of contraindications before starting therapy.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

EMPLICITI can cause infusion reactions. Infusion reactions were reported in approximately 10% of patients treated with EMPLICITI with lenalidomide and dexamethasone in the randomized trial in multiple myeloma. All reports of infusion reaction were Grade 3 or lower. Grade 3 infusion reactions occurred in 1% of patients. The most common symptoms of an infusion reaction included fever, chills, and hypertension. Bradycardia and hypotension also developed during infusions.

In the trial, 5% of patients required interruption of the administration of EMPLICITI for a median of 25 minutes due to infusion reactions, and 1% of patients discontinued due to infusion reactions. Of the patients who experienced an infusion reaction, 70% (23/33) had them during the first dose.

Administer premedication consisting of dexamethasone, antihistamines (H1 and H2 blockers) and acetaminophen prior to EMPLICITI infusion [*see Dosage and Administration (2.2)*].

Interrupt EMPLICITI infusion for Grade 2 or higher infusion reactions and institute appropriate medical management [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.2 Infections

In a clinical trial of patients with multiple myeloma (N=635), infections were reported in 81.4% of patients in the EMPLICITI combined with lenalidomide and dexamethasone (E-Ld) arm and 74.4% in lenalidomide and dexamethasone (Ld). Grade 3 to 4 infections were noted in 28% and 24.3% of E-Ld- and Ld-treated patients, respectively. Discontinuations due to infections occurred in 3.5% of E-Ld-treated and 4.1% of Ld-treated patients. Fatal infections were reported in 2.5% and 2.2% of E-Ld- and Ld-treated patients.

Opportunistic infections were reported in 22% of patients in the E-Ld arm and 12.9% of patients in the Ld arm. Fungal infections occurred in 9.7% of patients in the E-Ld arm and 5.4% of patients in the Ld arm. Herpes zoster was reported in 13.5% of patients treated with E-Ld and 6.9% of patients treated with Ld. Monitor patients for development of infections and treat promptly.

5.3 Second Primary Malignancies

In a clinical trial of patients with multiple myeloma (N=635), invasive second primary malignancies (SPM) have been observed in 9.1% of patients treated with E-Ld and 5.7% of patients treated with Ld. The rate of hematologic malignancies were the same between E-Ld and Ld treatment arms (1.6%). Solid tumors were reported in 3.5% and 2.2% of E-Ld- and Ld-treated patients, respectively. Skin cancer was reported in 4.4% and 2.8% of patients treated with E-Ld and Ld, respectively. Monitor patients for the development of second primary malignancies.

5.4 Hepatotoxicity

Elevations in liver enzymes (aspartate transaminase/alanine transaminase [AST/ALT] greater than 3 times the upper limit, total bilirubin greater than 2 times the upper limit, and alkaline phosphatase less than 2 times the upper limit) consistent with hepatotoxicity were reported in 2.5% and 0.6% of E-Ld- and Ld-treated patients in a clinical trial of patients with multiple myeloma (N=635). Two patients experiencing hepatotoxicity were not able to continue treatment; however, 6 out of 8 patients had resolution and were able to continue treatment. Monitor liver enzymes periodically. Stop EMPLICITI upon Grade 3 or higher elevation of liver enzymes. After return to baseline values, continuation of treatment may be considered.

5.5 Interference with Determination of Complete Response

EMPLICITI is a humanized IgG kappa monoclonal antibody that can be detected on both the serum protein electrophoresis (SPEP) and immunofixation (IFE) assays used for the clinical monitoring of endogenous M-protein [*see Drug Interactions (7.2)*]. This interference can impact the determination of complete response and possibly relapse from complete response in patients with IgG kappa myeloma protein.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in detail in other sections of the label:

- Infusion reaction [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Infections [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- Second Primary Malignancies [*see Warnings and Precautions (5.3)*].
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.4)*].
- Interference with determination of complete response [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety data described in this section are based on a randomized, open-label clinical trial in patients with previously treated multiple myeloma. In this study, EMPLICITI 10 mg/kg was

administered with lenalidomide and dexamethasone [see *Clinical Studies* (14)]. For adverse reaction evaluation, EMPLICITI combined with lenalidomide and dexamethasone was compared with lenalidomide and dexamethasone alone.

The mean age of the population was 66 years and 57% of patients were 65 years of age or older. Sixty percent (60%) of the population were male, 84% were white, 10% were Asian, and 4% were black. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 in 47%, 1 in 44%, and 2 in 9% of patients.

These data reflect exposure of 318 patients to EMPLICITI and 317 to control with a median number of cycles of 19 for EMPLICITI and 14 for control.

Serious adverse reactions were reported in 65.4% of patients treated on the EMPLICITI arm and 56.5% for patients treated on the control arm. The most frequent serious adverse reactions in the EMPLICITI arm compared to the control arm were: pneumonia (15.4% vs. 11%), pyrexia (6.9% vs. 4.7%), respiratory tract infection (3.1% vs. 1.3%), anemia (2.8% vs. 1.9%), pulmonary embolism (3.1% vs. 2.5%), and acute renal failure (2.5% vs. 1.9%).

The proportion of patients who discontinued any component of the treatment regimen due to adverse reactions as listed below was similar for both treatment arms; 6.0% for patients treated on the EMPLICITI arm and 6.3% for patients treated on the control.

Adverse reactions occurring at a frequency of 10% or higher in the EMPLICITI arm and 5% or higher than the lenalidomide and dexamethasone arm for the randomized trial in multiple myeloma are presented in Table 4.

Table 4: Adverse Reactions with a 10% or Higher Incidence for EMPLICITI-Treated Patients and a 5% or Higher Incidence than Lenalidomide and Dexamethasone-Treated Patients [All Grades]

Primary Term	EMPLICITI + Lenalidomide and Dexamethasone N=318		Lenalidomide and Dexamethasone N=317	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Fatigue*	61.6	12.6	51.7	11.7
Diarrhea	46.9	5.0	36.0	4.1
Pyrexia	37.4	2.5	24.6	2.8
Constipation	35.5	1.3	27.1	0.3
Cough†	34.3	0.3	18.9	0
Peripheral Neuropathy‡	26.7	3.8	20.8	2.2
Nasopharyngitis	24.5	0	19.2	0
Upper Respiratory Tract Infection	22.6	0.6	17.4	1.3
Decreased Appetite	20.8	1.6	12.6	1.3
Pneumonia§	20.1	14.2	14.2	9.5
Pain in Extremities	16.4	0.9	10.1	0.3
Headache	15.4	0.3	7.6	0.3
Vomiting	14.5	0.3	8.8	0.9
Weight Decreased	13.8	1.3	6.0	0
Lymphopenia	13.2	8.8	6.9	3.2
Cataracts	11.9	6.3	6.3	2.8
Oropharyngeal Pain	10.1	0	4.4	0

* The term fatigue is a grouping of the following terms: fatigue and asthenia.

† The term cough is a grouping of the following terms: cough, productive cough, and upper airway cough.

‡ The term peripheral neuropathy is a grouping of the following terms: peripheral neuropathy, axonal neuropathy, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy.

§ The term pneumonia is a grouping of the following terms: pneumonia, atypical pneumonia, bronchopneumonia, lobar pneumonia, bacterial pneumonia, fungal pneumonia, pneumonia influenza, and pneumococcal pneumonia.

Other clinically important adverse reactions reported in patients treated with EMPLICITI that did not meet the criteria for inclusion in Table 4 but occurred at a frequency of 5% or greater in the EMPLICITI group and at a frequency at least twice the control rate for the randomized trial in multiple myeloma are listed below:

General disorders and administration site conditions: chest pain

Immune system disorders: hypersensitivity

Nervous system disorders: hypoesthesia

Psychiatric disorders: mood altered

Skin and subcutaneous tissue disorders: night sweats

Laboratory abnormalities worsening from baseline and occurring at a frequency of 10% or higher in the EMPLICITI group and 5% or higher than the lenalidomide and dexamethasone group (criteria met for all Grades or Grade 3/4) for the randomized trial in multiple myeloma are presented in Table 5.

Table 5: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline and with a 10% or Higher Incidence for EMPLICITI-Treated Patients and a 5% Higher Incidence than Lenalidomide and Dexamethasone-Treated Patients [Criteria met for All Grades or Grade 3/4]

Laboratory Parameter	EMPLICITI + Lenalidomide and Dexamethasone N=318		Lenalidomide and Dexamethasone N=317	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Hematology				
Lymphopenia	99.4	76.7	98.4	48.7
Leukopenia	90.6	32.4	88.3	25.6
Thrombocytopenia	83.6	19.2	77.8	20.3
Liver and Renal Function Tests				
Hypoalbuminemia	73.3	3.9	65.6	2.3
Elevated Alkaline Phosphatase	38.7	1.3	29.8	0
Chemistry				
Hyperglycemia	89.3	17.0	85.4	10.2
Hypocalcemia	78.0	11.3	76.7	4.7
Low Bicarbonate	62.9	0.4	45.1	0
Hyperkalemia	32.1	6.6	22.2	1.6

Vital sign abnormalities were assessed by treatment arm for the randomized trial in multiple myeloma and are presented in Table 6. Percentages are based on patients who had at least one on-treatment vital sign abnormality any time during the course of therapy.

Table 6: **Vital Sign Abnormalities**

Vital Sign Parameter	EMPLICITI + Lenalidomide and Dexamethasone N=318	Lenalidomide and Dexamethasone N=317
	%	%
Systolic Blood Pressure ≥160 mmHg	33.3	20.9
Diastolic Blood Pressure ≥100 mmHg	17.3	11.7
Systolic Blood Pressure <90 mmHg	28.9	8.2
Heart Rate ≥100 bpm	47.8	29.7
Heart Rate <60 bpm	66	31.3

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity to EMPLICITI.

Of 390 patients across four clinical studies who were treated with EMPLICITI and evaluable for the presence of anti-product antibodies, 72 patients (18.5%) tested positive for treatment-emergent anti-product antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay. In 63 (88%) of these 72 patients, anti-product antibodies occurred within the first 2 months of the initiation of EMPLICITI treatment. Anti-product antibodies resolved by 2 to 4 months in 49 (78%) of these 63 patients. Neutralizing antibodies were detected in 19 of 299 patients in the randomized trial in multiple myeloma. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to EMPLICITI with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drug Interactions

No formal drug-drug interaction studies have been conducted with EMPLICITI. However, EMPLICITI is used in combination with lenalidomide and dexamethasone. Refer to the prescribing information for those products for important drug-drug interactions.

7.2 Laboratory Test Interference

EMPLICITI may be detected in the SPEP and serum immunofixation assays of myeloma patients and could interfere with correct response classification. A small peak in the early gamma region on SPEP that is IgGκ on serum immunofixation may potentially be attributed to EMPLICITI, particularly in patients whose endogenous myeloma protein is IgA, IgM, IgD, or lambda light chain restricted. This interference can impact the determination of complete

response and possibly relapse from complete response in patients with IgG kappa myeloma protein [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no studies with EMPLICITI with pregnant women to inform any drug associated risks. Animal reproduction studies have not been conducted with elotuzumab.

EMPLICITI is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone. Lenalidomide can cause embryo-fetal harm and is contraindicated for use in pregnancy. Refer to the lenalidomide and dexamethasone prescribing information for additional information. Lenalidomide is only available through a REMS program.

The background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information on the presence of EMPLICITI in human milk, the effect on the breast-fed infant, or the effect on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants from elotuzumab administered with lenalidomide/dexamethasone, breastfeeding is not recommended. Refer to the lenalidomide and dexamethasone prescribing information for additional information.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Refer to the lenalidomide labeling for pregnancy testing requirements prior to initiating treatment in females of reproductive potential.

When EMPLICITI is used with lenalidomide, there is a risk of fetal harm, including severe life-threatening human birth defects associated with lenalidomide, and the need to follow requirements regarding pregnancy avoidance, including testing.

Contraception

Refer to the lenalidomide labeling for contraception requirements prior to initiating treatment in females of reproductive potential and males.

Lenalidomide is present in the blood and semen of patients receiving the drug. Refer to the lenalidomide full prescribing information for requirements regarding contraception and the

prohibitions against blood and/or sperm donation due to presence and transmission in blood and/or semen and for additional information.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 646 patients across treatment groups in the randomized trial in multiple myeloma, 57% were 65 years of age or older; the number of patients 65 years or older was similar between treatment groups. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients 65 years or older and younger patients (less than 65 years of age).

10 OVERDOSAGE

The dose of EMPLICITI at which severe toxicity occurs is not known. EMPLICITI does not appear to be removed by dialysis as determined in a study of patients with renal impairment.

In case of overdosage, monitor patients closely for signs or symptoms of adverse reactions and institute appropriate symptomatic treatment.

11 DESCRIPTION

Elotuzumab is a humanized recombinant monoclonal antibody directed to SLAMF7, a cell surface glycoprotein. Elotuzumab consists of the complementary determining regions (CDR) of the mouse antibody, MuLuc63, grafted onto human IgG1 heavy and kappa light chain frameworks. Elotuzumab is produced in NS0 cells by recombinant DNA technology. Elotuzumab has a theoretical mass of 148.1 kDa for the intact antibody.

EMPLICITI (elotuzumab) is a sterile, nonpyrogenic, preservative-free lyophilized powder that is white to off-white, whole or fragmented cake in single-dose vials. EMPLICITI for Injection is supplied as 300 mg per vial and 400 mg per vial and requires reconstitution with Sterile Water for Injection, USP (13 mL and 17 mL, respectively) to obtain a solution with a concentration of 25 mg/mL. After reconstitution, each vial contains overfill to allow for withdrawal of 12 mL (300 mg) and 16 mL (400 mg). The reconstituted solution is colorless to slightly yellow, clear to slightly opalescent. Prior to intravenous infusion, the reconstituted solution is diluted with 230 mL of either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Each 300 mg single-dose vial of EMPLICITI also contains the following inactive ingredients: citric acid monohydrate (2.44 mg), polysorbate 80 (3.4 mg), sodium citrate (16.6 mg), and sucrose (510 mg).

Each 400 mg single-dose vial of EMPLICITI also contains the following inactive ingredients: citric acid monohydrate (3.17 mg), polysorbate 80 (4.4 mg), sodium citrate (21.5 mg), and sucrose (660 mg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Elotuzumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that specifically targets the SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family member 7) protein. SLAMF7 is expressed on myeloma cells independent of cytogenetic abnormalities. SLAMF7 is also expressed on Natural Killer cells, plasma cells, and at lower levels on specific immune cell subsets of differentiated cells within the hematopoietic lineage.

Elotuzumab directly activates Natural Killer cells through both the SLAMF7 pathway and Fc receptors. Elotuzumab also targets SLAMF7 on myeloma cells and facilitates the interaction with Natural Killer cells to mediate the killing of myeloma cells through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). In preclinical models, the combination of elotuzumab and lenalidomide resulted in enhanced activation of Natural Killer cells that was greater than the effects of either agent alone and increased anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

EMPLICITI does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent in combination with lenalidomide and dexamethasone at the recommended dose or as monotherapy (at a dose 2 times the recommended dose).

12.3 Pharmacokinetics

Elotuzumab exhibits nonlinear pharmacokinetics (PK) resulting in greater than proportional increases in area under the concentration-time curve (AUC) indicative of target-mediated clearance. The administration of the recommended 10 mg/kg EMPLICITI regimen in combination with lenalidomide/dexamethasone is predicted to result in geometric mean (CV%) steady-state trough concentrations of 194 µg/mL (52%).

Elimination: The clearance of elotuzumab decreased from a geometric mean (CV%) of 17.5 (21.2%) to 5.8 (31%) mL/day/kg with an increase in dose from 0.5 (i.e., 0.05 times the recommended dosage) to 20 mg/kg (i.e., 2 times the recommended dosage). Based on a population PK model, when elotuzumab is given in combination with lenalidomide and dexamethasone, approximately 97% of the maximum steady-state concentration is predicted to be eliminated with a geometric mean (CV%) of 82.4 (48%) days.

Specific Populations

Clinically significant differences were not observed in the pharmacokinetics of elotuzumab based on age (37-88 years), gender, race, baseline LDH, albumin, renal impairment ranging from mild to severe (creatinine clearance (CLcr) 15 to 89 mL/min) renal impairment, end-stage renal disease (CLcr less than 15 mL/min) with or without hemodialysis, and mild (NCI-CTEP) hepatic

impairment. The pharmacokinetics of elotuzumab in patients with moderate to severe hepatic impairment is unknown.

Body weight: The clearance of elotuzumab increased with increasing body weight supporting a weight-based dose.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenicity data are available for elotuzumab in animals or humans. Fertility studies have not been performed for elotuzumab.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy and safety of EMPLICITI in combination with lenalidomide and dexamethasone were evaluated in a randomized, open-label trial in patients with multiple myeloma who had received one to three prior therapies and had documented progression following their most recent therapy.

Eligible patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either EMPLICITI in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone or lenalidomide and low-dose dexamethasone. Treatment was administered in 4-week cycles until disease progression or unacceptable toxicity. EMPLICITI 10 mg/kg was administered intravenously each week for the first 2 cycles and every 2 weeks thereafter. Prior to EMPLICITI infusion, dexamethasone was administered as a divided dose: an oral dose of 28 mg and an intravenous dose of 8 mg. In the control group and on weeks without EMPLICITI, dexamethasone 40 mg was administered as a single oral dose weekly. Lenalidomide 25 mg was taken orally once daily for the first 3 weeks of each cycle. Assessment of tumor response was conducted every 4 weeks.

A total of 646 patients were randomized to receive treatment: 321 to EMPLICITI in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone and 325 to lenalidomide and low-dose dexamethasone.

Demographics and baseline disease characteristics were balanced between treatment arms. The median age was 66 years (range, 37-91); 57% of patients were 65 years or older; 60% of patients were male; whites comprised 84% of the study population, Asians 10%, and blacks 4%. The ECOG performance status was 0 in 47%, 1 in 44%, and 2 in 9% of patients, and ISS Stage was I in 43%, II in 32%, and III in 21% of patients. The cytogenetic categories of del 17p and t(4;14) were present in 32% and 9% of patients, respectively. The median number of prior therapies was 2. Thirty-five percent (35%) of patients were refractory (progression during or within 60 days of last therapy) and 65% were relapsed (progression after 60 days of last therapy). Prior therapies included stem cell transplant (55%), bortezomib (70%), melphalan (65%), thalidomide (48%), and lenalidomide (6%).

The efficacy of EMPLICITI was evaluated by progression-free survival (PFS) as assessed by hazard ratio, and overall response rate (ORR) as determined by a blinded Independent Review Committee using the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) response criteria. Efficacy results are shown in Table 7 and Figure 1. The median number of treatment cycles was 19 for the EMPLICITI group and 14 for the comparator arm with a minimum follow-up of two years.

Table 7: **Efficacy Results**

	EMPLICITI + Lenalidomide/ Dexamethasone N=321	Lenalidomide/ Dexamethasone N=325
PFS		
Hazard Ratio [95% CI]	0.70 [0.57, 0.85]	
Stratified log-rank test p-value*	0.0004	
Median PFS in months [95% CI]	19.4 [16.6, 22.2]	14.9 [12.1, 17.2]
Response		
Overall Response (ORR) [†] n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
p-value [‡]	0.0002	
Complete Response (CR + sCR) ^{†,§} n (%)	14 (4.4) [¶]	24 (7.4)
Very Good Partial Response (VGPR) [†] n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Partial Response (PR) [†] n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)

* p-value based on the log-rank test stratified by β2 microglobulins (<3.5 mg/L vs ≥3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3), and prior immunomodulatory therapy (no vs prior thalidomide only vs other).

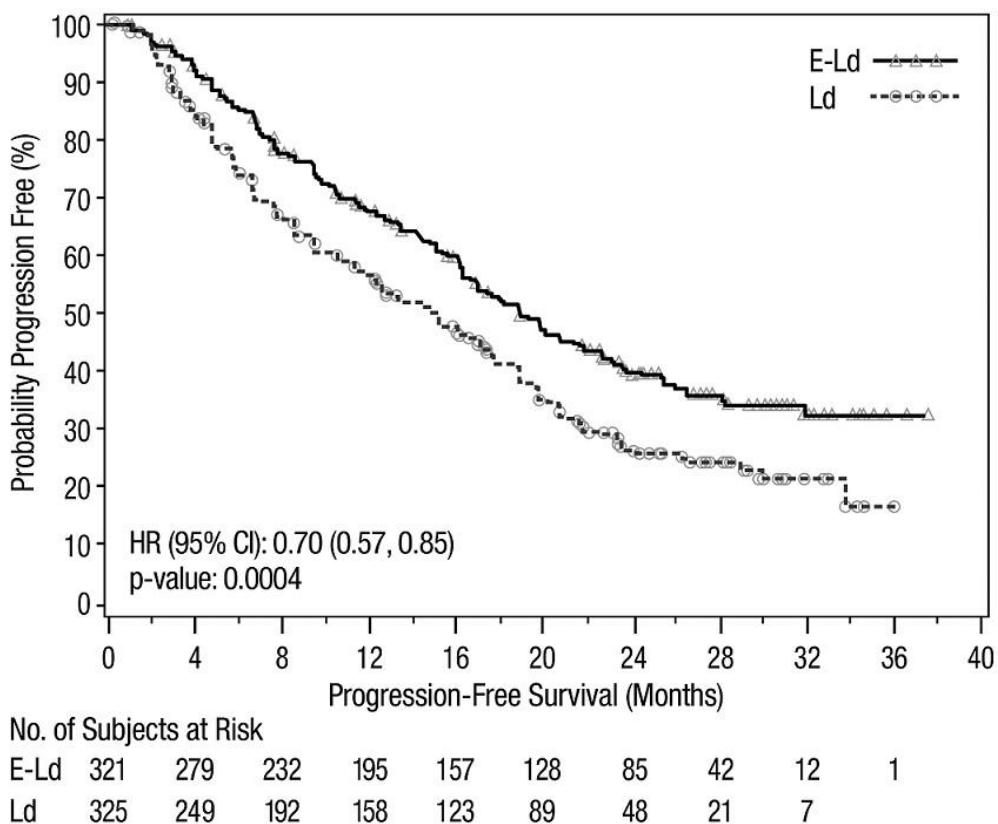
† European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) criteria.

‡ p-value based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified by β2 microglobulins (<3.5 mg/L vs ≥3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3), and prior immunomodulatory therapy (no vs prior thalidomide only vs other).

§ Complete response (CR) + stringent complete response (sCR).

¶ EMPLICITI's interference with the assessment of myeloma protein with immunofixation and serum protein electrophoresis assay may interfere with correct response classification [see *Drug Interactions* (7)].

Figure 1: Progression-Free Survival



The 1- and 2-year rates of PFS for EMPLICITI in combination with lenalidomide and dexamethasone treatment were 68% and 41%, respectively, compared with 57% and 27%, respectively, for lenalidomide and dexamethasone treatment.

At the time of the interim analysis, there were 94 (29%) deaths in the EMPLICITI in combination with lenalidomide and dexamethasone study arm compared to 116 (36%) in the lenalidomide and dexamethasone study arm.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

EMPLICITI (elotuzumab) is white to off-white lyophilized powder available as follows:

Carton Content	NDC
One 300 mg single-dose vial	0003-2291-11
One 400 mg single-dose vial	0003-4522-11

Store EMPLICITI under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F-46°F). Protect EMPLICITI from light by storing in the original package until time of use. Do not freeze or shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Infusion Reactions

- EMPLICITI may cause infusion reactions. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience signs and symptoms of infusion reactions, including fever, chills, rash, or breathing problems within 24 hours of infusion [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- Advise patients that they will be required to take the following oral medications prior to EMPLICITI dosing to reduce the risk of infusion reaction [*see Dosage and Administration (2.2)*]:
 - Dexamethasone orally as prescribed
 - H1 blocker: diphenhydramine or equivalent (if oral)
 - H2 blocker: ranitidine or equivalent (if oral)
 - Acetaminophen (650-1000 mg orally)

Pregnancy

- Advise patients that lenalidomide has the potential to cause fetal harm and has specific requirements regarding contraception, pregnancy testing, blood and sperm donation, and transmission in sperm. Lenalidomide is only available through a REMS program [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Infections

- Inform patients of the risk of developing infections during treatment with EMPLICITI, and to report any symptoms of infection [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Second Primary Malignancies

- Inform patients of the risk of developing SPM during treatment with EMPLICITI [*see Warnings and Precaution (5.3)*].

Hepatotoxicity

- Inform patients of the risk of hepatotoxicity during treatment with EMPLICITI and to report any signs and symptoms associated with this event to their healthcare provider for evaluation [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Manufactured by:

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA
U.S. License No. 1713

1343639

Issued November 2015

Patient Information
EMPLICITI™ (em-plis-city)
(elotuzumab)
for injection

EMPLICITI is used with two other prescription medicines called REVCLIMID® (lenalidomide) and dexamethasone. **Read the Medication Guide that comes with REVCLIMID.** You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about dexamethasone.

What is EMPLICITI?

EMPLICITI is a prescription medicine used to treat multiple myeloma in combination with the medicines REVCLIMID (lenalidomide) and dexamethasone in people who have received one to three prior treatments for their multiple myeloma.

It is not known if EMPLICITI is safe and effective in children.

Before you receive EMPLICITI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if EMPLICITI may harm your unborn baby. However, REVCLIMID may cause birth defects or death of an unborn baby.
 - **Before receiving EMPLICITI with REVCLIMID and dexamethasone, females and males must agree to the instructions in the REVCLIMID REMS program. The REVCLIMID REMS program has specific requirements about birth control (contraception), pregnancy testing, blood donation, and sperm donation that you need to know. Talk to your healthcare provider to learn more about REVCLIMID.**
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if EMPLICITI passes into breast milk. You should not breastfeed during treatment with EMPLICITI and REVCLIMID and dexamethasone.
- **Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive EMPLICITI?

- EMPLICITI will be given to you by intravenous (IV) infusion into your vein.
- Your EMPLICITI treatment schedule is divided into cycles that are 28 days (4 weeks) long. A cycle includes the number of days you are on treatment and also the time you spend resting in between treatments.
- **EMPLICITI with REVCLIMID and dexamethasone is usually given as follows:**
 - Cycles 1 and 2 (28 days per cycle), you will receive EMPLICITI one time every week.
 - Cycles 3 and up (28 days per cycle), you will receive EMPLICITI one time every 2 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you will receive.
- Before every EMPLICITI infusion, you will receive medicines to help reduce the risk of infusion reactions.
- If you miss any appointments call your healthcare provider as soon as possible.

What are the possible side effects of EMPLICITI?

EMPLICITI may cause serious side effects, including:

- **Infusion reactions.** Infusion reactions can happen during your infusion or within 24 hours after your infusion of EMPLICITI. Your healthcare provider will give you medicines before each infusion of EMPLICITI to help reduce the risk of an infusion reaction.

If you have an infusion reaction while receiving EMPLICITI, your healthcare provider will slow or stop your infusion and treat your reaction. If you have a severe infusion reaction, your healthcare provider may stop your treatment completely. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you have any of these symptoms after your infusion with EMPLICITI:

- fever ○ trouble breathing
- chills ○ dizziness
- rash ○ light-headedness
- **Infections.** People with multiple myeloma who receive EMPLICITI with REVIMID and dexamethasone may develop infections that can be serious. Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of an infection, including:
 - fever ○ shortness of breath
 - flu-like symptoms ○ burning with urination
 - cough ○ a painful skin rash
- **Risk of new cancers (malignancies).** People with multiple myeloma who receive EMPLICITI with REVIMID and dexamethasone have a risk of developing new cancers. Talk with your healthcare provider about your risk of developing new cancers if you receive EMPLICITI. Your healthcare provider will check you for new cancers during your treatment with EMPLICITI.
- **Liver problems.** EMPLICITI may cause liver problems. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver during treatment with EMPLICITI. Tell your healthcare provider if you have signs and symptoms of liver problems, including: tiredness, weakness, loss of appetite, yellowing of your skin or eyes, color changes in your stools, confusion, or swelling of the stomach area.

The most common side effects of EMPLICITI include:

- fatigue • numbness, weakness, tingling, or burning pain in your arms or legs
- diarrhea • sore throat or runny nose
- fever • upper respiratory tract infection
- constipation • decreased appetite
- cough • pneumonia

These are not all of the possible side effects of EMPLICITI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072.

General information about the safe and effective use of EMPLICITI

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about EMPLICITI that is written for health professionals.

What are the ingredients of EMPLICITI?

Active ingredient: elotuzumab

Inactive ingredients: citric acid monohydrate, polysorbate 80, sodium citrate, sucrose

For more information, call 1-844-EMPLICITI (844-367-5424) or visit EMPLICITI.com.

EMPLICITI is a trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

REVLIMID is a registered trademark and REVOLIMID REMS is a trademark of Celgene Corporation.

Manufactured by: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

U.S. License No. 1713

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued November 2015

1343639

欧洲製品概要

▼本剤はモニタリング強化対象である。これにより新たな安全性情報を迅速に確認することが可能となる。医療従事者は、副作用の疑いのすべてを報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照すること。

1 医薬品名

Empliciti 300 mg 注射液用濃縮粉末
Empliciti 400 mg 注射液用濃縮粉末

2 組成・性状

Empliciti 300 mg 注射液用濃縮粉末

1 バイアル中にエロツズマブ*300 mg を含有する。

Empliciti 400 mg 注射液用濃縮粉末

1 バイアル中にエロツズマブ 400 mg を含有する。

濃縮粉末の溶解後、溶液 1 mL 中にエロツズマブ 25 mg を含有する。

* エロツズマブは、組換え DNA 技術により NS0 細胞で產生される。

添加物の全リストについては、6.1 項を参照すること。

3 剤形

注射液用濃縮粉末（濃縮粉末）

白色～微黄白色の粉末又は塊

4 臨床的特性

4.1 効能・効果

Empliciti は、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用し、1 レジメン以上の前治療歴を有する成人の多発性骨髄腫患者の治療を適応とする（4.2 項及び 5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

エロツズマブ療法は、多発性骨髄腫の治療に経験を持つ医師が開始・監督すること。

Infusion reaction を予防するための前投薬

Empliciti 静脈内投与 45～90 分前に以下の前投薬を行わなければならない（4.4 項参照）。

デキサメタゾン 8 mg 静脈内投与

H1 拮抗薬：ジフェンヒドラミン（25～50 mg 経口投与又は静脈内投与）又はこれに相当する H1 拮抗薬

H2 抗薬：ラニチジン（50 mg 静脈内投与又は 150 mg 経口投与）又はこれに相当する H2 抗薬

Paracetamol（650～1000 mg 経口投与）

Infusion reaction の管理

Empliciti 投与中に Grade 2 以上の infusion reaction が生じた場合、投与を中断しなければならない。Grade 1 以下に回復すれば、0.5 mL/min の速度で Empliciti の投与を再開し、忍容性がある場合、infusion reaction が生じた速度まで、30 分ごとに 0.5 mL/min ずつ投与速度を上げてよい。Infusion reaction が再発しない場合、漸増投与を再開することができる（表 2 参照）。

Infusion reaction を発現した患者は、Empliciti 静脈内投与終了後 2 時間は 30 分ごとにバイタルサインをモニタリングすること。Infusion reaction が再発した場合、Empliciti の静脈内投与を中止し、その日に再開してはならない（4.4 項参照）。極めて重度の infusion reaction（Grade 3 以上）が生じた場合、Empliciti 療法の永続的な中止及び緊急処置を要することがある。

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与

投与スケジュールを表 1 に示す。

疾患進行又は容認できない毒性発現まで投与を継続する。

Empliciti の推奨用量は、10 mg/kg を最初の 2 サイクル（28 日サイクル）は Day 1、8、15 及び 22（週 1 回）に、その後は Day 1 及び 15（2 週間ごと）に静脈内投与する。

レナリドミドの推奨用量は、25 mg を 28 日サイクルの Day 1～21 に 1 日 1 回、Empliciti と同日に投与する場合は Empliciti 静脈内投与から 2 時間以上経過後に経口投与する。

デキサメタゾンは以下のとおり投与する。

- Empliciti の投与日は、Empliciti 投与 3～24 時間前にデキサメタゾン 28 mg を 1 日 1 回経口投与し、加えて 28 日サイクル（反復）の Day 1、8、15 及び 22 の Empliciti 投与 45～90 分前にデキサメタゾン 8 mg を静脈内投与する。
- Empliciti を投与しないがデキサメタゾンの投与を予定する日（サイクル 3 以降の Day 8 及び 22）は、40 mg を経口投与する。

表 1 : **Impliciti とレナリドミド及びデキサメタゾンの推奨併用投与スケジュール**

サイクル	サイクル 1 及び 2 (28 日サイクル)				サイクル 3 以降 (28 日サイクル)			
Day	1	8	15	22	1	8	15	22
前投薬	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Impliciti (mg/kg) 静脈内投与	10	10	10	10	10		10	
レナリドミド (25 mg) 経口投与		Day 1~21				Day 1~21		
デキサメタゾン (mg) 経口投与	28	28	28	28	28	40	28	40
Day	1	8	15	22	1	8	15	22

レナリドミド及びデキサメタゾンに関する追加情報は、該当する製品概要を参照すること。

投与速度については、下記の「投与方法」を参照すること。

投与の遅延、中断又は中止

レジメン中の 1 つの薬剤の投与を遅延、中断又は中止する場合、他の薬剤の投与は予定どおり継続してよい。ただし、デキサメタゾンの経口又は静脈内投与を遅延又は中止する場合、Impliciti の投与は、臨床判断（過敏症のリスクなど）に基づくこと（4.4 項参照）。

特別な集団

小児

小児における多発性骨髄腫は Impliciti の適応ではない。

高齢者

65 歳を超える患者においてエロツズマブの用量調節は不要である（5.2 項参照）。85 歳以上の患者におけるエロツズマブの有効性及び安全性に関するデータは極めて限られている。

腎機能障害患者

軽度 ($\text{CrCl}=60\sim89 \text{ mL/min}$)、中等度 ($\text{CrCl}=30\sim59 \text{ mL/min}$) 及び重度 ($\text{CrCl}<30 \text{ mL/min}$) の腎機能障害患者、並びに透析を必要とする末期腎疾患患者において Impliciti の用量調節は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

軽度 [総ビリルビン値 (TB) \leq 基準値上限 (ULN)、AST $>$ ULN 又は $\text{TB} < 1\sim1.5 \times \text{ULN}$ 及び AST 値は問わない] の肝機能障害患者における Impliciti の用量調節は不要である。肝機能障害が中程度 (TB

>1.5～3×ULN、AST 値は問わない) 及び重度 (TB >3×ULN、AST 値は問わない) の患者については検討していない (5.2 項参照)。

投与方法

Empliciti は静脈内投与用である。

溶解及び希釈した Empliciti 溶液の投与は、0.5 mL/min の投与速度で開始する。忍容性が良好な場合、表 2 に示すとおり投与速度を段階的に上げることができる。最高投与速度は、5 mL/min を超えないこととする。

表 2 : Empliciti の投与速度

サイクル 1 の投与 1		サイクル 1 の投与 2		サイクル 1 の投与 3 及び 4、並びにその後の全サイクル
間隔	速度	間隔	速度	速度
0～30 分	0.5 mL/min	0～30 分	3 mL/min	
30～60 分	1 mL/min	≥ 30 分	4 mL/min*	5 mL/min*
≥ 60 分	2 mL/min*	—	—	

* 投与が完了するまで、この速度を維持する。患者の体重にもよるが、約 1 時間で投与は終了する。

投与前の Empliciti の溶解及び希釈については、6.6 項を参照すること。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載されたいずれかの添加物に対して過敏症の既往歴のある患者。

治療開始前に、Empliciti と併用するすべての薬剤の製品概要を参照すること。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Infusion reaction

Infusion reaction は、エロツズマブを投与された患者において報告されている (4.8 項参照)。

Empliciti 投与前に、デキサメタゾン、H1 拮抗薬、H2 拮抗薬及び paracetamol の前投薬を行うこと [4.2 項 (前投薬) 参照]。Infusion reaction の発現率は前投薬を行わなかった患者で高かった。

Grade 2 以上の infusion reaction の症状が生じた場合、Empliciti の投与を中断し、適切な医学的及び支持的な措置を講じること。Empliciti 投与終了から 2 時間後まで、バイタルサインを 30 分ごとにモニタリングすること。Infusion reaction の症状が (Grade 1 以下に) 回復すれば、Empliciti の投与を初期速度 0.5 mL/min で再開することができる。Infusion reaction の症状が再発しなければ、投与速度を 30 分ごとに徐々に上げて、最高 5 mL/min まで上げてよい [4.2 項 (投与方法) 参照]。

極めて重度の infusion reaction が生じた場合、Empliciti 療法の永続的な中止及び緊急処置を要することがある。軽度又は中等度の infusion reaction を発現した患者に対しては、Empliciti の投与速度を下げて、厳格にモニタリングしながら投与することができる [4.2 項（投与方法）参照]。

Empliciti との併用薬剤の使用条件

Empliciti は他の薬剤と併用して使用される。したがって、他の薬剤に適用される使用条件は Empliciti 併用療法にも適用される。治療開始前に、Empliciti と併用するすべての薬剤の製品概要を参照すること。

感染症

多発性骨髄腫患者の臨床試験では、肺炎を含むすべての感染症の発現率が、Empliciti 投与群で高かった（4.8 項参照）。患者をモニタリングし、感染症を標準治療で管理すること。

二次発がん（SPMs）

多発性骨髄腫患者を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンに Empliciti を併用した群とレナリドミド及びデキサメタゾン投与群とを比較した臨床試験（試験 1）では、SPMs、特に固形腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率は、Empliciti 投与群の方が高かった（4.8 項参照）。SPMs はレナリドミドの曝露に関係していることが知られており、レナリドミドの曝露量は、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群よりもレナリドミド及びデキサメタゾンに Empliciti を併用した群で多かった。血液がんの発現率は 2 つの投与群間で同等であった。二次発がんの発現に関して患者をモニタリングすること。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施していない。Empliciti は、ヒト化モノクローナル抗体であるため、チトクローム P450 (CYP) 酵素などの薬物代謝酵素で代謝されないと予測され、同時投与した薬剤によるこれらの酵素の阻害又は誘導は、Empliciti の薬物動態に影響を及ぼさないことが予測される。

Empliciti は、骨髄腫患者における血清蛋白電気泳動法 (SPEP) 及び血清免疫固定法で検出されることがあり、正しい奏効分類を妨げる可能性がある。患者の血清中にエロツズマブが存在すると、SPEP で早期 γ 領域に小さなピーク（血清免疫固定法では IgG κ ）が検出されることがある。この干渉は、IgG κ 骨髄腫蛋白が認められた患者における complete response の決定及び complete response からの再発の判定に影響を与えることがある。

血清免疫固定法で余剰ピークが検出された場合、2 クローン性免疫グロブリン血症の可能性を除外すること。

治療開始前に、Empliciti と併用するすべての薬剤の製品概要を参照すること。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

臨床症状によりエロツズマブ投与が必要でない限り、妊娠可能な女性に Impliciti を使用しないこと。
妊娠可能な女性は有効な避妊法を使用すること。

男性患者のパートナーが妊娠した場合又は妊娠可能で有効な避妊法を使用していない場合、男性患者は Impliciti の投与中及び投与後 180 日間は有効な避妊法を使用すること。

妊娠

妊娠へのエロツズマブの使用経験はない。エロツズマブは、妊娠中は禁忌であるレナリドミドと併用投与される。生殖毒性に関する動物実験データは、適切な動物モデルの欠如のため存在しない。臨床症状によりエロツズマブ投与が必要でない限り、妊娠に Impliciti を使用しないこと。

治療開始前に、Impliciti と併用するすべての薬剤の製品概要を参照すること。Impliciti をレナリドミドと併用するとき、これらの薬剤と関連する重度の生命を脅かす先天異常といった胎児への悪影響が生じるリスクがあり、妊娠検査及び避妊法を含む避妊に関する要件に従う必要がある。レナリドミドは、投与された患者の血液及び精液中に検出される。精液中の有無及び移行による避妊の必要性、並びに追加の詳細情報については、製品概要を参照すること。レナリドミドと併用する Impliciti 投与患者は、レナリドミドの妊娠回避プログラムを厳守する必要がある。

授乳

エロツズマブは母乳中に移行しないと予測される。エロツズマブはレナリドミドと併用投与されることから、授乳はレナリドミド使用のために中止すること。

生殖能

エロツズマブの生殖能への影響を評価する試験は実施されていない。したがって、男性及び女性の生殖能に対するエロツズマブの影響は不明である。

4.7 運転及び機械操作能力に及ぼす影響

報告された副作用に基づくと、Impliciti は運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないと予測される。Infusion reactions を発現した患者には、症状が軽減するまで運転及び機械操作を行わないように助言すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

エロツズマブの安全性データは、6 件の臨床試験を併合した合計 554 例の多発性骨髄腫患者〔レナリドミド及びデキサメタゾンと併用してエロツズマブを投与した患者（451 例）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用してエロツズマブを投与した患者（103 例）〕のデータに基づき評価した。大半の副作用は軽度～中等度（Grade 1 又は 2）であった。

エロツズマブ投与中に発現する可能性のある最も重篤な副作用として肺炎がある。

エロツズマブ投与による高頻度の副作用（患者の 10%超に発現）は、注入に伴う反応、下痢、帶状疱疹、鼻咽頭炎、咳嗽、肺炎、上気道感染、リンパ球減少症及び体重減少であった。

副作用の一覧表

6 件の臨床試験でエロツズマブを投与した多発性骨髄腫患者 554 例に報告された事象のうち、本剤の副作用を表 3 に示す。

これらの副作用を器官別大分類別及び頻度別に示す。頻度は以下のように定義した：非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）及び不明（利用可能なデータからは推定不可）。

表 3 : Empliciti を投与した多発性骨髄腫患者における副作用

器官別大分類	副作用	全体の頻度	Grade 3/4 の頻度
感染症および寄生虫症	帯状疱疹 ^a	非常に高頻度	高頻度
	鼻咽頭炎	非常に高頻度	報告なし
	肺炎 ^b	非常に高頻度	非常に高頻度
	上気道感染	非常に高頻度	高頻度
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症 ^c	非常に高頻度	非常に高頻度
免疫系障害	アナフィラキシー反応	低頻度	低頻度
	過敏症	高頻度	低頻度
精神障害	気分変化	高頻度	報告なし
神経系障害	頭痛	非常に高頻度	低頻度
	感覺鈍麻	高頻度	低頻度
血管障害	深部静脈血栓症	高頻度	高頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽 ^d	非常に高頻度	低頻度
	口腔咽頭痛	高頻度	報告なし
胃腸障害	下痢	非常に高頻度	高頻度
皮膚および皮下組織障害	寝汗	高頻度	報告なし
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	高頻度	高頻度
	疲労	非常に高頻度	高頻度
	発熱	非常に高頻度	高頻度
臨床検査	体重減少	非常に高頻度	低頻度
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応	高頻度	高頻度

^a 「帯状疱疹」は以下の用語をまとめたものである：帯状疱疹、口腔ヘルペス及びヘルペスウイルス感染。

^b 「肺炎」は以下の用語をまとめたものである：肺炎、異型肺炎、気管支肺炎、大葉性肺炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎及び肺炎球菌性肺炎。

^c 「リンパ球減少症」は以下の用語を含む：リンパ球減少症及びリンパ球数減少。

^d 「咳嗽」は以下の用語を含む：咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群。

試験 1 [多発性骨髄腫患者を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用した Empliciti の投与 (N=318) とレナリドミド及びデキサメタゾンの投与 (N=317) を比較する臨床試験] における副作用（全 Grade 及び Grade 3/4）の曝露補正後の発現率を表 4 に示す。

表 4 : 副作用の曝露補正後の発現率（レナリドミド及びデキサメタゾン併用
Impliciti 投与患者対レナリドミド及びデキサメタゾン投与患者）（複数の
事象を発現した患者の全事象を含む）

副作用	Impliciti+レナリドミド 及びデキサメタゾン N=318				レナリドミド 及びデキサメタゾン N=317			
	全 Grade		Grade 3/4		全 Grade		Grade 3/4	
	事象 数	率 (発現率 /100 人 年)	事象 数	率 (発現率 /100 人 年)	事象 数	率 (発現率 /100 人 年)	事象 数	率 (発現率 /100 人 年)
下痢	303	59.2	19	3.7	206	49.3	13	3.1
発熱	220	43.0	8	1.6	116	27.7	10	2.4
疲労	205	40.0	33	6.4	145	34.7	26	6.2
咳嗽 ^a	170	33.2	1	0.2	85	20.3	—	—
鼻咽頭炎	151	29.5	—	—	116	27.7	—	—
上気道感染	129	25.2	2	0.4	95	22.7	4	1.0
リンパ球減少症 ^b	90	17.6	65	12.7	57	13.6	31	7.4
頭痛	88	17.2	1	0.2	40	9.6	1	0.2
肺炎 ^c	80	15.6	54	10.5	54	12.9	34	8.1
帯状疱疹 ^d	51	10.0	5	1.0	24	5.7	3	0.7
口腔咽頭痛	45	8.8	—	—	17	4.1	—	—
体重減少	44	8.6	4	0.8	20	4.8	—	—
寝汗	31	6.1	—	—	12	2.9	—	—
胸痛	29	5.7	2	0.4	12	2.9	1	0.2
深部静脈血栓症	26	5.1	18	3.5	12	2.9	7	1.7
感覺鈍麻	25	4.9	1	0.2	12	2.9	—	—
気分変化	23	4.5	—	—	8	1.9	—	—
過敏症	10	2.0	—	—	4	1.0	1	0.2

^a 「咳嗽」は以下の用語を含む：咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群。

^b 「リンパ球減少症」は以下の用語を含む：リンパ球減少症及びリンパ球数減少。

^c 「肺炎」は以下の用語をまとめたものである：肺炎、異型肺炎、気管支肺炎、大葉性肺炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎及び肺炎球菌性肺炎。

^d 「帯状疱疹」は以下の用語をまとめたものである：帯状疱疹、口腔ヘルペス及びヘルペスウイルス感染。

特定の副作用の記述

Infusion reactions

多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験（試験 1）において、infusion reactions は、前投薬を行いレナリドミド及びデキサメタゾンと併用して Empliciti を投与した患者（N=318）の約 10%に報告された（4.4 項参照）。軽度から中等度の infusion reactions の発現率は前投薬を行わなかった患者で 50%超であった。報告された infusion reaction のすべてが Grade 3 以下であった。Grade 3 の infusion reactions は患者の 1%に発現した。Infusion reaction で最もよく認められた症状は、発熱、悪寒及び高血圧であった。5%の患者は infusion reaction により Empliciti の投与中断を要し（投与中断時間の中央値 25 分間）、1%の患者は infusion reactions により投与を中止した。Infusion reaction を発現した患者のうち、70%の患者（33 例中 23 例）が初回投与時に infusion reaction を発現した。

感染症

肺炎を含む感染症の発現率は、Empliciti 投与群の方が対照群よりも高かった（4.4 項参照）。多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験（試験 1）では、感染症が、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群（N=318）の 81.4%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群（N=317）の 74.4% に報告された。Grade 3/4 の感染症は、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群の 28%で、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群の 24.3%で認められた。致死的な感染症はまれで、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群の 2.5%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群の 2.2%に報告された。肺炎の発現率は、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群の方がレナリドミド及びデキサメタゾン投与群よりも高く、それぞれ 15.1% と 11.7% で、致死的な転帰はそれぞれ 0.6% と 0% であった。

二次発がん（SPMs）

SPMs の発現率は、Empliciti 投与群の方が対照群よりも高かった（4.4 項参照）。多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験（試験 1）では、浸潤性の SPMs が、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群（N=318）の 6.9%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群（N=317）の 4.1% で認められた。二次発がんはレナリドミドの曝露と関係していることが知られており、レナリドミドの曝露は、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群よりもレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群で多かった。血液がんの発現率は 2 つの投与群間で同等であった（1.6%）。固形腫瘍は、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群の 2.5%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群の 1.9% に報告された。非黒色腫皮膚癌は、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群の 3.1%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群の 1.6% に報告された。

深部静脈血栓症

多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験（試験 1）では、深部静脈血栓症が、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群（N=318）の 7.2%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群（N=317）の 3.8%に報告された。アスピリンを投与した患者の中で、深部静脈血栓症は、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与（E-Ld）群の 4.1%、レナリドミド及びデキサメタゾン投与（Ld）群の 1.4%に報告された。深部静脈血栓症の発現率は、低分子ヘパリンの予防的投与を行った患者では、2 つの投与群間で類似しており（両投与群とも 2.2%）、ビタミン K 拮抗薬を投与した患者では、E-Ld 群が 0%、Ld 群が 6.7% であった。

免疫原性

すべての治療用蛋白質と同様に、Empliciti には免疫原性の可能性がある。

4 件の臨床試験において Empliciti が投与され、かつ抗薬物抗体の有無が評価可能であった患者 390 例のうち、72 例（18.5%）は電気化学発光（ECL）分析により投与後の抗薬物抗体が陽性であった。試験 1において、299 例中 19 例に中和抗体が検出された。大半の患者において、免疫原性は治療早期に認められ、一過性で、2~4 カ月で消失した。母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析の結果から、抗薬物抗体の產生と薬物動態、有効性及び毒性プロファイルの変化との因果関係を示す明確な所見は認められなかった。

副作用の疑いの報告

本剤の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載した国内報告システムにより副作用の疑いのすべてを報告することが求められる。

4.9 過量投与

患者 1 例がレナリドミド及びデキサメタゾンを併用してエロツズマブ 23.3 mg/kg の過量投与を受けた報告があった。本患者は、症状を発現せず、過量投与に対する治療を要しなかったため、エロツズマブ療法を継続することができた。

臨床試験では、患者約 78 例が 20 mg/kg のエロツズマブで評価され、明らかな毒性は認められなかつた。

過量投与の場合、副作用の徵候・症状を厳格にモニタリングし、適切な対症療法を行うこと。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：腫瘍用薬、モノクローナル抗体、ATC コード：未割り当て

作用機序

エロツズマブは、SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family 7) 蛋白質を特異的に標的とする免疫賦活性ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。SLAMF7 は、細胞遺伝学的異常に関係なく多発性骨髄腫細胞に高発現している。SLAMF7 はナチュラルキラー細胞及び正常形質細胞、及び一部の T 細胞サブセット、単球、B 細胞、pDC (形質細胞様樹状細胞) を含む他の免疫細胞にも発現しているが、正常な固形組織及び造血幹細胞には検出されない。

エロツズマブは、SLAMF7 シグナル経路及びFc 受容体の両方を介してナチュラルキラー細胞を直接活性化し、*in vitro* における抗骨髄腫活性を増強させる。エロツズマブは、骨髄腫細胞上の SLAMF7 も標的とし、ナチュラルキラー細胞との相互作用を亢進して、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) により骨髄腫細胞を殺傷する。非臨床モデルにおいて、エロツズマブはレナリドミド又はボルテゾミブとの併用で相乗効果を示した。

臨床的有効性及び安全性

1 回以上の前治療を受けた成人の多発性骨髄腫患者を対象とする 2 件の無作為化非盲検試験を実施し、Empliciti (エロツズマブ) の有効性及び安全性を評価した。試験 1 から、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用した Empliciti の適応症に関する主要データが得られた。

試験 1

1~3 レジメンの前治療を受けた多発性骨髄腫患者を対象として無作為化非盲検試験を実施し、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用した Empliciti の有効性及び安全性を評価した。全患者は、直近の治療後に進行が記録された。レナリドミドに治療抵抗性を示す患者は除外し、患者の 6% がレナリドミドによる前治療を受けた。患者は、自家幹細胞移植 (SCT) から最低 12 週間、同種 SCT から 16 週間の移植後の回復期間を有している必要があった。心アミロイドーシス又は形質細胞性白血病を有する患者は、この試験から除外した。

適格患者を、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti の投与又はレナリドミド及びデキサメタゾンの投与に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。疾患進行又は容認しがたい毒性が発現するまで 4 週サイクルで投与した。最初の 2 サイクルはエロツズマブ 10 mg/kg を週 1 回静脈内投与し、その後は 2 週間ごとに投与した。Empliciti 投与前に、デキサメタゾンを 28 mg 経口投与及び 8 mg 静脈内投与に分割して投与した。対照群及び Empliciti 投与群で Empliciti を投与しない週に、デキサメタゾン 40 mg を週 1 回経口投与した。レナリドミド 25 mg は、各サイクルの最初の 3 週間に 1 日 1 回経口投与した。腫瘍縮小効果の評価は 4 週間ごとに実施した。

合計 646 例の患者を、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti の投与 (321 例)、レナリドミド及びデキサメタゾンの投与 (325 例) に無作為に割り付けた。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で均衡していた。年齢中央値は 66 歳 (37~91 歳) で、患者の 57% は 65 歳超であり、性別は男性 60%、人種は白人 84%、アジア人 10%、黒人 4%

であった。国際病期分類基準（ISS）の病期は、I：43%、II：32%、III：21%であった。del(17p)及びt(4;14)の高リスクの細胞遺伝学的カテゴリーは、それぞれ患者の32%及び9%であった。前治療数の中央値は2であった。患者の35%は、治療抵抗性であり（治療時又は最終治療後60日以内に進行）、65%が再発であった（最終治療60日後に進行）。前治療は、幹細胞移植（55%）、ボルテゾミブ（70%）、メルファラン（65%）、サリドマイド（48%）及びレナリドミド（6%）であった。

本試験の主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）（ハザード比に基づいて評価）及び奏効割合（ORR）は、盲検化された独立審査委員会による評価に基づいて算出した。有効性の結果を表5及び図1に示す。投与サイクル数中央値は、Empliciti群で19、対照群で14であった。

表 5：試験 1 の有効性の結果

	Empliciti+レナリドミド／デキサメタゾン N=321	レナリドミド／デキサメタゾン N=325
PFS (ITT)		
ハザード比 [97.61% CI]	0.68 [0.55, 0.85]	
層別化 log-rank 検定の p 値 ^a	0.0001	
1 年 PFS 率 (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2 年 PFS 率 (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3 年 PFS 率 ^b (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
PFS 中央値（月） [95% CI]	18.5 [16.5, 21.4]	14.3 [12.0, 16.0]
奏効		
奏効割合 (ORR) ^c n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
p 値 ^d	0.0002	
Complete response (CR+sCR) ^e n (%)	14 (4.4), ^f	24 (7.4)
Very good partial response (VGPR) n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Partial response (RR/PR) n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)
Combined Responses (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32.7)	91 (28.0)
全生存期間 ^g		
ハザード比 [95% CI]	0.77 [0.61, 0.97]	
層別化 log-rank 検定の p 値	0.0257 ^h	
全生存期間中央値（月） [95% CI]	43.7 [40.34, NE]	39.6 [33.25, NE]

^a p 値は、β2 ミクログロブリン値 (3.5 mg/L 未満 対 3.5 mg/L 以上)、前治療数 (1 対 2 又は 3) 及び前治療の免疫調整薬 (なし 対 サリドマイドのみ 対 その他) で層別化した log-rank 検定で算出した。

^b 3 年 PFS 率に関する既定の解析は、経過観察期間（最低 33 カ月間）に基づいて実施した。

^c 欧州骨髄移植学グループ会議 (EBMT) 基準

^d p 値は、β2 ミクログロブリン値 (3.5 mg/L 未満 対 3.5 mg/L 以上)、前治療数 (1 対 2 又は 3) 及び前治療の免疫調整薬 (なし 対 サリドマイドのみ 対 その他) で層別化した Cochran-Mantel-Haenzel カイ二乗検定で算出した。

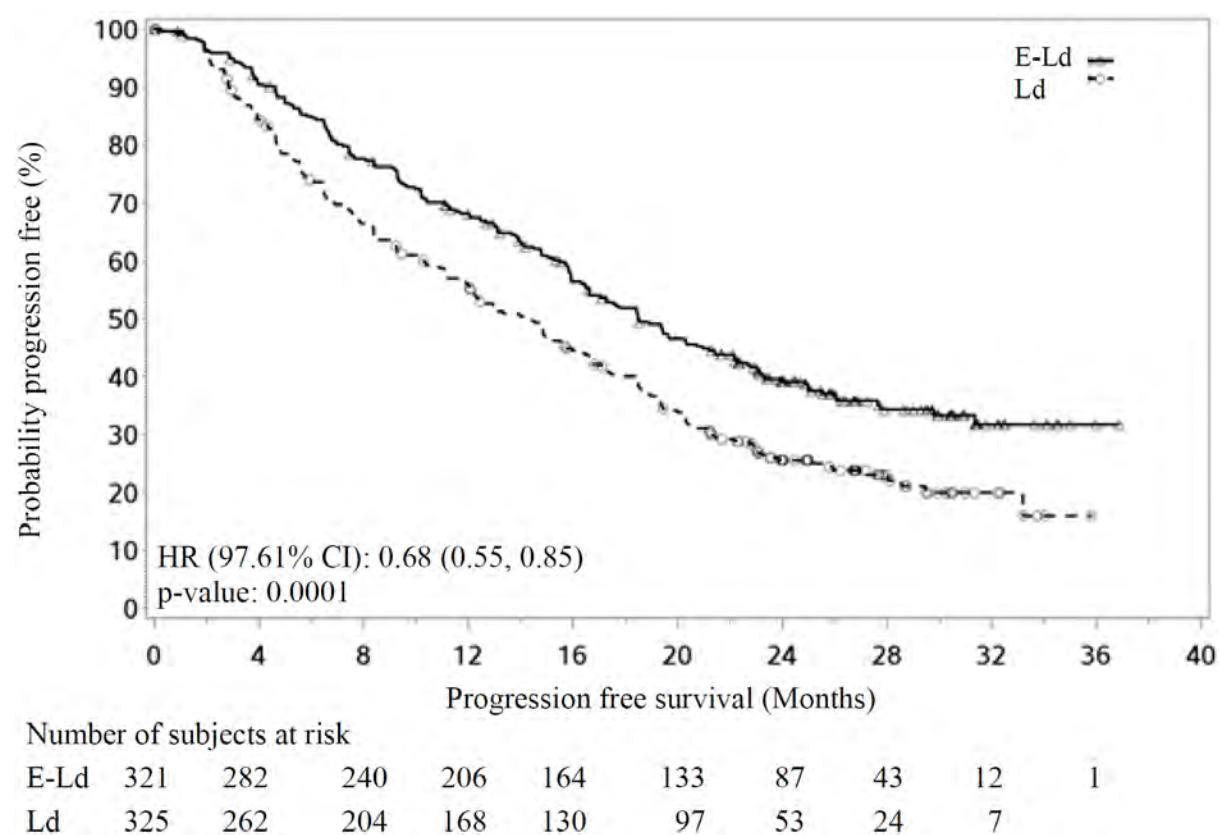
^e Complete response (CR) + stringent complete response (sCR)

^f Empliciti 群の complete response 率は、エロツズマブモノクローナル抗体が免疫固定法及び血清蛋白電気泳動法に干渉することで、低く算出されている可能性がある。

^g 全生存期間に関する既定の中間解析は、経過観察期間（最低 35.4 カ月）に基づいて実施した。

^h 全生存期間の中間解析は、治験実施計画書で定められた全生存期間に関する早期終了の境界 ($p \leq 0.014$) を満たさなかった。

図 1 : 無増悪生存期間



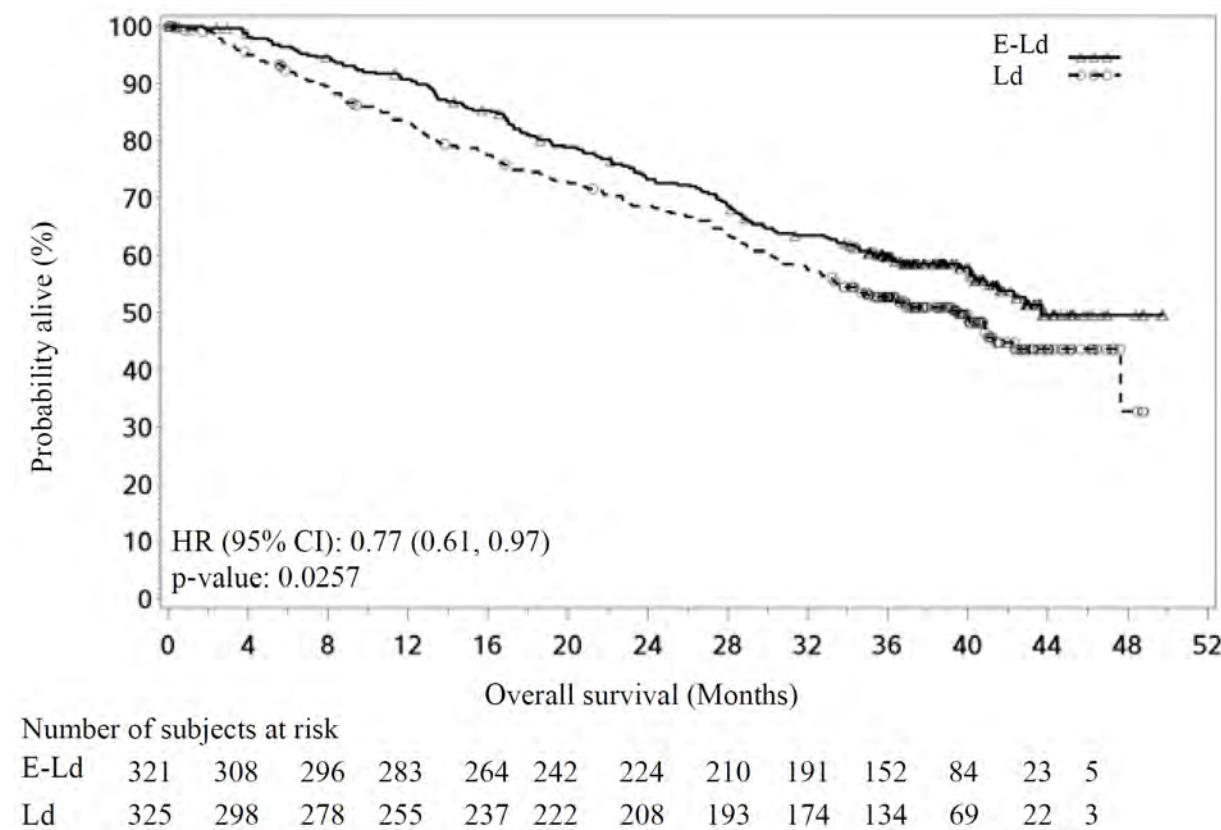
PFS の改善は、表 6 に示すとおり、年齢（65 歳未満対 65 歳以上）、リスク状況、細胞遺伝学的カテゴリー [del(17p)又は t(4;14)の有無]、ISS 病期、前治療数、前治療の免疫調整薬曝露、前治療のボルテゾミブ曝露、再発又は難治性の状況、並びに腎機能に関わらず、サブセット間にわたり一貫して認められた。

表 6： サブセットごとの有効性の結果

サブセット	E-Ld N=321 PFS 中央値 (月) [95% CI]	Ld N=325 PFS 中央値 (月) [95% CI]	HR [95% CI]
年齢			
65 歳未満	19.4 [15.9, 23.1]	15.7 [11.2, 18.5]	0.74 [0.55, 1.00]
65 歳以上	18.5 [15.7, 22.2]	12.9 [10.9, 14.9]	0.64 [0.50, 0.82]
リスク因子			
高リスク	14.8 [9.1, 19.6]	7.2 [5.6, 11.2]	0.63 [0.41, 0.95]
標準リスク	19.4 [16.5, 22.7]	16.4 [13.9, 18.5]	0.75 [0.59, 0.94]
細胞遺伝学的カテゴリー			
del(17p) 有り	19.6 [15.8, NE]	14.9 [10.6, 17.5]	0.65 [0.45, 0.93]
del(17p) 無し	18.5 [15.8, 22.1]	13.9 [11.1, 16.4]	0.68 [0.54, 0.86]
t(4;14) 有り	15.8 [8.4, 18.4]	5.5 [3.1, 10.3]	0.55 [0.32, 0.98]
t(4;14) 無し	19.6 [17.0, 23.0]	14.9 [12.4, 17.1]	0.68 [0.55, 0.84]
ISS 病期			
I	22.2 [17.8, 31.3]	16.4 [14.5, 18.6]	0.61 [0.45, 0.83]
II	15.9 [9.5, 23.1]	12.9 [11.1, 18.5]	0.83 [0.60, 1.16]
III	14.0 [9.3, 17.3]	7.4 [5.6, 11.7]	0.70 [0.48, 1.04]
前治療			
前治療数 1	18.5 [15.8, 20.7]	14.5 [10.9, 17.5]	0.71 [0.54, 0.94]
前治療数 2 又は 3	18.5 [15.9, 23.9]	14.0 [11.1, 15.7]	0.65 [0.50, 0.85]
前治療のサリドマイド曝露有り	18.4 [14.1, 23.1]	12.3 [9.3, 14.9]	0.61 [0.46, 0.80]
前治療の免疫調整薬曝露無し	18.9 [15.8, 22.2]	17.5 [13.0, 20.0]	0.78 [0.59, 1.04]
前治療のボルテゾミブ曝露有り	17.8 [15.8, 20.3]	12.3 [10.2, 14.9]	0.67 [0.53, 0.84]
前治療のボルテゾミブ曝露無し	21.4 [16.6, NE]	17.5 [13.1, 21.3]	0.70 [0.48, 1.00]
治療への反応			
再発	19.4 [16.6, 22.2]	16.6 [13.0, 18.9]	0.75 [0.59, 0.96]
難治性	16.6 [14.5, 23.3]	10.4 [6.6, 13.3]	0.55 [0.40, 0.76]
腎機能			
ベースライン CrCl 60 mL/min 未満	18.5 [14.8, 23.3]	11.7 [7.5, 17.4]	0.56 [0.39, 0.80]
ベースライン CrCl 60 mL/min 以上	18.5 [15.9, 22.2]	14.9 [12.1, 16.7]	0.72 [0.57, 0.90]

1、2 及び 3 年全生存率は、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用した Empliciti 投与群でそれぞれ 91%、73% 及び 60% であったのに対し、レナリドミド及びデキサメタゾン投与群ではそれぞれ 83%、69% 及び 53% であった（図 2 参照）。

図 2 : 全生存期間



小児患者集団

欧州医薬品庁は、多発性骨髄腫治療の小児患者集団の全サブセットにおける試験結果を提出する義務を免除した（小児への投与に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

エロツズマブの薬物動態は多発性骨髄腫患者を対象として検討した。

吸収

エロツズマブは静脈内に投与されるため、直ちにかつ完全に生物学的に利用可能となる。

分布

エロツズマブの平均分布容積は、36～70 mL/kg（典型的患者で 2.3～4.6 L）であり、0.5～20 mg/kg の用量範囲では用量に依存しなかった。

代謝

エロツズマブの代謝経路は明らかになっていない。エロツズマブは IgG モノクローナル抗体として異化経路を介して小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

排泄

10 mg/kg のエロツズマブ単回投与後のクリアランスは 13.2 mL/day/kg であった。エロツズマブのクリアランスは、用量が 0.5 mg/kg から 20 mg/kg への増加に伴って 17.5 mL/day/kg から 5.8 mL/day/kg に減少する非線形の薬物動態を示すことから、標的介在性のクリアランスが示唆され、濃度時間曲線下面積 (AUC) は用量比例性を上回って増加した。レナリドミド及びデキサメタゾンを併用したエロツズマブの投与中止により、投与中止 3 カ月後までに、エロツズマブの濃度は母集団で予測される定常状態の最高血清中濃度の約 3% に低下する（半減期の 5 倍から推定して約 97% は体外に除去される）。

特別な集団

患者 375 例のデータを用いた母集団 PK 解析に基づき、エロツズマブのクリアランスは、体重増加に伴って上昇し、体重に基づく投与量を支持した。母集団 PK 解析の結果から、年齢（37～88 歳）、性別、人種、ベースラインの LDH、アルブミン、腎機能及び軽度の肝機能障害はエロツズマブのクリアランスに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

腎機能障害

重症度の異なる腎機能障害 (CrCl 値で分類) を有する多発性骨髄腫患者を対象とした非盲検試験で、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用したエロツズマブの薬物動態を評価した。正常腎機能 (CrCl 90 mL/min 超、8 例)、透析を必要としない重度の腎機能障害 (CrCl 30 mL/min 未満、9 例)、透析を必要とする末期腎疾患 (CrCl 30 mL/min 未満、9 例) を有する患者を対象に、エロツズマブの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価した。その結果、重度の腎機能障害（透析の有無を問わず）と腎機能正常患者でエロツズマブの薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった（4.2 項参照）。

肝機能障害

Empliciti は IgG1 モノクローナル抗体であり、主に異化作用によって除去される。したがって、肝機能障害が Empliciti のクリアランスを変える可能性は低い。軽度の肝機能障害患者を対象とした母集団 PK 解析により、Empliciti のクリアランスに対する肝機能障害の影響を評価した〔総ビリルビン値 (TB) ≤ 基準値上限 (ULN)、AST > ULN 又は TB < 1～1.5×ULN 及び AST 値は問わない、33 例〕。軽度肝機能障害患者と肝機能正常患者で、Empliciti のクリアランスに臨床的に重要な差は認められなかつた。肝機能障害が中程度 (TB > 1.5～3×ULN、AST 値は問わない) 及び重度 (TB > 3×ULN、AST 値は問わない) の患者については検討していない（4.2 項参照）。

5.3 非臨床安全性データ

エロツズマブはヒト SLAMF7 蛋白質のみを認識する。エロツズマブは非ヒト SLAMF7 蛋白質を認識しないため、動物実験の *in vivo* 安全性データは無意味である。このような理由から、動物におけるエロツズマブのがん原性データはなく、生殖発生毒性試験及び胚・胎児発生毒性試験も実施しなかつた。非臨床安全性情報は主に *in vitro* ヒト細胞／組織試験に限られ、安全性に関する所見は認められなかつた。

6 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

精製白糖

クエン酸ナトリウム

クエン酸水和物

ポリソルベート 80

6.2 配合禁忌

適合性試験を実施していない場合は、本剤を他の薬剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

未開封バイアル

3年間

溶解及び希釈後

溶解済み溶液は直ちにバイアルから輸液バッグへ移すこと。

溶解及び希釈した溶液の化学的及び物理的な使用時安定性は、遮光して 2~8°C で 24 時間まで立証されている。

微生物学的観点から溶液は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用するまでの保存期間及び保存条件に対する責任は使用者にあり、その保存期間及び保存条件は、通常遮光して 2~8°C で 24 時間以内である。溶解又は希釈した溶液は凍結させないこと。この溶液は 24 時間のうち、最大 8 時間までは 20~25°C、室内光下で保存してもよい。この 8 時間には投与時間も含まれる。

6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵庫に保存すること（2~8°C）。

凍結させないこと。

当初の包装で遮光して保管すること。

本剤の溶解後又は希釈後の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の性質及び内容物

灰色ブチル製ストッパーで閉塞し、ポリプロピレン製フリップオフボタン付きアルミ製クリンプシールで密封した Type I ガラス製バイアル（20 mL）で、エロツズマブ 300 mg 又は 400 mg を含有する。フリップオフシールボタンの色はアイボリーが 300 mg 含有、青が 400 mg 含有を表している。

包装単位：バイアル 1 本

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の注意

投与量の算出

患者の体重に基づいて投与量 (mg) を算出し、10 mg/kg 投与に必要なバイアル数を算出する。患者への総投与量を得るには Empliciti のバイアルが 2 本以上必要となることがある。

- エロツズマブの総投与量 (mg) = 患者体重 (kg) × 10

投与の準備

表 7 に示すとおり、適切なサイズのシリンジ及び 18 ゲージ以下の注射針を用いて各バイアルの Empliciti を無菌的に溶解する。注射用水注入中に、軽度の背圧が生じることがあるが、正常とみなされる。

表 7 : 溶解の手引き

含量	溶解に必要な注射用水の液量	バイアル中の溶解済み Empliciti の最終液量 (凍結乾燥塊により置換された液量を含む)	溶解後濃度
300 mg バイアル	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
400 mg バイアル	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

- 凍結乾燥塊を溶解する際は、バイアルを直立に保ち、バイアルを回転させて溶液を攪拌する。次に、バイアルの上部又はストッパーに付着する粉末を溶解させるためにバイアルを数回転倒させる。激しい攪拌は避ける。振とうしてはならない。凍結乾燥粉末は、10 分未満で溶解する。
- 残りの固形物が完全に溶解したら、溶解済み溶液を 5~10 分間静置する。溶解後は、無色~淡黄色の澄明~乳白光を呈する溶液になる。Empliciti は、投与前に微粒子及び変色を目視点検すること。微粒子又は変色が認められる場合、その溶液は廃棄する。
- 溶解が完了したら、算出した投与量に必要な量を各バイアルから (400 mg バイアルからは最大 16 mL、300 mg バイアルからは最大 12 mL) 採取する。ポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製の輸液バック中で 0.9% (9 mg/mL) 塩化ナトリウム注射液又は 5% ブドウ糖注射液を 230 mL 使用して希釈する。0.9% (9 mg/mL) 塩化ナトリウム注射液又は 5% ブドウ糖注射液の液量は、いずれの Empliciti 用量でも 5 mL/kg 患者体重を超えないように調整する。

投与

Empliciti は、輸液セットを使用し、輸液ポンプを用いて無菌で発熱性物質を含まない蛋白質結合性の低いフィルター（孔径 0.2~1.2 μm）を通して投与する。

Empliciti は以下の資材と適合する。

- PVC 製及びポリオレフィン製容器
- PVC 製輸液セット
- ポリエーテルスルホン及びナイロン製インラインフィルター（孔径 0.2~1.2 μm）

Empliciti は、0.5 mL/min の投与速度で開始する。忍容性が良好な場合、表 2 に示すとおり、投与速度を段階的に上げてよい [4.2 項（投与方法）参照]。最高投与速度は 5 mL/min を超えてはならない。

Empliciti 溶液は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用するまでの保存期間及び保存条件に対する責任は使用者にあり、その保存期間及び保存条件は、通常遮光して 2~8°C で 24 時間以内である。溶解又は希釀した溶液は凍結させないこと。この溶液は 24 時間のうち最大 8 時間までは 20 ~25°C、室内光下で保存してもよい。この 8 時間には投与時間も含まれる。

廃棄

Empliciti 溶液の未使用分は再使用のために保存しないこと。未使用薬剤又は廃棄物はすべて各国の要件に従って処分すること。

7 販売承認取得者

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

United Kingdom

8 販売承認番号

EU/1/16/1088/001-002

9 初回承認／更新年月日

10 本文改訂年月日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で入手可能である。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

 This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Empliciti 300 mg powder for concentrate for solution for infusion.
Empliciti 400 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Empliciti 300 mg powder for concentrate for solution for infusion
Each vial contains 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg powder for concentrate for solution for infusion
Each vial contains 400 mg elotuzumab.

After reconstitution, each mL of concentrate contains 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab is produced in NS0 cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).

The powder is white to off white whole or fragmented cake.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Empliciti is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy (see sections 4.2 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Elotuzumab therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of multiple myeloma.

Premedication for prevention of infusion reaction

Patients must be administered with the following premedications 45-90 minutes prior to Empliciti infusion (see section 4.4):

Dexamethasone 8 mg intravenous

H1 blocker: diphenhydramine (25-50 mg orally or intravenous) or equivalent H1 blocker.

H2 blocker: ranitidine (50 mg intravenous or 150 mg orally) or equivalent H2 blocker.

Paracetamol (650-1000 mg orally).

Management of infusion reaction

If a \geq Grade 2 infusion reaction occurs during Empliciti administration, the infusion must be interrupted. Upon resolution to \leq Grade 1, Empliciti should be restarted at 0.5 mL/min and may be gradually increased at a rate of 0.5 mL/min every 30 minutes as tolerated to the rate at which the infusion reaction occurred. If there is no recurrence of the infusion reaction, the escalation can be resumed (see Table 2).

In patients who experience an infusion reaction, vital signs should be monitored every 30 minutes for 2 hours after the end of the Empliciti infusion. If the infusion reaction recurs, the Empliciti infusion must be stopped and not restarted on that day (see section 4.4). Very severe infusion reactions (\geq Grade 3) may require permanent discontinuation of Empliciti therapy and emergency treatment.

Posology for administration with lenalidomide and dexamethasone

The dosing schedule is presented in Table 1.

Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity.

The recommended dose of Empliciti is 10 mg/kg administered intravenously every week (28-day cycle), on days 1, 8, 15, and 22 for the first two cycles and every 2 weeks thereafter on days 1 and 15.

The recommended dose of lenalidomide is 25 mg orally once daily on days 1-21 of repeated 28-day cycles, and at least 2 hours after Empliciti infusion when administered on the same day.

The administration of dexamethasone is as follows:

- On days that Empliciti is administered, dexamethasone should be given as 28 mg orally once daily between 3 and 24 hours before Empliciti plus 8 mg intravenously between 45 and 90 minutes before Empliciti on days 1, 8, 15, and 22 of repeated 28-day cycles.
- On days that Empliciti is not administered but a dose of dexamethasone is scheduled (Days 8 and 22 of cycle 3 and all subsequent cycles), dexamethasone should be given 40 mg orally.

Table 1: Recommended dosing schedule of Empliciti in combination with lenalidomide and dexamethasone

Cycle	28-Day Cycles 1 & 2				28-Day Cycles 3+			
Day of Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedication	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg) Intravenous	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomide (25 mg) Oral	Days 1-21				Days 1-21			
Dexamethasone (mg) Oral	28	28	28	28	28	40	28	40
Day of Cycle	1	8	15	22	1	8	15	22

For additional information concerning lenalidomide and dexamethasone, see the corresponding Summary of Product Characteristics.

See Method of administration below for instruction on infusion rates.

Dose delay, interruption, or discontinuation

If the dose of one medicine in the regimen is delayed, interrupted, or discontinued, the treatment with the other medicinal products may continue as scheduled. However, if oral or intravenous

dexamethasone is delayed or discontinued, the administration of Empliciti should be based on clinical judgment (e.g. risk of hypersensitivity) (see section 4.4).

Special populations

Paediatric population

There is no relevant use of Empliciti in the paediatric population for the indication of multiple myeloma.

Elderly

No dose adjustment is required for elotuzumab in patients over 65 years of age (see section 5.2). Data on the efficacy and safety of elotuzumab in patients \geq 85 years of age are very limited.

Renal impairment

No dose adjustment of Empliciti is required for patients with mild ($\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ mL/min}$), moderate ($\text{CrCl} = 30 - 59 \text{ mL/min}$), severe ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) renal impairment or end stage renal disease requiring dialysis (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment for Empliciti is required for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin [TB] \leq the upper limit of normal [ULN] and $\text{AST} > \text{ULN}$ or $\text{TB} < 1$ to $1.5 \times \text{ULN}$ and any AST). Empliciti has not been studied in patients with moderate ($\text{TB} > 1.5$ to $3 \times \text{ULN}$ and any AST) or severe ($\text{TB} > 3 \times \text{ULN}$ and any AST) hepatic impairment (see section 5.2).

Method of administration

Empliciti is for intravenous use only.

The administration of the reconstituted and diluted solution must be initiated at an infusion rate of 0.5 mL/min. If the infusion is well tolerated the infusion rate may be increased in a stepwise fashion as described in Table 2. The maximum infusion rate should not exceed 5 mL/min.

Table 2: Infusion rate for Empliciti

Cycle 1, Dose 1		Cycle 1, Dose 2		Cycle 1, Dose 3 and 4 and all subsequent Cycles
Time interval	Rate	Time interval	Rate	Rate
0 - 30 min	0.5 mL/min	0 - 30 min	3 mL/min	
30 - 60 min	1 mL/min	\geq 30 min	4 mL/min*	5 mL/min*
\geq 60 min	2 mL/min*	-	-	

* Continue this rate until infusion is completed, approximately 1 hour based on patient weight.

For instructions on reconstitution and dilution of Empliciti before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

The Summary of Product Characteristics for all medicinal products used in combination with Empliciti must be consulted before starting therapy.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infusion reaction

Infusion reactions have been reported in patients receiving elotuzumab (see section 4.8).

Premedication consisting of dexamethasone, H1 blocker, H2 blocker, and paracetamol must be administered prior to Empliciti infusion (see section 4.2 Premedication). The rate of infusion reactions was much higher in patients who were not premedicated.

If any of the symptoms of infusion reaction reach Grade ≥ 2 , Empliciti infusion must be interrupted and appropriate medical and supportive measures instituted. Vital signs should be monitored every 30 minutes for 2 hours after the end of the Empliciti infusion. Once the reaction has resolved (symptoms \leq Grade 1), Empliciti can be restarted at the initial infusion rate of 0.5 mL/min. If symptoms do not recur, the infusion rate may be gradually escalated every 30 minutes to a maximum of 5 mL/min (see section 4.2 Method of administration).

Very severe infusion reactions may require permanent discontinuation of Empliciti therapy and emergency treatment. Patients with mild or moderate infusion reactions may receive Empliciti with a reduced infusion rate and close monitoring (see section 4.2 Method of administration).

Conditions for use of medicinal products used with Empliciti

Empliciti is used in combination with other medicinal products; therefore, the conditions for use applicable to those medicinal products also apply to the combination therapy. The Summary of Product Characteristics for all medicinal products used in combination with Empliciti must be consulted before starting therapy.

Infections

In clinical trials of patients with multiple myeloma, the incidence of all infections, including pneumonia, were higher in patients treated with Empliciti (see section 4.8). Patients should be monitored and infections should be managed with standard treatment.

Second primary malignancies (SPMs)

In a clinical trial of patients with multiple myeloma that compared Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone treatment to lenalidomide and dexamethasone treatment (Study 1), the incidence of SPMs, and specifically of solid tumours and non-melanoma skin cancer, was higher in patient treated with Empliciti (see section 4.8). SPMs are known to be associated with lenalidomide exposure, which was extended in patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone. The rate of haematologic malignancies was the same between the two treatment arms. Patients should be monitored for the development of SPMs.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interaction studies have not been conducted. Empliciti, as a humanised monoclonal antibody, is not expected to be metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes or other drug metabolising enzymes, inhibition or induction of these enzymes by co-administered medicinal products is not anticipated to affect the pharmacokinetics of Empliciti.

Empliciti may be detected in the serum protein electrophoresis (SPEP) and serum immunofixation assays of myeloma patients and could interfere with correct response classification. The presence of elotuzumab in patient's serum may cause a small peak in the early gamma region on SPEP that is IgG κ on serum immunofixation. This interference can impact the determination of complete response and possibly relapse from complete response in patients with IgG kappa myeloma protein.

In case of detection of additional peaks on serum immunofixation, the possibility of a biclonal gammopathy should be excluded.

The Summary of Product Characteristics for all medicinal products used in combination with Empliciti must be consulted before starting therapy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Woman of childbearing potential/Contraception in the males and females

Empliciti should not be used in women of childbearing potential, unless the clinical condition of the woman requires treatment with elotuzumab. Women of childbearing potential should use effective contraception.

Male patients must use effective contraception measures during and for 180 days following treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and not using effective contraception.

Pregnancy

There is no human experience with elotuzumab during pregnancy. Elotuzumab will be given in combination with lenalidomide, which is contraindicated during pregnancy. No animal data are present regarding the effect on reproductive toxicity because of the lack of an adequate animal model. Empliciti should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with elotuzumab.

The Summary of Product Characteristics for all medicinal products used in combination with Empliciti must be consulted before starting therapy. When Empliciti is used with lenalidomide there is a risk of foetal harm, including severe life-threatening human birth defects associated with these agents and the need to follow requirements regarding pregnancy avoidance, including testing and contraception. Lenalidomide is present in the blood and sperm of patients receiving the medicine. Refer to the Summary of Product Characteristics for requirements regarding contraception due to presence and transmission in sperm and for additional detail. Patients receiving Empliciti in combination with lenalidomide should adhere to the pregnancy prevention programme of lenalidomide.

Breast-feeding

Elotuzumab is not expected to be excreted into human milk. Elotuzumab will be given in combination with lenalidomide and breast-feeding should be stopped because of the use of lenalidomide.

Fertility

Studies to evaluate the effect of elotuzumab on fertility have not been performed. Thus, the effect of elotuzumab on male and female fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

On the basis of reported adverse reactions, Empliciti is not expected to influence the ability to drive or use machines. Patients experiencing infusion reactions should be advised not to drive and use machines until symptoms abate.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The safety data of elotuzumab have been assessed from a total of 554 patients with multiple myeloma treated with elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone (451 patients) or bortezomib and dexamethasone (103 patients) pooled across 6 clinical trials. The majority of adverse reactions were mild to moderate (Grade 1 or 2).

The most serious adverse reaction that may occur during elotuzumab treatment is pneumonia.

The most common adverse reactions (occurring in > 10% of patients) with elotuzumab treatment were infusion related reactions, diarrhoea, herpes zoster, nasopharyngitis, cough, pneumonia, upper respiratory tract infection, lymphopenia and weight decreased.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in 554 patients with multiple myeloma who were treated with elotuzumab in 6 clinical trials are presented in Table 3.

These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); and not known (cannot be estimated from available data).

Table 3: Adverse reactions in patients with multiple myeloma treated with Empliciti

System Organ Class	Adverse reactions	Frequency overall	Grade 3/4 frequency
<i>Infections and infestations</i>	Herpes zoster ^a	Very common	Common
	Nasopharyngitis	Very common	None reported
	Pneumonia ^b	Very common	Very common
	Upper respiratory tract infection	Very common	Common
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Lymphopenia ^c	Very common	Very common
<i>Immune system disorders</i>	Anaphylactic reaction	Uncommon	Uncommon
	Hypersensitivity	Common	Uncommon
<i>Psychiatric disorders</i>	Mood altered	Common	None reported
<i>Nervous system disorders</i>	Headache	Very common	Uncommon
	Hypoesthesia	Common	Uncommon
<i>Vascular disorders</i>	Deep vein thrombosis	Common	Common
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Cough ^d	Very common	Uncommon
	Oropharyngeal pain	Common	None reported
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Diarrhoea	Very common	Common
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Night sweats	Common	None reported
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Chest pain	Common	Common
	Fatigue	Very common	Common
	Pyrexia	Very common	Common
<i>Investigations</i>	Weight decreased	Very common	Uncommon
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	Infusion related reaction	Common	Common

^a The term herpes zoster is a grouping of the following terms: herpes zoster, oral herpes, and herpes virus infection.

^b The term pneumonia is a grouping of the following terms: pneumonia, atypical pneumonia, bronchopneumonia, lobar pneumonia, bacterial pneumonia, fungal pneumonia, pneumonia influenza, and pneumococcal pneumonia.

^c The term lymphopenia includes the following terms: lymphopenia and lymphocyte count decreased.

^d The term cough includes the following terms: cough, productive cough, and upper airway cough syndrome.

Exposure-adjusted rates for adverse reactions (all Grades and Grade 3/4) in Study 1, a clinical trial in patients with multiple myeloma comparing Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone treatment (N = 318) to lenalidomide and dexamethasone treatment (N = 317), is shown in Table 4.

Table 4: Exposure-adjusted rates for adverse reactions for Empliciti-treated patients versus lenalidomide and dexamethasone-treated patients [includes multiple occurrences of all treated patients]

Adverse reaction	Empliciti + Lenalidomide and Dexamethasone N = 318					Lenalidomide and Dexamethasone N = 317			
	All grades		Grade 3/4			All grades		Grade 3/4	
	Event count	Rate (incidence rate/100 patient years)	Event count	Rate (incidence rate/100 patient years)	Event count	Rate (incidence rate/100 patient years)	Event count	Rate (incidence rate/100 patient years)	Event count
Diarrhoea	303	59.2	19	3.7	206	49.3	13	3.1	
Pyrexia	220	43.0	8	1.6	116	27.7	10	2.4	
Fatigue	205	40.0	33	6.4	145	34.7	26	6.2	
Cough ^a	170	33.2	1	0.2	85	20.3	-	-	
Nasopharyngitis	151	29.5	-	-	116	27.7	-	-	
Upper respiratory tract infection	129	25.2	2	0.4	95	22.7	4	1.0	
Lymphopenia ^b	90	17.6	65	12.7	57	13.6	31	7.4	
Headache	88	17.2	1	0.2	40	9.6	1	0.2	
Pneumonia ^c	80	15.6	54	10.5	54	12.9	34	8.1	
Herpes zoster ^d	51	10.0	5	1.0	24	5.7	3	0.7	
Oropharyngeal pain	45	8.8	-	-	17	4.1	-	-	
Weight decreased	44	8.6	4	0.8	20	4.8	-	-	
Night sweats	31	6.1	-	-	12	2.9	-	-	
Chest pain	29	5.7	2	0.4	12	2.9	1	0.2	
Deep vein thrombosis	26	5.1	18	3.5	12	2.9	7	1.7	
Hypoesthesia	25	4.9	1	0.2	12	2.9	-	-	
Mood altered	23	4.5	-	-	8	1.9	-	-	
Hypersensitivity	10	2.0	-	-	4	1.0	1	0.2	

^a The term cough includes the following terms: cough, productive cough, and upper airway cough syndrome.

^b The term lymphopenia includes the following terms: lymphopenia and lymphocyte count decreased.

^c The term pneumonia is a grouping of the following terms: pneumonia, atypical pneumonia, bronchopneumonia, lobar pneumonia, bacterial pneumonia, fungal pneumonia, pneumonia influenza, and pneumococcal pneumonia.

^d The term herpes zoster is a grouping of the following terms: herpes zoster, oral herpes, and herpes virus infection.

Description of selected adverse reactions

Infusion reactions

In a clinical trial of patients with multiple myeloma (Study 1), infusion reactions were reported in approximately 10% of premedicated patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and

dexamethasone (N = 318) (see section 4.4). The rate of mild to moderate infusion reactions was > 50% in patients who were not premedicated. All reports of infusion reaction were ≤ Grade 3. Grade 3 infusion reactions occurred in 1% of patients. The most common symptoms of an infusion reaction included fever, chills, and hypertension. Five percent (5%) of patients required interruption of the administration of Empliciti for a median of 25 minutes due to infusion reaction, and 1% of patients discontinued due to infusion reactions. Of the patients who experienced an infusion reaction, 70% (23/33) had the reaction during the first dose.

Infections

The incidence of infections, including pneumonia, was higher with Empliciti treatment than with control (see section 4.4). In a clinical trial of patients with multiple myeloma (Study 1), infections were reported in 81.4% of patients in the Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone arm (N = 318) and 74.4% in lenalidomide and dexamethasone arm (N = 317). Grade 3-4 infections were noted in 28% and 24.3% of Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone and lenalidomide and dexamethasone treated patients, respectively. Fatal infections were infrequent and were reported in 2.5% of Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone and 2.2% of lenalidomide and dexamethasone treated patients. The incidence of pneumonia was higher in the Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone arm compared to lenalidomide and dexamethasone arm reported at 15.1% vs. 11.7% with a fatal outcome at 0.6% vs. 0%, respectively.

Second Primary Malignancies

The incidence of SPMs was higher with Empliciti treatment than with control (see section 4.4). In a clinical trial of patients with multiple myeloma (Study 1), invasive SPMs have been observed in 6.9% of patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone (N = 318) and 4.1% of patients treated with lenalidomide and dexamethasone (N = 317). Second Primary Malignancies are known to be associated with lenalidomide exposure which was extended in patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone. The rate of haematologic malignancies were the same between the two treatment arms (1.6%). Solid tumours were reported in 2.5% and 1.9% of Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone and lenalidomide and dexamethasone treated patients, respectively. Non-melanoma skin cancer was reported in 3.1% and 1.6% of patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone and lenalidomide and dexamethasone, respectively.

Deep vein thrombosis

In a clinical trial of patients with multiple myeloma (Study 1), deep vein thromboses were reported in 7.2% of patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone (N = 318) and 3.8% of patients treated with lenalidomide and dexamethasone (N = 317). Among, patients treated with aspirin, deep vein thromboses were reported in 4.1% of patients treated with Empliciti combined with lenalidomide and dexamethasone (E-Ld) and 1.4% of patients treated with lenalidomide and dexamethasone (Ld). The rates of deep vein thromboses observed between treatment arms were similar for patients given prophylaxis with low molecular weight heparin (2.2% in both treatment arms), and for patients given vitamin K antagonists the rates were 0% for patients treated with E-Ld and 6.7% for patients treated with Ld.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity to Empliciti. Of 390 patients across four clinical studies who were treated with Empliciti and evaluable for the presence of anti-product antibodies, 72 patients (18.5%) tested positive for treatment-emergent anti-product antibodies by an electrochemiluminescent (ECL) assay. Neutralizing antibodies were detected in 19 of 299 patients in Study 1. In the majority of patients, immunogenicity occurred early in treatment and was transient resolving by 2 to 4 months. There was no clear causal evidence of altered pharmacokinetic, efficacy, or toxicity profiles with anti-product antibody development based on the population pharmacokinetic and exposure-response analyses.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

One patient was reported to be overdosed with 23.3 mg/kg of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone. The patient had no symptoms, did not require any treatment for the overdose, and was able to continue on elotuzumab therapy.

In clinical studies, approximately 78 patients were evaluated with elotuzumab at 20 mg/kg without apparent toxic effects.

In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies. ATC code: [not yet assigned](#).

Mechanism of action

Elotuzumab is an immunostimulatory humanised, IgG1 monoclonal antibody that specifically targets the SLAMF7 (signalling lymphocyte activation molecule family member 7) protein. SLAMF7 is highly expressed on multiple myeloma cells independent of cytogenetic abnormalities. SLAMF7 is also expressed on natural killer cells, normal plasma cells, and other immune cells including some T cell subsets, monocytes, B cells, and pDCs (plasmacytoid dendritic cells), but is not detected on normal solid tissues or haematopoietic stem cells.

Elotuzumab directly activates natural killer cells through both the SLAMF7 pathway and Fc receptors enhancing anti-myeloma activity *in vitro*. Elotuzumab also targets SLAMF7 on myeloma cells and facilitates the interaction with natural killer cells to mediate the killing of myeloma cells through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). In nonclinical models, elotuzumab has demonstrated synergistic activity when combined with lenalidomide or bortezomib.

Clinical efficacy and safety

Two randomised, open-label studies were conducted to evaluate the efficacy and safety of Empliciti (elotuzumab) in adult patients with multiple myeloma who have received one or more prior therapies. Study 1 provided the pivotal data for the indication for Empliciti in combination with lenalidomide and dexamethasone.

Study 1

A randomised, open-label study was conducted to evaluate the efficacy and safety of Empliciti in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma who have received one to three prior therapies. All patients had documented progression following their most recent therapy. Patients who were refractory to lenalidomide were excluded and 6% of patients had prior lenalidomide treatment. Patients had to recover after transplant for a minimum of 12 weeks from autologous stem cell transplant (SCT), and 16 weeks from allogeneic SCT. Patients with cardiac amyloidosis or plasma cell leukemia were excluded from this study.

Eligible patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either Empliciti in combination with lenalidomide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone. Treatment was administered in 4-week cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Elotuzumab 10 mg/kg was administered intravenously each week for the first 2 cycles and every 2 weeks thereafter. Prior to

Empliciti infusion, dexamethasone was administered as a divided dose: an oral dose of 28 mg and an intravenous dose of 8 mg. In the control group and on weeks without Empliciti, dexamethasone 40 mg was administered as a single oral dose weekly. Lenalidomide 25 mg was taken orally once daily for the first 3 weeks of each cycle. Assessment of tumour response was conducted every 4 weeks.

A total of 646 patients were randomised to receive treatment: 321 to Empliciti in combination with lenalidomide and dexamethasone and 325 to lenalidomide and dexamethasone.

Demographics and baseline characteristics were well balanced between treatment arms. The median age was 66 years (range 37 to 91); 57% of patients were older than 65 years; 60% of patients were male; Whites comprised 84% of the study population, Asians 10%, and blacks 4%. The International Staging System (ISS) Stage was I in 43%, II in 32% and III in 21% of patients. The high risk cytogenetic categories of del17p and t(4;14) were present in 32% and 9% of patients, respectively. The median number of prior therapies was 2. Thirty-five percent (35%) of patients were refractory (progression during or within 60 days of last therapy) and 65% were relapsed (progression after 60 days of last therapy). Prior therapies included: stem cell transplant (55%), bortezomib (70%) melphalan (65%), thalidomide (48%), and lenalidomide (6%).

The primary endpoints of this study, progression-free survival (PFS), as assessed by hazard ratio, and overall response rate (ORR) were determined based on assessments made by a blinded Independent Review Committee. Efficacy results are presented in Table 5 and Figure 1. The median number of treatment cycles was 19 for the Empliciti arm and 14 for the comparator arm.

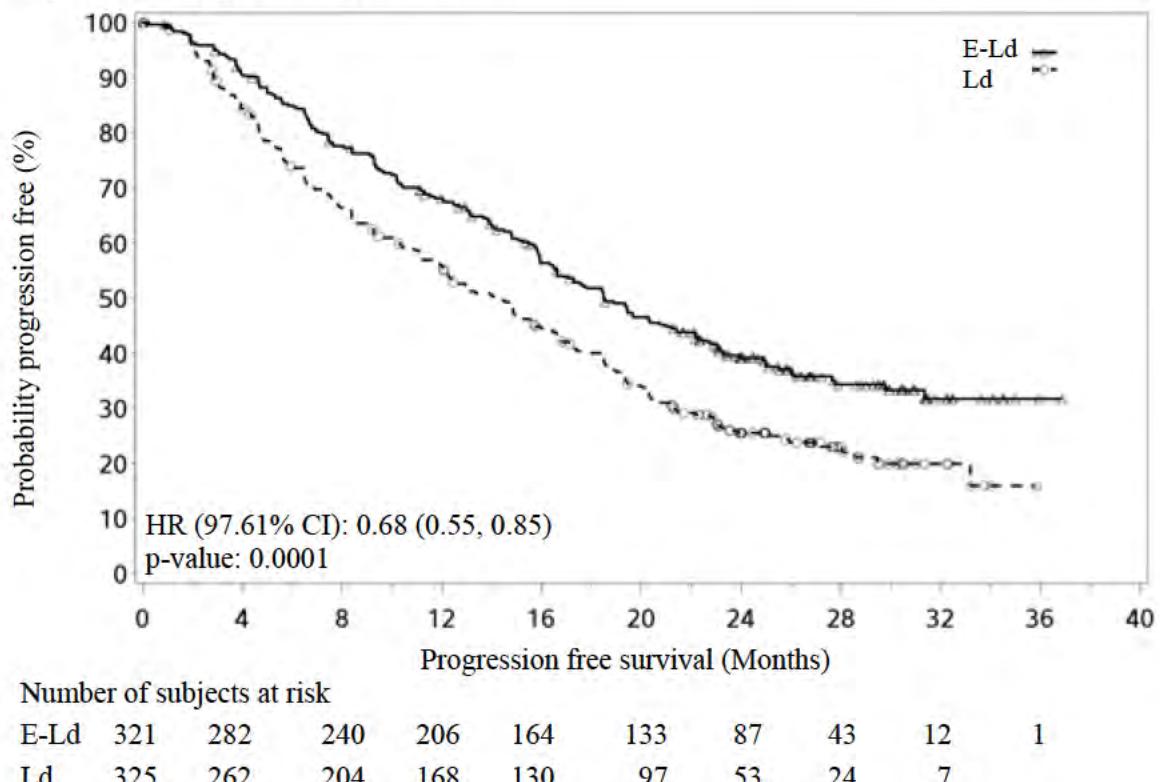
Table 5: Efficacy results for Study 1

	Empliciti + Lenalidomide/ Dexamethasone N = 321	Lenalidomide/ Dexamethasone N = 325
PFS (ITT)		
Hazard Ratio [97.61% CI]	0.68 [0.55, 0.85]	
Stratified log-rank test p-value ^a	0.0001	
1-Year PFS rate (%) [95% CI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2-Year PFS rate (%) [95% CI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3-Year PFS rate ^b (%) [95% CI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Median PFS in months [95% CI]	18.5 [16.5, 21.4]	14.3 [12.0, 16.0]
Response		
Overall Response (ORR) ^c n (%) [95% CI]	252 (78.5) [73.6, 82.9]	213 (65.5) [60.1, 70.7]
p-value ^d	0.0002	
Complete Response (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4.4) ^f	24 (7.4)
Very Good Partial Response (VGPR) n (%)	91 (28.3)	67 (20.6)
Partial Response (RR/PR) n (%)	147 (45.8)	122 (37.5)
Combined Responses (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32.7)	91 (28.0)
Overall Survival^g		
Hazard Ratio [95% CI]	0.77 [0.61, 0.97]	
Stratified log-rank test p-value	0.0257 ^h	
Median OS in months [95% CI]	43.7 [40.34, NE]	39.6 [33.25,NE]

^a p-value based on the log-rank test stratified by B2 microglobulins (<3.5 mg/L versus ≥ 3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 versus 2 or 3), and prior immunomodulatory therapy (no versus prior thalidomide only versus other).

- b A pre-specified analysis for 3-year PFS rate was performed based on a minimum follow-up time of 33 months.
- c European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) criteria.
- d p-value based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified by B2 microglobulins (<3.5 mg/L versus ≥ 3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 versus 2 or 3), and prior immunomodulatory therapy (no versus prior thalidomide only versus other).
- e Complete response (CR) + stringent complete response (sCR).
- f Complete response rates in Empliciti group may be underestimated due to interference of elotuzumab monoclonal antibody with immunofixation assay and serum protein electrophoresis assay.
- g A pre-specified interim analysis for OS was performed based on a minimum follow-up time of 35.4 months.
- h The interim OS analysis did not meet the protocol-specified early stopping boundary for OS ($p \leq 0.014$).

Figure 1: Progression free survival



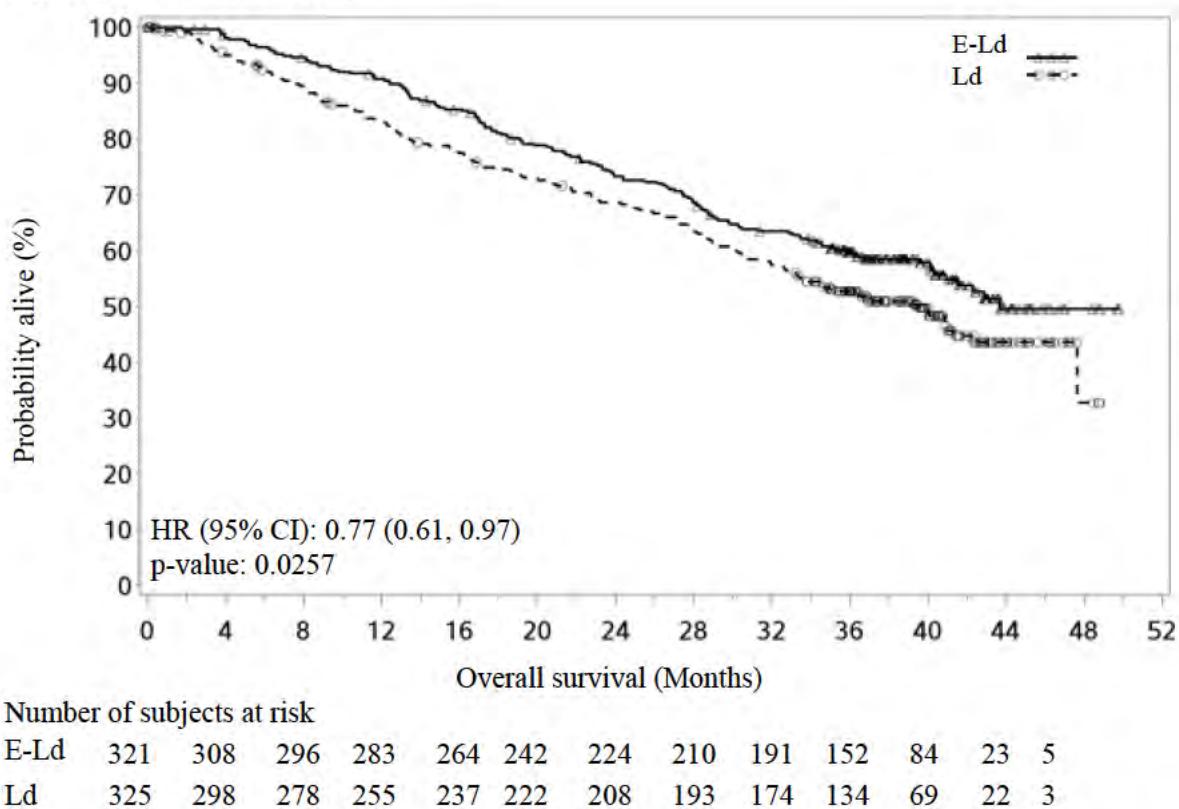
Improvements observed in PFS were consistent across subsets regardless of age (< 65 versus ≥ 65), risk status, presence or absence of cytogenetic categories del17p or t(4;14), ISS stage, number of prior therapies, prior immunomodulatory exposure, prior bortezomib exposure, relapsed or refractory status or renal function as shown in Table 6.

Table 6: Efficacy results for subsets

Subset description	E-Ld N = 321	Ld N = 325	HR [95% CI]
	Median PFS (months) [95% CI]	Median PFS (months) [95% CI]	
Age			
< 65 years	19.4 [15.9, 23.1]	15.7 [11.2, 18.5]	0.74 [0.55, 1.00]
≥ 65 years	18.5 [15.7, 22.2]	12.9 [10.9, 14.9]	0.64 [0.50, 0.82]
Risk factors			
High risk	14.8 [9.1, 19.6]	7.2 [5.6, 11.2]	0.63 [0.41, 0.95]
Standard risk	19.4 [16.5, 22.7]	16.4 [13.9, 18.5]	0.75 [0.59, 0.94]
Cytogenetic category			
Presence of del17p	19.6 [15.8, NE]	14.9 [10.6, 17.5]	0.65 [0.45, 0.93]
Absence of del17p	18.5 [15.8, 22.1]	13.9 [11.1, 16.4]	0.68 [0.54, 0.86]
Presence of t(4;14)	15.8 [8.4, 18.4]	5.5 [3.1, 10.3]	0.55 [0.32, 0.98]
Absence of t(4;14)	19.6 [17.0, 23.0]	14.9 [12.4, 17.1]	0.68 [0.55, 0.84]
ISS Stage			
I	22.2 [17.8, 31.3]	16.4 [14.5, 18.6]	0.61 [0.45, 0.83]
II	15.9 [9.5, 23.1]	12.9 [11.1, 18.5]	0.83 [0.60, 1.16]
III	14.0 [9.3, 17.3]	7.4 [5.6, 11.7]	0.70 [0.48, 1.04]
Prior therapies			
Lines of prior therapy = 1	18.5 [15.8, 20.7]	14.5 [10.9, 17.5]	0.71 [0.54, 0.94]
Lines of prior therapy = 2 or 3	18.5 [15.9, 23.9]	14.0 [11.1, 15.7]	0.65 [0.50, 0.85]
Prior thalidomide exposure	18.4 [14.1, 23.1]	12.3 [9.3, 14.9]	0.61 [0.46, 0.80]
No prior immunomodulatory exposure	18.9 [15.8, 22.2]	17.5 [13.0, 20.0]	0.78 [0.59, 1.04]
Prior bortezomib exposure	17.8 [15.8, 20.3]	12.3 [10.2, 14.9]	0.67 [0.53, 0.84]
No prior bortezomib exposure	21.4 [16.6, NE]	17.5 [13.1, 21.3]	0.70 [0.48, 1.00]
Response to therapy			
Relapsed	19.4 [16.6, 22.2]	16.6 [13.0, 18.9]	0.75 [0.59, 0.96]
Refractory	16.6 [14.5, 23.3]	10.4 [6.6, 13.3]	0.55 [0.40, 0.76]
Renal function			
Baseline CrCl < 60 mL/min	18.5 [14.8, 23.3]	11.7 [7.5, 17.4]	0.56 [0.39, 0.80]
Baseline CrCl ≥ 60 mL/min	18.5 [15.9, 22.2]	14.9 [12.1, 16.7]	0.72 [0.57, 0.90]

The 1-, 2- and 3-year rates of overall survival for Empliciti in combination with lenalidomide and dexamethasone treatment were 91%, 73%, and 60% respectively, compared with 83%, 69%, and 53% respectively, for lenalidomide and dexamethasone treatment (See Figure 2).

Figure 2: Overall survival



Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies in all subsets of the paediatric population in treatment of multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of elotuzumab was studied in patients with multiple myeloma.

Absorption

Elotuzumab is dosed via intravenous route and therefore is immediately and completely bioavailable.

Distribution

Mean volume of distribution of elotuzumab ranged from 36 mL/kg to 70 mL/kg (2.3-4.6 L for a typical patient) and was independent from the dose in a dose range of 0.5 mg/kg to 20 mg/kg.

Biotransformation

The metabolic pathway of elotuzumab has not been characterized. As an IgG monoclonal antibody, elotuzumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways.

Elimination

Following a single dose of 10 mg/kg, the elotuzumab clearance was 13.2 mL/day/kg. Elotuzumab exhibits nonlinear pharmacokinetics with clearance of elotuzumab decreasing from 17.5 to 5.8 mL/day/kg with an increase in dose from 0.5 to 20 mg/kg, suggesting target-mediated clearance, resulting in greater than proportional increases in Area under the Concentration time curve (AUC). Upon discontinuation of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone, concentrations of elotuzumab will decrease to approximately 3% (approximately 97% washout as estimated by 5 half-lives) of the population predicted steady-state maximal serum concentration by 3 months.

Special populations

Based on a population PK analysis using data from 375 patients, the clearance of elotuzumab increased with increasing body weight supporting a weight-based dose. The population PK analysis suggested that the following factors had no clinically important effect on the clearance of elotuzumab: age (37 to 88 years), gender, race, baseline LDH, albumin, renal impairment, and mild hepatic impairment.

Renal impairment

An open-label study evaluated the pharmacokinetics of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma with varying degrees of renal impairment (classified using the CrCl values). The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of elotuzumab was evaluated in patients with normal renal function ($\text{CrCl} > 90 \text{ mL/min}$; N = 8), severe renal impairment not requiring dialysis ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$; N = 9), or end-stage renal disease requiring dialysis ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$; N = 9). No clinically important differences in the pharmacokinetics of elotuzumab were found between patients with severe renal impairment (with and without dialysis) and patients with normal renal function (see section 4.2).

Hepatic impairment

Empliciti is an IgG1 monoclonal antibody, which is principally cleared by catabolism. Thus, hepatic functional impairment is not likely to alter its clearance. The effect of hepatic impairment on the clearance of Empliciti was evaluated by population PK analyses in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin [TB] \leq the upper limit of normal [ULN] and AST $>$ ULN or $\text{TB} < 1$ to $1.5 \times \text{ULN}$ and any AST; N = 33). No clinically important differences in the clearance of Empliciti were found between patients with mild hepatic impairment and patients with normal hepatic function. Elotuzumab has not been studied in patients with moderate ($\text{TB} > 1.5$ to $3 \times \text{ULN}$ and any AST) or severe hepatic impairment ($\text{TB} > 3 \times \text{ULN}$ and any AST) (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Elotuzumab only recognizes human SLAMF7 protein. Because elotuzumab does not recognize non-human forms of SLAMF7 protein, *in vivo* safety data from animal studies are irrelevant. In the same line, no carcinogenicity data are available for elotuzumab in animals, nor were fertility and embryo-foetal toxicity studies performed. Non-clinical safety information primarily consists of limited *in vitro* human cell/tissue studies where no safety findings were identified.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years.

After reconstitution and dilution

The reconstituted solution should be transferred from the vial into the infusion bag immediately.

Chemical and physical in use stability of the reconstituted and diluted solution has been demonstrated for 24 hours at 2°C - 8°C and protected from light.

From a microbiological point of view, the solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C - 8°C protected from light. Do not freeze the reconstituted or diluted solution. The solution for infusion may be stored for a maximum of 8 hours of the total 24 hours at 20°C – 25°C and room light. This 8-hour period should be inclusive of the product administration period.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution or dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

20 ml Type I glass vial, closed with a grey butyl stopper and sealed with aluminium crimp seal with a polypropylene flip off button, containing either 300 mg or 400 mg elotuzumab. The flip-off seal button colour is ivory for the 300 mg presentation and blue for the 400 mg presentation.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Calculating the dose

Calculate the dose (mg) and determine the number of vials needed for the 10 mg/kg dose based on patient weight. More than one vial of Empliciti may be needed to give the total dose for the patient.

- The total elotuzumab dose in mg = the patient's weight in kg x 10.

Preparing the infusion

Aseptically reconstitute each Empliciti vial with a syringe of adequate size and an 18 gauge or smaller needle as shown in Table 7. A slight back pressure may be experienced during administration of the water for injections, which is considered normal.

Table 7: Reconstitution instructions

Strength	Amount of water for injections, required for reconstitution	Final volume of reconstituted Empliciti in the vial (including volume displaced by the solid cake)	Post-reconstitution concentration
300 mg vial	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
400 mg vial	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

- Hold the vial upright and swirl the solution by rotating the vial to dissolve the lyophilised cake. Then invert the vial a few times in order to dissolve any powder that may be present on top of the vial or the stopper. Avoid vigorous agitation, DO NOT SHAKE. The lyophilised powder should dissolve in less than 10 minutes.
- After the remaining solids are completely dissolved, allow the reconstituted solution to stand for 5 to 10 minutes. The reconstituted solution is colourless to slightly yellow, and clear to very

opalescent. Empliciti should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the solution if any particulate matter or discolouration is observed.

- Once the reconstitution is completed, withdraw the necessary volume for the calculated dose from each vial, up to a maximum of 16 mL from 400 mg vial and 12 mL from 300 mg vial. Dilute the reconstituted solution with 230 mL of either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% glucose injection, into an infusion bag made of polyvinyl chloride or polyolefin. The volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% glucose injection should be adjusted so as not to exceed 5 mL/kg of patient weight at any given dose of Empliciti.

Administration

The entire Empliciti infusion should be administered with an infusion set and a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (with a pore size of 0.2-1.2 µm) using an automated infusion pump.

Empliciti infusion is compatible with:

- PVC and polyolefin containers
- PVC infusion sets
- polyethersulfone and nylon in-line filters with pore sizes of 0.2 µm to 1.2 µm.

Empliciti should be initiated at an infusion rate of 0.5 mL/min. If well tolerated, the infusion rate may be increased stepwise as described in Table 2 (see section 4.2 Method of administration). The maximum infusion rate should not exceed 5 mL/min.

The Empliciti infusion solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C – 8°C protected from light. Do not freeze the reconstituted or diluted solution. The solution for infusion may be stored for a maximum of 8 hours of the total 24 hours at 20°C – 25°C and room light. This 8-hour period should be inclusive of the product administration period.

Disposal

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1088/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substances

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
United States

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Empliciti 300 mg powder for concentrate for solution for infusion
elotuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 300 mg elotuzumab.
After reconstitution, each mL of concentrate contains 25 mg elotuzumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, and polysorbate 80. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1088/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**VIAL LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Empliciti 300 mg powder for concentrate
elotuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 300 mg elotuzumab.
After reconstitution, each mL of concentrate contains 25 mg elotuzumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, and polysorbate 80. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

300 mg powder for concentrate

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only.
Read the package leaflet before use.
Intravenous use.
IV use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1088/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Empliciti 400 mg powder for concentrate for solution for infusion
elotuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 400 mg elotuzumab.
After reconstitution, each mL of concentrate contains 25 mg elotuzumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, and polysorbate 80. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1088/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**VIAL LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Empliciti 400 mg powder for concentrate
elotuzumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 400 mg elotuzumab.
After reconstitution, each mL of concentrate contains 25 mg elotuzumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, sodium citrate, citric acid monohydrate, and polysorbate 80. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

400 mg powder for concentrate

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For single use only.
Read the package leaflet before use.
Intravenous use.
IV use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1088/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Empliciti 300 mg powder for concentrate for solution for infusion Empliciti 400 mg powder for concentrate for solution for infusion

elotuzumab

 This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, or pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Empliciti is and what it is used for
2. What you need to know before you use Empliciti
3. How to use Empliciti
4. Possible side effects
5. How to store Empliciti
6. Contents of the pack and other information

1. What Empliciti is and what it is used for

Empliciti contains the active substance elotuzumab, which is a monoclonal antibody, a type of protein designed to recognise and attach to a specific target substance in the body. Elotuzumab attaches to a target protein called SLAMF7. SLAMF7 is found in large amounts on the surface of multiple myeloma cells and on certain cells of your immune system (natural killer cells). When elotuzumab binds to SLAMF7 on the multiple myeloma or natural killer cells, it stimulates your immune system to attack and destroy the multiple myeloma cells.

Empliciti is used to treat multiple myeloma (a cancer of the bone marrow) in adults. It is used in combination with lenalidomide and dexamethasone. Multiple myeloma is a cancer of a type of white blood cell called plasma cells. These cells divide out of control and collect in the bone marrow. This results in damage to the bones and kidneys.

Empliciti is used when you have already had at least one multiple myeloma treatment before. One of these treatments may include bone marrow transplantation.

2. What you need to know before you use Empliciti

You should not be given Empliciti:

- if you are allergic to elotuzumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 “Contents of the pack and other information”). Talk to your doctor if you are not sure.

Warnings and precautions

Infusion reaction

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the infusion reactions listed at the top of section 4. These side effects mostly occur during or after the infusion of the first dose. You will be monitored for signs of such effects during and after the infusion.

Depending on the seriousness of the infusion reactions, you may require additional treatment to prevent complications and reduce your symptoms, or your infusion of Empliciti may be interrupted. When the symptoms go away or improve, the infusion can be continued more slowly and speeded up gradually if the symptoms do not recur. Your doctor may decide not to continue Empliciti treatment if you have a strong infusion reaction.

Before each infusion of Empliciti, you will be given medicines to reduce infusion reaction (see section 3 “How to use Empliciti, Medicines given before each infusion”).

Before starting treatment with Empliciti, you must also read the package leaflet warnings and precautions of all medicines to be taken in combination with Empliciti for information related to these medicines. When lenalidomide is used, particular attention to pregnancy testing and prevention requirements is needed (see “Pregnancy and breast-feeding” in this section).

Children and adolescents

Empliciti is not recommended for use in children and adolescents aged under 18 years.

Other medicines and Empliciti

Tell your doctor if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

For women taking Empliciti

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

You should not use Empliciti if you are pregnant, unless your doctor specifically recommends it. The effects of Empliciti in pregnant women or its possible harm to an unborn baby are unknown.

- You must use effective contraception while you are being treated with Empliciti, if there is any chance you could become pregnant.
- If you become pregnant while using Empliciti, tell your doctor.

When Empliciti is given in combination with lenalidomide, you must follow the pregnancy prevention programme for lenalidomide (see package leaflet for lenalidomide). **Lenalidomide is expected to be harmful for an unborn baby.**

It is not known, whether elotuzumab passes into breast milk or if there is any risk to the breast-fed infant. Elotuzumab will be given in combination with lenalidomide and breast-feeding should be stopped because of the use of lenalidomide.

For men taking Empliciti

You should use a condom while taking Empliciti and for 180 days after stopping treatment to ensure your partner does not become pregnant.

Driving and using machines

Empliciti is unlikely to affect your ability to drive or use machines. However, if you get an infusion reaction (fever, chills, high blood pressure see section 4 “Possible side effects”), do not drive, cycle or use machines until the reaction stops.

Empliciti contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. it is essentially ‘sodium free’.

3. How to use Empliciti

How much Empliciti is given

The amount of Empliciti you will be given will be calculated based on your body weight. The recommended dose is 10 mg of elotuzumab per kilogram of your body weight.

How Empliciti is given

You will receive Empliciti under the supervision of an experienced healthcare professional. It will be given into a vein (intravenously) as a drip (infusion) over several hours.

Empliciti is taken in treatment cycles that are 28 days (4 weeks) long in combination with lenalidomide and dexamethasone.

- In cycles 1 and 2, Empliciti is administered once weekly on days 1, 8, 15, and 22.
- In cycles 3 and beyond, Empliciti is administered once every 2 weeks on days 1 and 15.

Your doctor will continue to treat you with Empliciti for as long as the disease improves or remains stable and side effects are tolerable.

You will also be given lenalidomide and dexamethasone together with Empliciti.

Medicines given before each infusion

You must receive the following medicines before each infusion of Empliciti to help reduce possible infusion reactions:

- medicine to reduce an allergic reaction (an anti-histamine)
- medicine to reduce inflammation (dexamethasone)
- medicine to reduce pain and fever (paracetamol)

If you miss a dose of Empliciti

Empliciti is used in combination with other medicines for multiple myeloma. If any medicine in the treatment is delayed, interrupted, or discontinued, your doctor will decide how your treatment should be continued.

If you are given too much Empliciti

As Empliciti will be given to you by a healthcare professional, it is unlikely you will be given too much. In the unlikely case of an overdose, your doctor will monitor you for side effects.

If you stop using Empliciti

Stopping your treatment with Empliciti may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment unless you have discussed this with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss these with you and will explain the risks and benefits of your treatment.

The following side effects have been reported in clinical trials with elotuzumab:

Infusion reactions

Empliciti has been associated with infusion reactions (see section 2 “Warnings and precautions”). **Tell your doctor or nurse straight away if you feel unwell during infusion.** Below is a list of typical symptoms associated with infusion reactions:

- Fever
- Chills
- High blood pressure

Other symptoms may occur as well. Your doctor may consider slowing the Empliciti infusion or interrupting it to manage these symptoms.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- Fever
- Sore throat
- Pneumonia
- Painful skin rash with blisters (shingles, zona)
- Weight decrease
- Low white blood cell count
- Cough
- Common cold
- Headache
- Diarrhoea
- Feeling tired or weak

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Chest pain
- Blood clots in the veins (thrombosis)
- Night sweats
- Mood changes
- Decreased sensitivity, especially in the skin
- Allergic reactions (hypersensitivity)
- Pain in the mouth/throat region/sore throat

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- Sudden life-threatening allergic reaction (anaphylactic reaction)

Tell your doctor immediately if you get any of the side effects listed above. Do not try to treat your symptoms with other medicines.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Empliciti

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

After reconstitution, the reconstituted solution should be transferred from the vial to the infusion bag immediately.

After dilution, the infusion must be completed within 24 hours of preparation. The product should be used immediately. If not used immediately, the solution for infusion may be stored in the refrigerator (2 °C - 8 °C) for up to 24 hours.

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

6. Contents of the pack and other information

What Empliciti contains

- The active substance is elotuzumab.
Each vial contains either 300 mg or 400 mg of elotuzumab.
After reconstitution, each mL of concentrate contains 25 mg of elotuzumab.
- The other ingredients (excipients) are sucrose, sodium citrate (see section 2 “Empliciti contains sodium”), citric acid monohydrate, and polysorbate 80.

What Empliciti looks like and contents of the pack

Empliciti powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate) is a white to off white whole or fragmented cake provided in a glass vial.

Empliciti is available in packs containing 1 vial.

Marketing Authorisation Holder

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tel: +372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 7100 030

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: +371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

Norge

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Preparation and administration of Empliciti

Calculating the dose

Calculate the dose (mg) and determine the number of vials needed for the 10 mg/kg dose based on patient weight. More than one vial of Empliciti may be needed to give the total dose for the patient.

- The total elotuzumab dose in mg = the patient's weight in kg x 10.

Preparing the infusion

Aseptically reconstitute each Empliciti vial with a syringe of adequate size and an 18 gauge or smaller needle as shown in Table 1. A slight back pressure may be experienced during administration of the water for injections, which is considered normal.

Table 1: Reconstitution instructions

Strength	Amount of water for injections, required for reconstitution	Final volume of reconstituted Empliciti in the vial	Post-reconstitution concentration
300 mg vial	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL
400 mg vial	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

- Hold the vial upright and swirl the solution by rotating the vial to dissolve the lyophilised cake. Then invert the vial a few times in order to dissolve any powder that may be present on top of the vial or the stopper. Avoid vigorous agitation, DO NOT SHAKE. The lyophilised powder should dissolve in less than 10 minutes.
- After the remaining solids are completely dissolved, allow the reconstituted solution to stand for 5 to 10 minutes. The reconstituted solution is colourless to slightly yellow and clear to very opalescent. Empliciti should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the solution if any particulate matter or discolouration is observed.
- Once the reconstitution is completed, withdraw the necessary volume for the calculated dose from each vial, up to a maximum of 16 mL from 400 mg vial and 12 mL from 300 mg vial. Dilute the reconstituted solution with 230 mL of either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% glucose injection into an infusion bag made of polyvinyl chloride or polyolefin. The volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% glucose injection should be adjusted so as not to exceed 5 mL/kg of patient weight at any given dose of Empliciti.

Administration

The entire Empliciti infusion should be administered with an infusion set and a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (with a pore size of 0.2-1.2 µm) using an automated infusion pump.

Empliciti infusion is compatible with:

- PVC and polyolefin containers
- PVC infusion sets
- polyethersulfone and nylon in-line filters with pore sizes of 0.2 µm to 1.2 µm.

Empliciti should be initiated at an infusion rate of 0.5 mL/min. If well tolerated, the infusion rate may be increased stepwise as described in Table 2. The maximum infusion rate should not exceed 5 mL/min.

Table 2: Infusion rate for Empliciti

Cycle 1, Dose 1		Cycle 1, Dose 2		Cycle 1, Dose 3 and 4 and all subsequent Cycles
Time interval	Rate	Time interval	Rate	Rate
0 - 30 min	0.5 mL/min	0 - 30 min	3 mL/min	
30 - 60 min	1 mL/min	≥ 30 min	4 mL/min*	5 mL/min*
≥ 60 min	2 mL/min*	-	-	

* Continue this rate until infusion is completed, approximately 1 hour based on patient weight.

The Empliciti infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C – 8°C protected from light. Do not freeze the reconstituted or diluted solution. The solution for infusion may be stored for a maximum of 8 hours of the total 24 hours at 20°C – 25°C and room light. This 8-hour period should be inclusive of the product administration period.

Disposal

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

 **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

ELOTUZUMAB

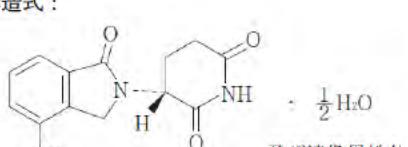
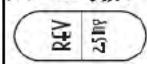
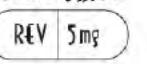
CONFIDENTIAL

Approval Date: [REDACTED]

Replaces document dated: [REDACTED]

* 2~38ページは非公開のため削除した。

1 同種同効品一覧表 1

一般的な名称	エロツズマブ (遺伝子組換え)	レナリドミド水和物																				
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg																				
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	セルジーン株式会社																				
承認年月	—	2010 年 6 月																				
規制区分	生物由来製品、規制区分、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること	毒薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること																				
化学構造式	一般名：エロツズマブ (遺伝子組換え) Elotuzumab (Genetical Recombination) 本質：エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により產生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ_1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 148,000) である。	一般名：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate (JAN)、lenalidomide (INN) 化学名： (3RS)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2, 6-dione hemihydrate 分子式： C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ · 1/2H ₂ O 分子量： 268.27 化学構造式： 																				
剤型・含量	<p>1. 組成</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>エムプリシティ 点滴静注用 300mg</th> <th>エムプリシティ 点滴静注用 400mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成分</td> <td colspan="2">1 バイアル中の分量</td> </tr> <tr> <td>有効成分</td> <td>エロツズマブ (遺伝子組換え)</td> <td>340mg 440mg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td>クエン酸ナトリウム水和物 クエン酸水和物 精製白糖 ポリソルベート 80</td> <td>16.6mg 2.44mg 510mg 3.40mg</td> <td>21.5mg 3.17mg 660mg 4.40mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤はマウスミエローマ (NS0) 細胞を用いて製造される。本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1 バイアルからエロツズマブ (遺伝子組換え) 300 mg 又は 400 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。</p> <p>2. 製剤の性状</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>外観</td> <td>白色～微黄白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>5.7～6.3 (25 mg/mL 日局注射用水)</td> </tr> <tr> <td>浸透圧比 (生理食塩液に対する比)</td> <td>約 0.5 (25 mg/mL 日局注射用水)</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	エムプリシティ 点滴静注用 300mg	エムプリシティ 点滴静注用 400mg	成分	1 バイアル中の分量		有効成分	エロツズマブ (遺伝子組換え)	340mg 440mg	添加物	クエン酸ナトリウム水和物 クエン酸水和物 精製白糖 ポリソルベート 80	16.6mg 2.44mg 510mg 3.40mg	21.5mg 3.17mg 660mg 4.40mg	外観	白色～微黄白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)	pH	5.7～6.3 (25 mg/mL 日局注射用水)	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.5 (25 mg/mL 日局注射用水)	<p>販売名</p> <p>レプラミドカプセル 2.5mg</p> <p>成分・含量 (1 カプセル 中)</p> <p>レナリドミド 2.5mg 含有 (レナリドミド水和物と して 2.587mg)</p> <p>添加物</p> <p>無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄</p> <p>色・剤形</p> <p>ボディが白色～灰黄白色 (不透明) で、キャップが青緑色 (不透明) の硬カプセル剤</p> <p>外形</p> <p>カプセル号数 : 4  長径 : 14.3mm 短径 : 5.32mm</p> <p>カプセル号数 : 2  長径 : 18.0mm 短径 : 6.35mm</p>	<p>レプラミドカプセル 5 mg</p> <p>レナリドミド 5 mg 含有 (レナリドミド水和物と して 5.174mg)</p> <p>無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン</p> <p>白色～灰黄白色 (不透明) の硬カプセル剤</p>
販売名	エムプリシティ 点滴静注用 300mg	エムプリシティ 点滴静注用 400mg																				
成分	1 バイアル中の分量																					
有効成分	エロツズマブ (遺伝子組換え)	340mg 440mg																				
添加物	クエン酸ナトリウム水和物 クエン酸水和物 精製白糖 ポリソルベート 80	16.6mg 2.44mg 510mg 3.40mg	21.5mg 3.17mg 660mg 4.40mg																			
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)																					
pH	5.7～6.3 (25 mg/mL 日局注射用水)																					
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.5 (25 mg/mL 日局注射用水)																					
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群																				
効能・効果に 関連する使用上 の注意	(1) 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS*によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに																				

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）			レナリドミド水和物																								
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg			レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg																								
	こと。			に対する有効性及び安全性は確立していない。 <small>*International prognostic scoring system (国際予後判定システム)</small>																								
用法・用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。			多発性骨髄腫 デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回 25mg を21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。																								
用法・用量に関する使用上の注意	(1) 本剤と併用するレナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (2) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (3) レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。 (4) 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）、H2受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与（28 mg を本剤投与の3~24時間前に投与）と静脈内投与（8 mg を本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (5) 本剤は0.5 mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は2 mL/分を超えないこと。			5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして1日1回 10mg を21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。																								
				1. 多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. 多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。「[「薬物動態」の項参照]																								
				4. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避け投与することが望ましい。「[「薬物動態」の項参照]																								
				5. Grade 3*又は4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。 6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。 <small>*CTCAE V 3.0</small>																								
				未治療の多発性骨髄腫での 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">投与速度 (mL/分)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">投与時期</th> <th>投与開始 0~30 分</th> <th>投与開始 30~60 分</th> <th>投与開始 60 分以降</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">第1サイクル</td> <td>初回投与</td> <td>0.5</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2~4回目以降</td> <td>1</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">第2サイクル以降</td> <td colspan="3">2</td> </tr> </tbody> </table> (6) 本剤投与により infusion reaction が発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）			投与速度 (mL/分)			投与時期		投与開始 0~30 分	投与開始 30~60 分	投与開始 60 分以降	第1サイクル	初回投与	0.5	1	2	2~4回目以降	1	2		第2サイクル以降		2		
		投与速度 (mL/分)																										
投与時期		投与開始 0~30 分	投与開始 30~60 分	投与開始 60 分以降																								
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2																								
	2~4回目以降	1	2																									
第2サイクル以降		2																										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>NCI-CTCAE*による Grade 判定</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 4</td> <td>直ちに本剤の投与を中止すること。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。</td> </tr> </tbody> </table>			NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置	Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。	Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td rowspan="2">25,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>500/μL 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。</td> </tr> </tbody> </table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。	好中球減少	500/ μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。										
NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置																											
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。																											
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。																											
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安																										
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。																										
		好中球減少	500/ μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>NCI-CTCAE*による Grade 判定</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 4</td> <td>直ちに本剤の投与を中止すること。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。</td> </tr> </tbody> </table>			NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置	Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。	Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td rowspan="2">25,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。</td> </tr> <tr> <td>好中球減少</td> <td>500/μL 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。</td> </tr> </tbody> </table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。	好中球減少	500/ μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。										
NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置																											
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。																											
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。																											
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安																										
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。																										
		好中球減少	500/ μ L 未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5°C 以上の場合) 本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の1日1回投与の場合は、本剤 2.5mg を1日1回投与で再開。																									

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）		レナリドミド水和物													
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg		レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg													
	Grade 2	<p>直ちに本剤の投与を中断すること。</p> <p>Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。</p>	<p>本剤を減量した後、医師により骨髓機能が回復したと判断される場合には用量を 5mg ずつ增量（2.5mg 投与の場合は 5mg へ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髓腫での 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p>													
	Grade 1	<p>回復するまで本剤の投与速度を 0.5 mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5 mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び 再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td>30,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。</td> </tr> <tr> <td>休薬 2 回目以降、再度 30,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">好中球減少</td> <td>1,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 1) その後 1,000/μL 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/μL 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。</td> </tr> <tr> <td>休薬 2 回目以降、再度 1,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。</td> </tr> </tbody> </table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安	血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。	好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安														
血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。														
	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。														
好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。														
	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。														
		<p>*: NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定</p> <p>(7) デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。</p> <p>(8) 注射液の調製法 本剤は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/mL の濃度とした後、患者の体重から計算した必要量を、通常 230 mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈して使用すること。 (「適用上の注意」の項参照)</p>	<p>5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び 再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td>25,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合</td> </tr> <tr> <td>500/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。</td> </tr> </tbody> </table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/ μ L 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/ μ L から 50,000/ μ L であった場合	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。					
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安														
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/ μ L 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/ μ L から 50,000/ μ L であった場合														
	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。														
一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）		レナリドミド水和物													
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg		レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg													
	Grade 2	<p>直ちに本剤の投与を中断すること。</p> <p>Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げことができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。</p>	<p>本剤を減量した後、医師により骨髓機能が回復したと判断される場合には用量を 5mg ずつ增量（2.5mg 投与の場合は 5mg へ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髓腫での 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p>													
	Grade 1	<p>回復するまで本剤の投与速度を 0.5 mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5 mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び 再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td>30,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。</td> </tr> <tr> <td>休薬 2 回目以降、再度 30,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">好中球減少</td> <td>1,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 1) その後 1,000/μL 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/μL 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。</td> </tr> <tr> <td>休薬 2 回目以降、再度 1,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。</td> </tr> </tbody> </table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安	血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。	好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安														
血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。														
	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。														
好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。														
	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。														
		<p>*: NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定</p> <p>(7) デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。</p> <p>(8) 注射液の調製法 本剤は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/mL の濃度とした後、患者の体重から計算した必要量を、通常 230 mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈して使用すること。 (「適用上の注意」の項参照)</p>	<p>5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での 血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び 再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td>25,000/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合</td> </tr> <tr> <td>500/μL 未満に減少</td> <td>本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。</td> </tr> </tbody> </table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/ μ L 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/ μ L から 50,000/ μ L であった場合	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。					
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び 再開時の減量の目安														
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/ μ L 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/ μ L から 50,000/ μ L であった場合														
	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。														

**再開時の用量レベル

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物										
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>用量レベル</th> <th>本剤の用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始用量</td> <td>1日1回 10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</td> </tr> <tr> <td>用量レベル1</td> <td>1日1回 5mgを連日経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>用量レベル2</td> <td>2日に1回 5mgを経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>用量レベル3</td> <td>1週間に2回 5mgを経口投与する。</td> </tr> </tbody> </table>	用量レベル	本剤の用法・用量	開始用量	1日1回 10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。	用量レベル1	1日1回 5mgを連日経口投与する。	用量レベル2	2日に1回 5mgを経口投与する。	用量レベル3	1週間に2回 5mgを経口投与する。
用量レベル	本剤の用法・用量											
開始用量	1日1回 10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。											
用量レベル1	1日1回 5mgを連日経口投与する。											
用量レベル2	2日に1回 5mgを経口投与する。											
用量レベル3	1週間に2回 5mgを経口投与する。											
警告	本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。	<ol style="list-style-type: none"> 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊娠又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。〔「禁忌」の項参照〕 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊娠との性交渉は行わせないこと。 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 										
禁忌（次の患者には投与しないこと）	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	<ol style="list-style-type: none"> 妊娠又は妊娠している可能性のある女性患者〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 適正管理手順を遵守できない患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 										
使用上の注意		<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> 腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。（「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照）また、腎機能障害が悪化することがある。〕 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕 骨髓抑制のある患者〔重篤な好中球減少症及び血小板 										

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物						
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg						
		減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者						
	1. 重要な基本的注意 (1) 発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法及び用量に関する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）	2. 重要な基本的注意 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2) 本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照] 4) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。						
		3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジギタリス製剤（ジゴキシン等）</td> <td>ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明						
	2. 副作用 再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した 318 例（日本人患者 31 例を含む）に認められた主な副作用（10%以上）は、疲労（28.9%）、好中球減少（27.0%）、下痢（18.6%）、血小板減少（17.6%）、筋痙攣（16.4%）、不眠症（16.0%）、貧血（15.1%）、便秘（14.5%）、末梢性浮腫（14.5%）、高血糖（13.8%）、発熱（12.6%）、恶心（12.3%）、無力症（11.6%）であった。（承認時）	4. 副作用 <多発性骨髓腫> 未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例（26 例）及び治療歴のある多発性骨髓腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験の安全性評価症例（15 例）において、合計 41 例中 40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 21 例（51.2%）、発疹 20 例（48.8%）、白血球減少症 18 例（43.9%）、血小板減少症 18 例（43.9%）、貧血 12 例（29.3%）、便秘 11 例（26.8%）であった。（効能追加承認時） 未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、1,072 例中 963 例（89.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 336 例（31.3%）、便秘 246 例（23.0%）、貧血 243 例（22.7%）、疲労 233 例（21.7%）、末梢性ニューロパシー 211 例（19.7%）、下痢 196 例（18.3%）、発疹 190 例（17.7%）、血小板減少症 162 例（15.1%）、無力症 111 例（10.4%）、筋痙攣 108 例（10.1%）であった。（効能追加承認時） 再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験 [MM-009 試験（二重盲検期間 2005 年 6 月 7 日データカットオフ）及び MM-010 試験（二重盲検期間						
一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物						
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg						
		減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者						
	1. 重要な基本的注意 (1) 発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法及び用量に関する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）	2. 重要な基本的注意 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2) 本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照] 4) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。						
		3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジギタリス製剤（ジゴキシン等）</td> <td>ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明						
	2. 副作用 再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した 318 例（日本人患者 31 例を含む）に認められた主な副作用（10%以上）は、疲労（28.9%）、好中球減少（27.0%）、下痢（18.6%）、血小板減少（17.6%）、筋痙攣（16.4%）、不眠症（16.0%）、貧血（15.1%）、便秘（14.5%）、末梢性浮腫（14.5%）、高血糖（13.8%）、発熱（12.6%）、恶心（12.3%）、無力症（11.6%）であった。（承認時）	4. 副作用 <多発性骨髓腫> 未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例（26 例）及び治療歴のある多発性骨髓腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験の安全性評価症例（15 例）において、合計 41 例中 40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 21 例（51.2%）、発疹 20 例（48.8%）、白血球減少症 18 例（43.9%）、血小板減少症 18 例（43.9%）、貧血 12 例（29.3%）、便秘 11 例（26.8%）であった。（効能追加承認時） 未治療の多発性骨髓腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、1,072 例中 963 例（89.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 336 例（31.3%）、便秘 246 例（23.0%）、貧血 243 例（22.7%）、疲労 233 例（21.7%）、末梢性ニューロパシー 211 例（19.7%）、下痢 196 例（18.3%）、発疹 190 例（17.7%）、血小板減少症 162 例（15.1%）、無力症 111 例（10.4%）、筋痙攣 108 例（10.1%）であった。（効能追加承認時） 再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験 [MM-009 試験（二重盲検期間 2005 年 6 月 7 日データカットオフ）及び MM-010 試験（二重盲検期間						

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg
		<p>2005年8月3日データカットオフ)の併合]の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353例中323例(91.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症135例(38.2%)、疲労92例(26.1%)、便秘78例(22.1%)、筋痙攣73例(20.7%)、不眠症63例(17.8%)、血小板減少症62例(17.6%)、無力症61例(17.3%)、貧血53例(15.0%)、下痢50例(14.2%)、末梢性ニューロパチー44例(12.5%)、悪心40例(11.3%)、筋脱力40例(11.3%)、振戦40例(11.3%)、発疹40例(11.3%)、末梢性浮腫38例(10.8%)、浮動性めまい36例(10.2%)であった。</p> <p>＜5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群＞</p> <p>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第II相臨床試験において、安全性評価症例11例中11例(100.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血小板減少症11例(100.0%)、好中球減少症11例(100.0%)、白血球減少症10例(90.9%)、リンパ球減少症7例(63.6%)、便秘7例(63.6%)、好酸球増加症5例(45.5%)、そう痒症5例(45.5%)、発疹4例(36.4%)であった。(効能追加承認時)</p> <p>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第III相臨床試験【MDS-004試験(二重盲検期間2008年6月26日データカットオフ)】の安全性評価症例において、10mg群69例中66例(95.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例(75.4%)、血小板減少症33例(47.8%)、そう痒症18例(26.1%)、下痢13例(18.8%)、便秘9例(13.0%)、疲労7例(10.1%)であった。</p> <p>骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。</p> <p>＜特定使用成績調査＞</p> <p>市販後全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象2,911例中2,198例(75.5%)に副作用が認められた。</p> <p>主な副作用は、血小板減少症981例(33.7%)、好中球減少症923例(31.7%)、発疹299例(10.3%)、白血球減少症293例(10.1%)、便秘250例(8.6%)、貧血238例(8.2%)、末梢性ニューロパチー213例(7.3%)、肺炎155例(5.3%)、倦怠感152例(5.2%)等であった。(第6回安全性定期報告時)</p>
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) Infusion reaction (46.9%)：発熱、悪寒、高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のinfusion reactionが認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量」に関する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症：肺炎(8.5%)等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) リンパ球減少(9.7%)：リンパ球減少があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>1) 重大な副作用^{注1)、注2)}</p> <p>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症(0.7%)、静脈血栓症(0.2%)、静脈塞栓症(0.2%)、肺塞栓症(0.2%)が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 脳梗塞、一過性脳虚血発作(0.4%)：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 骨髄抑制：汎血球減少症(0.2%)、好中球減少症(31.7%)、血小板減少症(33.7%)、貧血(8.2%)、発熱性好中球減少症(1.2%)等骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止</p>

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg
	<p>4) 間質性肺疾患 (0.9%) : 間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 感染症 (18.5%) : 肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (0.1%) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 腫瘍崩壊症候群 (0.5%) : 腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(7) 間質性肺疾患 : 間質性肺疾患 (1.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 心筋梗塞、心不全、不整脈 : 心筋梗塞 (頻度不明)、心不全 (1.2%)、心房細動 (0.1%) 等の不整脈が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 末梢神経障害 : 末梢性ニューロパシー (7.3%)、感覺鈍麻 (1.9%)、筋力低下 (0.2%)、錯覚 (0.1%) 等末梢神経障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 甲状腺機能低下症 : 甲状腺機能低下症 (0.2%) が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 消化管穿孔 (0.1%) : 消化管穿孔が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(12) 起立性低血圧 : 起立性低血圧 (0.1%) が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(13) 瘙癬 (0.1%) : 瘙癬が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(14) 肝機能障害、黄疸 (6.0%) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(15) 重篤な腎障害 (2.9%) : 腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明) 類薬で催奇形性が報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p>	<p>するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。</p> <p>(4) 感染症 (18.5%) : 肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (0.1%) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 腫瘍崩壊症候群 (0.5%) : 腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(7) 間質性肺疾患 : 間質性肺疾患 (1.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 心筋梗塞、心不全、不整脈 : 心筋梗塞 (頻度不明)、心不全 (1.2%)、心房細動 (0.1%) 等の不整脈が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 末梢神経障害 : 末梢性ニューロパシー (7.3%)、感覺鈍麻 (1.9%)、筋力低下 (0.2%)、錯覚 (0.1%) 等末梢神経障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 甲状腺機能低下症 : 甲状腺機能低下症 (0.2%) が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 消化管穿孔 (0.1%) : 消化管穿孔が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(12) 起立性低血圧 : 起立性低血圧 (0.1%) が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(13) 瘙癬 (0.1%) : 瘙癬が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(14) 肝機能障害、黄疸 (6.0%) : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(15) 重篤な腎障害 (2.9%) : 腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重大な副作用 (類薬) (頻度不明) 類薬で催奇形性が報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p>

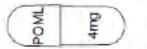
一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）			レナリドミド水和物				
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg			レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg				
(2) その他の副作用	(2) その他の副作用 本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した際の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					3) その他の副作用 ^{注1)} 、 ^{注2)} 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明					
全身	疲労、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛		消化器	便秘	下痢、恶心	嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎	口内乾燥
消化器	下痢、便秘、恶心			循環器			高血圧、動悸、低血圧、潮紅	
免疫系		過敏症		血管			血管浮腫	
血液	好中球減少、血小板減少、貧血			呼吸器		上気道の炎症	嘔声、しゃべり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血	
眼	白内障			筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパシー
精神・神経系	不眠症	気分変化、感觉鈍麻		内分泌				甲状腺機能亢進症
感染症		帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染		代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP 増加、高血糖、LDH 増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加	低リン酸血症、痛風
代謝	高血糖			血液			好酸球增加症、フィブリリン D ダイマー増加、白血球数増加	
皮膚		寝汗		精神・神経系			味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、錯乱状態、頭痛、うつ病、不安、気分動搖
筋骨格	筋痙攣			皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥	
呼吸器		咳嗽	湿性咳嗽	眼			霧視、白内障	
その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌		その他	倦怠感	発熱、CRP 増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒
副作用の発現頻度は、国際共同第3相試験の結果から集計し、それ以外の臨床試験での報告は頻度不明とした。				注 1) 第6回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査(全例調査)結果に基づき発現頻度を記載した。 注 2) 自発又は外国で報告された副作用のため頻度不明とした。				
3. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。			5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕				
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与し			6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与し				

一般的な名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg
	ないこと。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。【生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト SLAMF7 特異的で動物実験が実施できないため）。】 (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【本剤のヒト母乳中の移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。】	ないこと。【カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで奇形性を有する可能性がある。】 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【安全性が確立していない。】
	5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。【使用経験がない】	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	6. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、ヒト化 IgG _κ モノクローナル抗体であることから、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgG _κ 型の多発性骨髄腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。	
		8. 過量投与 外国において、本剤を 1 日 225mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 患者の体重に基づき必要となるバイアル数を準備する。 2) 18G 以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/mL の濃度とすること。 3) バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穂やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。 4) 完全に溶解した後、5~10 分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。 5) 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常 230 mL の生理食塩液又は 5% ブドウ糖注射液で希釈すること。 6) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22 ミクロン以下のメンプランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 2) 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。 3) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。	9. 適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。【PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。】 服用時 カプセルを噛み碎いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。
	8. その他の注意 免疫原性：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験において、299 例中 45 例 (15.1%) で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち 19 例 (持	10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした 3 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髓性白血病、

一般的名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）	レナリドミド水和物
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg	レプラミドカプセル 2.5mg レプラミドカプセル 5mg
	統陽性は 2 例) で中和抗体の発現が認められた。	骨髓異形成症候群、B 細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髓腫患者を対象とした 2 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。
添付文書の作成年月日	—	2016 年 1 月改訂（第 13 版）

2 同種同効品一覧表 2

一般的名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド																																																
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg																																																
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	セルジーン株式会社																																																
承認年月	2006年10月	2015年3月																																																
規制区分	毒薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること	毒薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること																																																
化学構造式	一般名：ボルテゾミブ (JAN) 、Bortezomib (JAN) 化学名：{ (1R)-3-Methyl-1- [(2S)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido) propanamido] butyl} boronic acid 分子式： <chem>C19H25BN4O4</chem> 分子量：384.24 化学構造式： 	一般名：ボマリドミド Pomalidomide (JAN) 化学名：4-Amino-2- [(3RS)-2, 6-dioxopiperidin-3-yl]-2Hisoindole-1, 3-dione 分子式： <chem>C13H11N3O4</chem> 分子量：273.24 化学構造式： 及び鏡像異性体																																																
剤型・含量	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>ベルケイド注射用 3mg</td></tr> <tr> <td>成分・含量</td><td>1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>D-マンニトール 30mg</td></tr> <tr> <td>剤形</td><td>凍結乾燥注射剤</td></tr> <tr> <td>色・性状</td><td>白色～微黄白色の塊又は粉末</td></tr> <tr> <td>pH</td><td>4.0～7.0 (本剤 1バイアルを生理食塩液 3mL 又は 12mL に溶解したとき)</td></tr> </table>	販売名	ベルケイド注射用 3mg	成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有	添加物	D-マンニトール 30mg	剤形	凍結乾燥注射剤	色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末	pH	4.0～7.0 (本剤 1バイアルを生理食塩液 3mL 又は 12mL に溶解したとき)	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>ボマリストカプセル 1mg</td><td>ボマリストカプセル 2mg</td></tr> <tr> <td>成分・含量 (1カプセル中)</td><td>ボマリドミド 1mg 含有</td><td>ボマリドミド 2mg 含有</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄</td><td>(カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄、赤色 3 号</td></tr> <tr> <td>色</td><td>ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）</td><td>ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）</td></tr> <tr> <td>剤形</td><td colspan="2">硬カプセル剤</td></tr> <tr> <td>外形</td><td>カプセル号数：4 </td><td>カプセル号数：2 </td></tr> <tr> <td></td><td>長径：14.3mm 短径：5.32mm</td><td>長径：18.0mm 短径：6.35mm</td></tr> <tr> <td>販売名</td><td>ボマリストカプセル 3mg</td><td>ボマリストカプセル 4mg</td></tr> <tr> <td>成分・含量 (1カプセル中)</td><td>ボマリドミド 3mg 含有</td><td>ボマリドミド 4mg 含有</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄</td><td>(カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、青色 1 号</td></tr> <tr> <td>色</td><td>ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）</td><td>ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）</td></tr> <tr> <td>剤形</td><td colspan="2">硬カプセル剤</td></tr> </table>	販売名	ボマリストカプセル 1mg	ボマリストカプセル 2mg	成分・含量 (1カプセル中)	ボマリドミド 1mg 含有	ボマリドミド 2mg 含有	添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄、赤色 3 号	色	ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	剤形	硬カプセル剤		外形	カプセル号数：4 	カプセル号数：2 		長径：14.3mm 短径：5.32mm	長径：18.0mm 短径：6.35mm	販売名	ボマリストカプセル 3mg	ボマリストカプセル 4mg	成分・含量 (1カプセル中)	ボマリドミド 3mg 含有	ボマリドミド 4mg 含有	添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、青色 1 号	色	ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	剤形	硬カプセル剤	
販売名	ベルケイド注射用 3mg																																																	
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有																																																	
添加物	D-マンニトール 30mg																																																	
剤形	凍結乾燥注射剤																																																	
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末																																																	
pH	4.0～7.0 (本剤 1バイアルを生理食塩液 3mL 又は 12mL に溶解したとき)																																																	
販売名	ボマリストカプセル 1mg	ボマリストカプセル 2mg																																																
成分・含量 (1カプセル中)	ボマリドミド 1mg 含有	ボマリドミド 2mg 含有																																																
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄、赤色 3 号																																																
色	ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）																																																
剤形	硬カプセル剤																																																	
外形	カプセル号数：4 	カプセル号数：2 																																																
	長径：14.3mm 短径：5.32mm	長径：18.0mm 短径：6.35mm																																																
販売名	ボマリストカプセル 3mg	ボマリストカプセル 4mg																																																
成分・含量 (1カプセル中)	ボマリドミド 3mg 含有	ボマリドミド 4mg 含有																																																
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号、青色 1 号																																																
色	ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）																																																
剤形	硬カプセル剤																																																	

一般的名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド		
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg		
		外形	カプセル号数：2  長径：18.0mm 短径：6.35mm	カプセル号数：2  長径：18.0mm 短径：6.35mm
効能・効果	多発性骨髓腫 マントル細胞リンパ腫	再発又は難治性の多発性骨髓腫		
効能・効果に 関連する使用 上の注意	「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。			本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。
用法・用量	1. 未治療の多発性骨髓腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m ² （体表面積）を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 2. 再発又は難治性の多発性骨髓腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m ² （体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。 3. マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m ² （体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。			デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
用法・用量に 関連する使用上 の注意	1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。 2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 3. 未治療の多発性骨髓腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 4. マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。 5. 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。 1) 多発性骨髓腫における用量調節 (1) Grade 3/4*の副作用の場合（末梢性ニューロパシー又は神經障害性疼痛を除く） Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパシー・神經			1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. Grade*3 又は 4 の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 3. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 *CTCAE V 4.0

一般的な名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
障害性疼痛を除く) 又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量 ($0.7\text{mg}/\text{m}^2$) でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。		血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安
Grade 3/4 の副作用 (末梢性ニューロパチー又は神經障害性疼痛を除く) に対する減量の目安		治療中の処置及び再開時の減量の目安
副作用発現時の投与量	減量の目安	
1 3mg/m ²	1 0mg/m ²	血小板 減少
1 0mg/m ²	0 7mg/m ²	50,000/ μL 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症 (好中球数が 1,000/ μL 未満で、かつ 1 回でも 38.3°C を超える又は 1 時間を超えて持続する 38°C 以上の発熱)
0 7mg/m ²	投与中止	1,000/ μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
*NCI-CTCAE v4.0 (2) 末梢性ニューロパチー又は神經障害性疼痛について 本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神經障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。		
末梢性ニューロパチー又は神經障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安		
NCI-CTCAE Grade* (症状)	用法・用量変更の目安	
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし	
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限)	1 3mg/m ² の場合 1 0mg/m ² へ減量 又は 1 0mg/m ² の場合 0 7mg/m ² へ減量	
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0 7mg/m ² に減量した上で週 1 回投与に変更	
Grade 4 (生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止	
*NCI-CTCAE v4.0 2) マントル細胞リンパ腫における用量調節 新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。 ・ 血小板数が 100,000/ μL 以上、好中球数が 1,500/ μL 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること。 ・ 非血液毒性が Grade 1 又は投与前値に回復していること。		
副作用発現時の用法・用量変更の目安		
副作用	用法・用量変更の目安	
発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/ μL 未満が発現した場合	好中球数が 750/ μL 以上、血小板数が 25,000/ μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・ 本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・ 副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。(1 3mg/m ² の場合 1 0mg/m ² へ減量、1 0mg/m ² の場合 0 7mg/m ² へ減量)	

一般的な名称	ボルテゾミブ			ボマリドミド												
販売名	ベルケイド注射用 3mg			ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg												
	本剤投与日（各サイクルの第1日目以外）に血小板数が25,000/ μ L未満又は好中球数が750/ μ L未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。														
	Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。(13mg/m ² の場合10mg/m ² ～減量、10mg/m ² の場合7mg/m ² ～減量)														
	末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5.1) (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。														
<p>*NCI-CTCAE v4.0</p> <p>6.注射液の調製法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 静脈内投与 1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。 2) 皮下投与 1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。 <p>注射液の調製法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与経路</th> <th>ボルテゾミブ(mg/バイアル)</th> <th>日局生理食塩液</th> <th>ボルテゾミブ最終濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>静脈内投与</td> <td>30mg</td> <td>30mL</td> <td>10mg/mL</td> </tr> <tr> <td>皮下投与</td> <td>30mg</td> <td>12mL</td> <td>2.5mg/mL</td> </tr> </tbody> </table>					投与経路	ボルテゾミブ(mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ最終濃度	静脈内投与	30mg	30mL	10mg/mL	皮下投与	30mg	12mL	2.5mg/mL
投与経路	ボルテゾミブ(mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ最終濃度													
静脈内投与	30mg	30mL	10mg/mL													
皮下投与	30mg	12mL	2.5mg/mL													
警告	<p>1.本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>2.国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。</p> <p>3.国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。 2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照〕 4.本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。 															
	<p>1.本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>2.本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順(以下、「本手順」)が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>3.妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>4.本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性患者は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊娠との性交渉は行われないこと。</p> <p>5.本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性(胎児への曝露の危険性</p>															

一般的な名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
		<p>を含む) を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>
禁忌(次の患者には投与しないこと)	ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者	<ol style="list-style-type: none"> 妊娠又は妊娠している可能性のある女性患者〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 適正管理手順を遵守できない患者 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者 [投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている (「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。 肝障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。 (「薬物動態」の項参照)] 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] 	<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 深部静脈血栓症のリスクを有する患者 [本剤により症状が発現、増悪することがある。] 骨髓抑制のある患者 [重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。 (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)] 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 腎機能障害のある患者 [安全性は確立していない。] 肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]
	<ol style="list-style-type: none"> 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 肺障害 <ol style="list-style-type: none"> (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害 (間質性肺炎) による死亡例が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。 (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの 24 時間持続点滴 (2000mg/m²/日) を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。 2) 心障害 (心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック) による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心囊液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性的多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ 14% 及び 12% であった。そのうち心不全等 (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) の発現頻度はそれぞれ 5% 及び 4% であった。〔「重大な副作用」の項参照〕 3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性の患者において、本剤の投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。 4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパ 	<ol style="list-style-type: none"> 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現するため、定期的に血液学的検査を行ふとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。〔「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕 4) 外国臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。 5) 急性腎不全が発現するため、定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

一般的な名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド																
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg																
	<p>チーが主に認められるが、感覺障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徵候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3 以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覺減退、錯覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの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チーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神經ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。</p> <p>5) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤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/μL 未満の場合は、本剤を休薬すること〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における重症の出血（Grade 3 以上）の発現率は本剤群で 4%、デキサメタゾン群で 5% であった。</p> <p>血小板数は各サイクルの 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。血小板数の減少と回復のパターンは週 2 回投与の 8 サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約 40% であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第 III 相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与開始前の血小板数^{注1)}</th> <th>患者数 (n=331)^{注2)}</th> <th>10,000/μL 未満の患者数 (%)</th> <th>10,000～25,000/μL の患者数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75,000/μL 以上</td> <td>309</td> <td>8 (3%)</td> <td>36 (12%)</td> </tr> <tr> <td>50,000/μL 以上 75,000/μL 未満</td> <td>14</td> <td>2 (14%)</td> <td>11 (79%)</td> </tr> <tr> <td>10,000/μL 以上 50,000/μL 未満</td> <td>7</td> <td>1 (14%)</td> <td>5 (71%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 投与開始前の血小板数として 50,000/μL 以上を臨床試験の選択基準とした。</p> <p>注 2) 投与開始前のデータが 1 例で不明</p>	投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/ μ L 未満の患者数 (%)	10,000～25,000/ μ L の患者数 (%)	75,000/ μ L 以上	309	8 (3%)	36 (12%)	50,000/ μ L 以上 75,000/ μ L 未満	14	2 (14%)	11 (79%)	10,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満	7	1 (14%)	5 (71%)	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/ μ L 未満の患者数 (%)	10,000～25,000/ μ L の患者数 (%)															
75,000/ μ L 以上	309	8 (3%)	36 (12%)															
50,000/ μ L 以上 75,000/ μ L 未満	14	2 (14%)	11 (79%)															
10,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満	7	1 (14%)	5 (71%)															

一般的な名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド									
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg									
	<p>7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。</p> <p>また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。</p> <p>8) AST (GOT) 、ALT (GPT) 、γ-GTP、Al-P 及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>9) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、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を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p>										
3. 相互作用	<p>ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。</p> <p>海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主に CYP1A2 及び CYP3A4 によって代謝される。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP1A2 酶素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミン マレイン酸塩、 シプロフロキサン等</td> <td>本剤と CYP1A2 酶素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酶素阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。</td> <td>本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 酶素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP1A2 酶素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミン マレイン酸塩、 シプロフロキサン等	本剤と CYP1A2 酶素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酶素阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	CYP3A4 酶素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
CYP1A2 酶素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミン マレイン酸塩、 シプロフロキサン等	本剤と CYP1A2 酶素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酶素阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。									
CYP3A4 酶素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。										
	注) 国内では外用剤のみ発売										
4. 副作用	再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性	4. 副作用 再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例において、36 例中 32 例 (88.9%) に									

一般的な名称	ボルテゾミブ	ポマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ポマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
	<p>評価症例において、133 例中 133 例 (100%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用 [30%以上を記載] は、リンパ球減少 [131 例 98.5%]、白血球減少 [128 例 96.2%]、好中球減少 [127 例 95.5%]、血小板減少 [126 例 94.7%]、貧血 [88 例 66.2%]、食欲不振 [75 例 56.4%]、下痢 [75 例 56.4%]、発疹 [75 例 56.4%]、便秘 [69 例 51.9%]、悪心 [67 例 50.4%]、LDH 増加 [67 例 50.4%]、CRP 増加 [66 例 49.6%]、発熱 [52 例 39.1%]、体重減少 [52 例 39.1%]、末梢性ニューロパチー [52 例 39.1%]、低ナトリウム血症 [51 例 38.3%]、A1-P 増加 [51 例 38.3%]、倦怠感 [50 例 37.6%]、嘔吐 [47 例 35.3%]、肝機能異常 [47 例 35.3%]、高血糖 [44 例 33.1%]、高カリウム血症 [41 例 30.8%] であった。（効能追加承認時）</p> <p>静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例 (95.6%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は [10%以上を記載]、血小板減少 [689 例 68.2%]、白血球減少 [328 例 32.5%]、発熱 [287 例 28.4%]、貧血 [222 例 22.0%]、感觉減退 [200 例 19.8%]、下痢 [180 例 17.8%]、便秘 [179 例 17.7%]、好中球減少 [178 例 17.6%]、末梢性ニューロパチー [175 例 17.3%]、LDH 増加 [140 例 13.9%]、CRP 増加 [132 例 13.1%]、帶状疱疹 [129 例 12.8%]、発疹 [116 例 11.5%]、悪心 [113 例 11.2%]、リンパ球減少 [107 例 10.6%] であった。（第 7 回安全性定期報告時）</p> <p>前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第 III 相臨床試験において、147 例中 124 例 84% に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用 [10%以上を記載] は、末梢性感覺ニューロパチー [51 例 35%]、血小板減少 [44 例 30%]、好中球減少 [34 例 23%]、神経痛 [34 例 23%]、貧血 [28 例 19%]、下痢 [28 例 19%]、白血球減少 [26 例 18%]、悪心 [24 例 16%]、発熱 [18 例 12%] であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58% に認められた。（用法追加承認時）</p> <p>未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第 III 相試験における安全性評価対象例において、240 例（日本人 7 例を含む）中 227 例 (94.6%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は [10%以上を記載]、好中球減少 [190 例 79.2%]、血小板減少 [163 例 67.9%]、白血球減少 [100 例 41.7%]、貧血 [86 例 35.8%]、下痢 [57 例 23.8%]、末梢性感覺ニューロパチー [52 例 21.7%]、リンパ球減少 [48 例 20.0%]、悪心 [44 例 18.3%]、疲労 [42 例 17.5%]、便秘 [41 例 17.1%]、発熱性好中球減少症 [36 例 15.0%]、発熱 [33 例 13.8%]、食欲不振 [31 例 12.9%]、無力症 [29 例 12.1%]、神経痛 [25 例 10.4%] であった。（効能追加承認時）</p>	<p>副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 25 例 (69.4%)、血小板減少症 12 例 (33.3%)、発疹 8 例 (22.2%)、白血球減少症 5 例 (13.9%)、発熱 5 例 (13.9%)、貧血 4 例 (11.1%)、リンパ球減少症 4 例 (11.1%)、便秘 4 例 (11.1%) であった。（承認時）</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第 III 相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、300 例中 247 例 (82.3%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 141 例 (47.0%)、貧血 74 例 (24.7%)、血小板減少症 65 例 (21.7%)、疲労 63 例 (21.0%)、白血球減少症 36 例 (12.0%) であった。（承認時）</p>
	<p>1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>(1) 肺障害：間質性肺炎 (3.1%)、胸水 (1.9%)、急性肺水腫 (0.4%)、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 心障害：うっ血性心不全 (2.5%)、心囊液貯留 (0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック（いずれも頻度</p>	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症 (1.3%)^{注1)}、静脈血栓症 (0.7%)^{注1)}、静脈塞栓症 (0.3%)^{注1)}、肺塞栓症 (1.0%)^{注1)} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 脳梗塞：脳梗塞 (0.3%)^{注1)} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 骨髄抑制：汎血球減少症（頻度不明）^{注2)}、好中球減少症 (47.0%)^{注1)}、貧血 (24.7%)^{注1)}、血小板減少症</p>

一般的名称	ボルテゾミブ	ポマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ポマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
	<p>不明)があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。</p> <p>(3) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（19.7%）、感覺減退（18.5%）、末梢性感覺ニューロパチー（3.0%）、神經障害性疼痛（1.6%）、末梢性運動ニューロパチー（1.1%）、錯覚（0.5%）、灼熱感（0.5%）があらわることがあり、重症の感覺性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%認められた。また、海外第II相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。</p> <p>(4) 骨髄抑制：血小板減少（71.4%）、白血球減少（39.8%）、貧血（27.3%）、好中球減少（27.1%）、リンパ球減少（21.0%）、発熱性好中球減少症（1.7%）、汎血球減少（0.5%）があらわることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）があらわることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>(5) イレウス（3.2%）：イレウスがあらわることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 肝機能障害：AST（GOT）の増加（10.3%）、ALT（GPT）の増加（11.0%）、γ-GTPの増加（0.8%）、Al-Pの増加（12.1%）及び血中ビリルビンの増加（1.8%）等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものも含む）があらわされることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 低血圧：低血圧（3.7%）、起立性低血圧（2.4%）があらわされることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>(8) 腫瘍崩壊症候群（5.4%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわされることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）があらわされることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 発熱（29.5%）：本剤の投与日から翌日にかけて高</p>	<p>（21.7%）^{注1)}、発熱性好中球減少症（7.0%）^{注1)}等の骨髄抑制があらわされることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 感染症：肺炎（9.0%）^{注1)}、敗血症（3.0%）^{注1)}等の重篤な感染症があらわされることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）^{注2)}があらわされることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(6) 心不全、不整脈：心不全（0.7%）^{注1)}、心房細動（0.3%）^{注1)}、頻脈性不整脈（0.3%）^{注1)}等があらわされることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 急性腎不全：急性腎不全（1.3%）^{注1)}等の腎障害があらわされることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 過敏症：血管浮腫（頻度不明）^{注2)}、発疹（5.3%）^{注1)}、蕁麻疹（頻度不明）^{注2)}等の過敏症があらわされることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）^{注1)}等の末梢神経障害があらわされることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明）^{注2)}があらわされることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）^{注2)}があらわされることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

注1) 外国臨床試験

注2) 外国での報告

一般的な名称	ボルテゾミブ					ボマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg					ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
	<p>頻度に Grade 1～2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。</p> <p>(11) 可逆性後白質脳症症候群 (0.1%)：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(12) 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>					
						2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
	2) その他の副作用 ^{注)}					3) その他の副作用
		10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明	本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
感染症	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎			
血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加			
免疫系障害			過敏症			
代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少			
電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症			
精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯認、嗜眠	痙攣		
眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎			
循環器			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細		心房粗動	

注 3) 外国での報告（頻度不明）

一般的な名称	ボルテゾミブ				ボマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg				ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
			動、徐脈、高血圧		
呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、咯血	
消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齶膿、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング	
肝臓		肝機能異常	肝障害		
皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、尋麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet症候群)	
筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙攣		
腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、 β_2 ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常		
全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渴		
その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO ₂ 低下、PO ₂ 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎		
注) 頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。					
	5. 高齢者への投与				5. 高齢者への投与
	海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第III相試験（039試験）の本剤群においては50歳以下で64%（27/42例）、51～64歳で78%（128/165例）、65歳以上で75%（93/124例）であった。また、海外第II相試験（024試験及び025試験）においては50歳以下で74%（29/39				一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

一般的な名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド
販売名	ベルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
	例)、51～65 歳で 80% (104/130 例)、66 歳以上で 85% (74/87 例) であった。	
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05mg/kg (0.6mg/m²) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う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。</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【安全性が確立していない。】</p> <p>3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 【ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にボマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた。ボマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。】</p> <p>2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【ラットで乳汁中に移行することが報告されている。】</p>
7. 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。
8. 過量投与	<p>徴候、症状： 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報告されている。</p> <p>処置： 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。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（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。</p>	
9. 適用上の注意	<p>1) 投与経路 静脈内又は皮下にのみ投与すること。</p> <p>2) 調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。</p> <p>3) 投与時 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。溶解後は 8 時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。</p> <p>(1) 静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。</p> <p>(2) 皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。</p> <p>薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。【PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。】</p> <p>服用時 カプセルを噛み碎いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。</p>
10. その他の注意	<p>1) 動物（サル及びイス）を用いた試験において、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。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</p>	<p>9. その他の注意 外国臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髓性白血病等の悪性腫瘍が発現した。</p>

一般的名称	ボルテゾミブ	ボマリドミド
販売名	ペルケイド注射用 3mg	ボマリストカプセル 1mg、2mg、3mg、4mg
	<p>剤あるいは昇圧剤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。</p> <p>2) 動物実験（ラット）において、0.20 及び 0.15mg/kg (1.20 及び 0.90mg/m²) 群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた。</p> <p>3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である 3.125µg/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。</p>	
添付文書の作成年月日	2015 年 6 月改訂（第 9 版）	2015 年 8 月改訂（第 3 版）

1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関する使用上の注意（案）、及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、MM）患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、非盲検の国際共同第 3 相試験（CA204004 試験、以下 004 試験）の有効性の結果をもとに設定した。

004 試験の主要目的は、本剤、レナリドミド、及び低用量デキサメタゾン併用療法（以下、E-Ld 療法）の抗腫瘍効果を、レナリドミド及び低用量デキサメタゾン併用療法（以下、Ld 療法）と比較することであり、主要評価項目は PFS 及び奏効割合とした。腫瘍評価は、治験実施計画書に規定した modified EBMT 規準に基づき、IRC が盲検下で実施した。PFS の主解析は主要定義の PFS とした（【モジュール 2.7.3、1.2.1.1 項】参照）。

PFS 中間解析（追跡期間の中央値：24.5 カ月）の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（E-Ld 群：321 例、Ld 群：325 例）に対する本薬 10 mg/kg の Ld 療法との併用は、Ld 療法と比較し PFS を統計的に有意に延長することが示された。また、E-Ld 療法は Ld 療法と比較して奏効割合を統計学的に有意に改善することが示された（【モジュール 2.5、4.3 項】参照）。

- IRC 判定に基づく主要定義の PFS において、E-Ld 群は Ld 群に比べ PFS イベント（PD 又は死亡）リスクが 30% 減少した [ハザード比（以下、HR）（E-Ld 群／Ld 群）：0.70 (97.61%CI: 0.55, 0.88)、p= 0.0004；調整済み有意水準= 0.0239]。IRC 判定に基づく主要定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 19.4 カ月（95%CI : 16.6, 22.2）及び Ld 群 14.9 カ月（95%CI : 12.1, 17.2）であった。
- IRC 判定（modified EBMT 規準）に基づく奏効割合（主解析）は、E-Ld 群 78.5%（252/321 例、95%CI : 73.6, 82.9）及び Ld 群 65.5%（213/325 例、95%CI : 60.1, 70.7）であった [共通オッズ比 1.94 (99.5% CI : 1.17, 3.23)、p= 0.0002]。

004 試験に参加した 60 例の日本人被験者（E-Ld 群：31 例、Ld 群：29 例）を対象に部分集団解析を実施した結果、主な有効性評価項目の結果は試験全体と一貫していた。

- 日本人での IRC 判定に基づく主要定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 22.2 カ月（95%CI: 17.54, NE）、Ld 群 18.5 カ月（95%CI : 11.10, 21.19）であった [HR : 0.51 (95%CI : 0.25, 1.06)]。
- 日本人での IRC 判定に基づく奏効割合は、E-Ld 群 84%（26/31 例、95%CI : 66.3, 94.5）、Ld 群 86%（25/29 例、95%CI : 68.3, 96.1）であった [オッズ比 0.68 (95%CI : 0.16, 2.90)]。群間に大きな差は認められなかったものの、日本人の E-Ld 群の奏効割合は試験全体の E-Ld 群と同程度であった。

1.3 効能又は効果に関する使用上の注意（案）

- (1) 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.4 効能又は効果に関する使用上の注意（案）の設定根拠

- (1) 本剤の効能又は効果（案）は、004 試験の結果に基づき設定しており、試験の対象患者から、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者が本剤投与の対象になると考えた。
- (2) 審査の過程で、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項に記載の上、本項で注意喚起することとした。

2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関する使用上の注意（案）、及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。

2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤の用法・用量（案）は、臨床試験成績に基づき、定常状態で目標とする曝露量が得られ、有効性が持続し、安全性プロファイルが許容できるものとして設定した（【モジュール 2.7.2、3.4 項】【モジュール 2.7.3、4 項】参照）。

2.2.1 國際共同第 3 相試験（004 試験）の用法・用量の設定

非臨床試験で本薬の抗腫瘍活性が認められ、海外第 1 相試験（1701 試験）を実施した。本薬 0.5～20 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与したところ、MTD は特定されなかった。本薬 10 mg/kg 以上を 2 週間間隔で投与したとき、血清中濃度（Cmin）が非臨床試験の結果設定した目標濃度の 70 μg/mL 付近に達し、骨髄由来多発性骨髄腫細胞上の SLAMF7 は飽和した。したがって以降の試験では、より速やかに目標 Cmin に到達させるために 1 週間間隔でのレジメンを採用し、本薬の用量を 10 mg/kg もしくはそれ以上の用量にて検討した。

海外第 1b/2 相試験（1703 試験）では、併用投与する Ld の投与サイクルに合わせ、28 日を 1 サイクルとした。1b 相及び 2 相のいずれでも最初の 2 サイクルは本薬を 1 週間間隔で投与し、サイクル 3 以降では 2 週間間隔で投与した。

第 1b 相期では本薬 5、10、20 mg/kg を投与し、最大用量の 20 mg/kg で MTD には到達せず、奏効割合に基づく抗腫瘍効果は持続的であった。本薬の用量 10 又は 20 mg/kg で、目標とした曝露量に到達することが確認された。第 2 相期では、被験者を本薬 10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群に割り付けた。10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群で、ORR はそれぞれ 92% (33/36) 及び 76% (28/37) 、PFS の中央値はそれぞれ 32.5 カ月及び 25.0 カ月であった。E-Ld 療法の耐容性はおおむね良好であり、用量間で安全性プロファイルに明らかな差異はなかった。レトロスペクティブな解析では、両群の有効性に統計学的に有意な差はなかった。さらに、E-R 解析の結果、いずれの用量においても有効性が最大に達していることが示唆された。これらの結果より、第 3 相試験の用量として 10 mg/kg を選択した。

なお、国内第 1 相試験 (CA204005 試験、以下 005 試験) では、1703 試験と同様の投与サイクルで、本薬を Ld と併用し 20 mg/kg まで投与したとき、DLT は認められなかった。

2.2.2 再発又は難治性の MM に対する有効性、安全性、及び薬物動態

1) 有効性及び安全性 (004 試験)

1.2 項で示したとおり、004 試験の結果、再発又は難治性の MM 患者に対し、Ld との併用で本薬 10 mg/kg (4 週間を 1 サイクルとし最初の 2 サイクルは 1 週間間隔、3 サイクル以降は 2 週間間隔) を投与した際の有効性が確認された。

004 試験の結果、E-Ld 療法 (318 例) の安全性プロファイルは、infusion reaction を除き、Ld 療法 (317 例) とおおむね同様であった。Infusion reaction は特徴的な有害事象であるが、適切な前投与により管理可能であると考えられた。日本人部分集団 (E-Ld 群 : 31 例、Ld 群 : 29 例) では、肺炎の発現割合が Ld 群と比べて E-Ld 群で高い傾向がみられたことを除き、有害事象の種類、発現頻度及び重症度に試験全体と大きな差異は認められなかった。肺炎に関しては、試験全体に比べて発現割合は高かったものの、日本人で投与中止に至った事象は認められず、本薬の休薬及び抗生素の投与等によりいずれも回復していることから、管理可能と考えられる。

2) 臨床薬理

母集団薬物動態解析 (PPK 解析) の結果、体重は本薬のクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に影響を与える有意な共変量であることが示された。004 試験の 10 mg/kg 投与後の本薬の曝露量に関するモデルを用いたシミュレーションの結果、体重に基づいて投与を行った場合、初回投与時及び定常状態のいずれにおいても曝露量はほぼ体重に依存しないことが予測されたことから、体重当たりの用量で本薬を投与することが適切であると考えられた。

日本人及び日本人以外の曝露量比較から、本薬の PK プロファイルに臨床的に意味のある民族間差は認められなかった。本薬 10 mg/kg 投与時の抗薬物抗体の発現割合は、日本人と日本人以外で同程度であった（【モジュール 2.7.3、4.4 項】参照）。

2.3 用法及び用量に関する使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1) 本剤と併用するレナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

(3) レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。

004 試験の結果、E-Ld 療法は、再発又は難治性の MM に対し有用であることが確認された。併用薬剤の用法及び用量は、【臨床成績】の項を参照することとし、併用薬剤の適正使用を推進するため、設定した。

(2) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

エロツズマブ単独投与時の有効性及び安全性は確認されていないため、適正使用の観点から設定した。

(4) 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）、H₂受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与（28 mg を本剤投与の 3~24 時間前に投与）と静脈内投与（8 mg を本剤投与の 45 分前までに投与完了）に分割して投与すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

Infusion reaction の発現を予防するために、臨床試験で用いられた前投薬及びそれらの投与方法を参考に規定した。

(5) 本剤は 0.5 mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は 2 mL/分を超えないこと。

投与時期	投与速度 (mL/分)		
	投与開始 0~30 分	投与開始 30~60 分	投与開始 60 分以降
第 1 サイクル	初回投与	0.5	1
	2~4 回目投与	1	2
第 2 サイクル以降		2	

審査の過程で、004 試験における試験開始当時の設定を踏まえて注意喚起することとした。

(6) 本剤投与により infusion reaction が発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。 Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、

	再投与できる。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を 0.5 mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5 mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

*: NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

臨床試験での投与中止・中断状況をもとに、infusion reaction を適切に管理するため、CCDS を参考に設定した。審査の過程で、004 試験における試験開始当時の設定を踏まえて注意喚起することとした。

(7) デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。

004 試験の規定に準拠し、CCDS を参考に設定した。デキサメタゾンは infusion reaction の発現予防を目的とした前投薬のひとつであることから ((4) 参照) 、デキサメタゾンを併用せずに本剤投与を継続する場合は注意喚起が必要と考えた。

(8) 注射液の調製法

本剤は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/mL の濃度とした後、患者の体重から計算した必要量を通常 230 mL の生理食塩液又は 5 % ブドウ糖注射液で希釈して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）

臨床試験での調整方法を参考に設定した。なお、審査の過程で、資材による注意喚起を考慮し記載を整備した。

1 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警 告】</p> <p>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p>	患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、他の抗造血器悪性腫瘍剤の添付文書記載に準じて設定した。
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>(1) 医薬品の一般的な注意として設定した。</p> <p>(2) 臨床における本薬の生殖発生毒性のリスクは不明であることから設定した。</p>
<p>1.重要な基本的注意</p> <p>(1) 発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion Reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>1.</p> <p>(1)これまでの臨床試験における infusion reaction 発生時の対処法を参考に設定した。</p> <p>(2)審査の過程で、リンパ球減少の発現状況を考慮し、注意喚起するために設定した。</p>
<p>2.副作用</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した318例（日本人患者31例を含む）に認められた本剤の主な副作用（10%以上）は、疲労（28.9%）、好中球減少（27.0%）、下痢（18.6%）、血小板減少（17.6%）、筋痙攣（16.4%）、不眠症（16.0%）、貧血（15.1%）、便秘（14.5%）、末梢性浮腫（14.5%）、高血糖（13.8%）、発熱（12.6%）、恶心（12.3%）、無力症（11.6%）であった。（承認時）</p>	<p>2.国際共同第3相試験（CA204004試験）の結果に基づき設定した。なお、本項では、004試験における治験薬との関連が否定できない事象の発現率を記載した。</p>
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) Infusion reaction (46.9%)：発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の infusion reaction が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症：肺炎（8.5%）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) CCDS 及び国際共同第3相試験（CA204004 試験）の結果に基づき、十分な観察を促すため設定した。</p> <p>なお、審査の過程で、感染症、リンパ球減少、間質性肺疾患の発現状況を考慮し、注意喚起するため追加した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																																																				
<p>3) リンパ球減少（9.7%）：リンパ球減少があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) 間質性肺疾患（0.9%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した際の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身</td><td>疲労、末梢性浮腫、発熱、無力症</td><td>胸痛</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>下痢、便秘、恶心</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>免疫系</td><td></td><td>過敏症</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td>好中球減少、血小板減少、貧血</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>眼</td><td>白内障</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td>不眠症</td><td>気分変化、感覺鈍麻</td><td></td></tr> <tr> <td>感染症</td><td></td><td>帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染</td><td></td></tr> <tr> <td>代謝</td><td>高血糖</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td></td><td>寝汗</td><td></td></tr> <tr> <td>筋骨格</td><td>筋痙攣</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽</td><td>湿性咳嗽</td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td>体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>副作用の発現頻度は、国際共同第3相試験の結果から集計し、それ以外の臨床試験での報告は頻度不明とした。</p>	種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	全身	疲労、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛		消化器	下痢、便秘、恶心			免疫系		過敏症		血液	好中球減少、血小板減少、貧血			眼	白内障			精神・神経系	不眠症	気分変化、感覺鈍麻		感染症		帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染		代謝	高血糖			皮膚		寝汗		筋骨格	筋痙攣			呼吸器		咳嗽	湿性咳嗽	その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌		<p>(2) CCDS 及び国際共同第3相試験（CA204004 試験）の結果に基づき設定した。CA204004 試験以外の臨床試験で報告された治験薬との関連が否定できない事象は、頻度不明とした。</p> <p>なお、審査の過程で、二次性悪性腫瘍の発現状況を考慮し情報提供することとした。</p>
種類/頻度	5%以上	5%未満	頻度不明																																																		
全身	疲労、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛																																																			
消化器	下痢、便秘、恶心																																																				
免疫系		過敏症																																																			
血液	好中球減少、血小板減少、貧血																																																				
眼	白内障																																																				
精神・神経系	不眠症	気分変化、感覺鈍麻																																																			
感染症		帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染																																																			
代謝	高血糖																																																				
皮膚		寝汗																																																			
筋骨格	筋痙攣																																																				
呼吸器		咳嗽	湿性咳嗽																																																		
その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌																																																			
<p>3.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>3.臨床試験の結果、高齢者と非高齢者で安全性に違いはみられなかったが、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として薬発第607号（平成9年4月25日付）に基づき設定した。</p>																																																				
<p>4.妊娠、産婦、授乳婦への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。【生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため）。】</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。】</p>	<p>4.</p> <p>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、男性の受胎能への影響も不明であり、動物の生殖発生毒性試験は実施されていないため設定した。</p> <p>(2) 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られていることから設定した。</p>																																																				

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない]	5. 本剤の小児等への使用経験はなく、安全性は確立されていないことから設定した。
6. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、ヒト化 IgG κ モノクローナル抗体であることから、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgG κ 型の多発性骨髄腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。	6. 審査の過程で、本剤が完全奏効等の評価に影響を及ぼす可能性がある旨の情報を提供するために設定した。
7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 患者の体重に基づき必要となるバイアル数を準備する。 2) 18G 以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/mL の濃度とすること。 3) バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。 4) 完全に溶解した後、5~10 分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。 5) 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常 230 mL の生理食塩液又は 5 % ブドウ糖注射液で希釈すること。 6) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 2) 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。 3) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。	7. (1) 1)、2)、3)、4)、5)、6) (2) 1)、2)、3) 本剤の用法・用量、組成・性状等に基づき設定した。
8. その他の注意 免疫原性：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、299例中45例（15.1%）で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち19例（持続陽性は2例）で中和抗体の発現が認められた。	8. 臨床試験の結果、本剤に対する抗体の產生と本剤投与時のPK、有効性、及び安全性に明らかな関連は認められなかつたが、免疫原性に関する注意喚起のため設定した。

*添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

201X年X月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

874291

貯法：遮光し、凍結を避け、2~8°Cで保存
使用期限：外箱等に表示
生物由来製品、規制区分、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒト SLAMF7 モノクローナル抗体
エムブリシティ®点滴静注用 300 mg
エムブリシティ®点滴静注用 400 mg
EMPLICITY® for I.V. INFUSION
エロツズマブ（遺伝子組換え）製剤

	300mg	400mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2015年11月	2015年11月

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名		エムブリシティ 点滴静注用 300 mg	エムブリシティ 点滴静注用 400 mg
成分		1 バイアル中の分量	
有効成分	エロツズマブ (遺伝子組換え)	340 mg	440 mg
添加物	クエン酸ナトリウム水和物	16.6 mg	21.5 mg
	クエン酸水和物	2.44 mg	3.17 mg
	精製白糖	510 mg	660 mg
	ポリソルベート 80	3.40 mg	4.40 mg

本剤はマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからエロツズマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 400 mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

2. 製剤の性状

外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	5.7~6.3 (25 mg/mL 日局注射用水)
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 0.5 (25 mg/mL 日局注射用水)

【効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【効能又は効果に関する使用上の注意】

- (1) 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

【用法及び用量に関する使用上の注意】

- (1) 本剤と併用するレナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (3) レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）、H₂受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与（28 mgを本剤投与の3~24時間前に投与）と静脈内投与（8 mgを本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 本剤は0.5 mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は2 mL/分を超えないこと。

投与時期	投与速度 (mL/分)		
	投与開始 0 ~30 分	投与開始 30~60 分	投与開始 60 分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1
	2~4回目投与	1	2
第2サイクル以降			2

- (6) 本剤投与により infusion reaction が発現した場合には、以下のよう、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。 Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を0.5 mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5 mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができ

	る。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を 0.5 mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5 mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5 mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

*: NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

- (7) デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。
- (8) 注射液の調製法
本剤は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/mL の濃度とした後、患者の体重から計算した必要量を、通常 230 mL の生理食塩液又は 5 % ブドウ糖注射液で希釈して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (2) リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

2. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した318例（日本人患者31例を含む）に認められた主な副作用（10 %以上）は、疲労（28.9 %）、好中球減少（27.0 %）、下痢（18.6 %）、血小板減少（17.6 %）、筋痙攣（16.4 %）、不眠症（16.0 %）、貧血（15.1 %）、便秘（14.5 %）、末梢性浮腫（14.5 %）、高血糖（13.8 %）、発熱（12.6 %）、恶心（12.3 %）、無力症（11.6 %）であった。（承認時）

（1）重大な副作用

- 1) Infusion reaction（46.9%）：発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の infusion reaction が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 感染症：肺炎（8.5 %）等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) リンパ球減少（9.7 %）：リンパ球減少があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場

合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

- 4) 間質性肺疾患（0.9 %）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した際の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類/頻度	5 %以上	5%未満	頻度不明
全身	疲労、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛	
消化器	下痢、便秘、悪心		
免疫系		過敏症	
血液	好中球減少、血小板減少、貧血		
眼	白内障		
精神・神経系	不眠症	気分変化、感覚鈍麻	
感染症		帯状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染	
代謝	高血糖		
皮膚		寝汗	
筋骨格	筋痙攣		
呼吸器		咳嗽	湿性咳嗽
その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌	

副作用の発現頻度は、国際共同第3相試験の結果から集計し、それ以外の臨床試験での報告は頻度不明とした。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。〔生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト SLAMF7 特異的で動物実験が実施できないため）。〕
- 2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、ヒト化 IgG κ モノクローナル抗体であることから、血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgG κ 型の多発性骨

髓腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 患者の体重に基づき必要となるバイアル数を準備する。
 - 2) 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300 mg 製剤の場合は13 mL、400 mg 製剤の場合は17 mLの注射用水で溶解し、25 mg/mLの濃度とすること。
 - 3) バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。
 - 4) 完全に溶解した後、5~10 分間静置する。溶解液は無色~微黄色の澄明~乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。
 - 5) 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常 230 mL の生理食塩液又は 5 %ブドウ糖注射液で希釈すること。
 - 6) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- (2) 投与時
- 1) 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22 ミクロン以下のメンプランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
 - 2) 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。
 - 3) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。

8. その他の注意

免疫原性: 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、299例中45例(15.1%)で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち19例(持続陽性は2例)で中和抗体の発現が認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与 (外国人における成績)¹⁾

多発性骨髄腫患者8例に本剤10 mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの血清中濃度推移及び血清中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す。

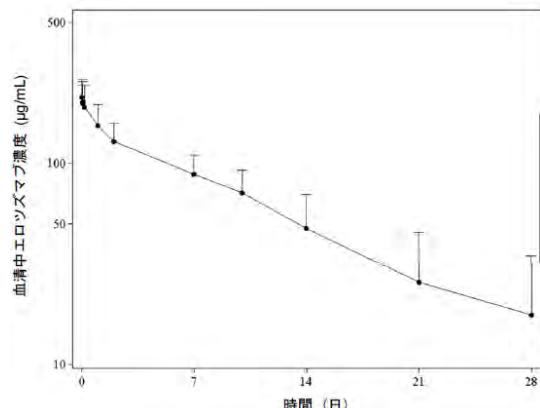


図1：単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値+標準偏差）

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax ^a (μg/mL)	Tmax ^b (h)	AUC(0-T) ^a (μg·h/mL)	AUC(INF) ^a (μg·h/mL)	T-HALF ^a (h)	CLT ^a (mL/h/kg)	Vz ^a (mL/kg)
217 (24)	3.23 (2.9-4.9)	39559 (28)	46401 (39)	147 (66)	0.215 (46)	59.4 (30)

a: 幾何平均値 (変動係数%)、b:中央値 (最小値-最大値)

(2) 反復投与 (日本人における成績)²⁾

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10 mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの静脈内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度推移を以下に示す。

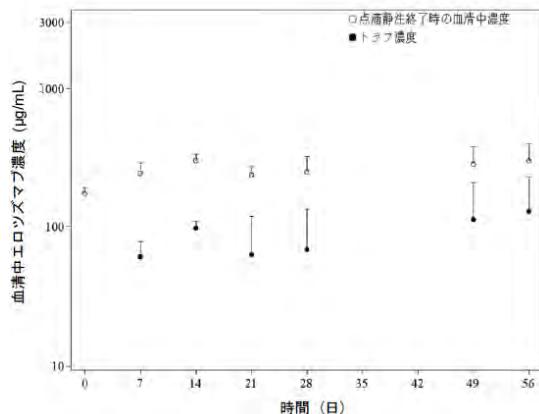


図2：反復投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値+標準偏差）

2. 腎機能障害患者 (外国人における成績)¹⁾

多発性骨髄腫患者で腎機能が正常(CrCL 90 mL/min以上)な患者8例、重度腎機能障害(CrCL 30 mL/min未満)患者7例及び末期腎不全(CrCL 30 mL/min未満で血液透析を実施)患者8例に、本剤10 mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果、腎機能が正常な患者と、重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に、臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった。

【臨床成績】

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験(CA204004試験)³⁾

1~3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注1)} 646例(日本人患者60例を含む)を対象とし、本剤^{注2)}及びレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}(E-Ld群)とレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}(Ld群)との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)及び奏効割合[修正 EBMT(欧州血液骨髄移植群)基準により部分奏効以上の効果を示した患者の割合]であり、独立評価委員会による評価を行った。その結果、PFSの中央値は、E-Ld群で19.4カ月、Ld群で14.9カ月であり、E-Ld群はLd群に比べてPFSが有意に延長した[ハザード比0.70、97.61%信頼区間:0.55, 0.88、層別log-rank検定 p=0.0004(有意水準0.0239)]。奏効割合は、E-Ld群で78.5%(252/321例、95%信頼区間:73.6, 82.9)、Ld群で65.5%(213/325例、95%信頼区間:60.1, 70.7)であり、E-Ld群はLd群に比べて奏効割合が有意に改善した[共通オッズ比1.94(99.5%信頼区間:1.17, 3.23)、Cochran-Mantel-Haenszel検定 p=0.0002(有意水準0.005)]。(2014年10月29日データカットオフ)

また、副次評価項目である全生存期間(OS)の中間解析の結果、OSの中央値はE-Ld群で43.7カ月(95%信頼区間:40.3, 推

定不可)、Ld 群で 39.6 カ月 (95 % 信頼区間 : 33.3, 推定不可) であり、統計学的に有意な延長は認められていない [ハザード比 : 0.77, 98.6 % 信頼区間 : 0.58, 1.03、層別 log-rank 検定 p=0.0257 (有意水準=0.014)]。 (2015 年 10 月 29 日データカットオフ)

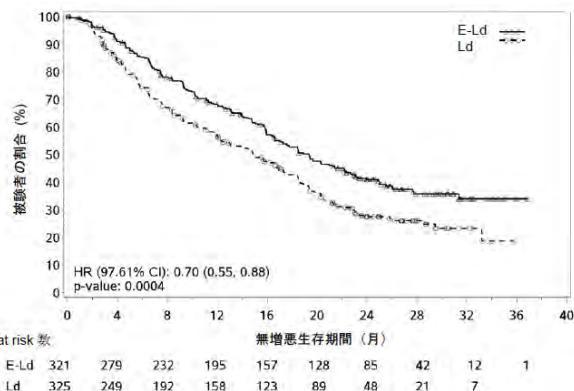


図 3 : CA204004 試験での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

- 注1) レナリドミドの前治療歴を有する場合は、次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること、②レナリドミドと関連のある Grade 3 以上の有害事象によって投与中止となっていないこと、③レナリドミドの投与サイクル数が 9 サイクル以下、かつレナリドミド投与中又は投与終了後 9 カ月以内に疾患進行がないこと。
- 注2) 本剤の用法及び用量 : 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 10 mg/kg を、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回 (1, 8, 15 及び 22 日目)、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回 (1 及び 15 日目) 静脈内投与する。
- 注3) レナリドミドの用法及び用量 : 28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25 mg を 21 日間経口投与した後、7 日間休薬する。
- 注4) デキサメタゾンの用法及び用量 : E-Ld 群では、28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは分割投与 (28 mg の経口投与と 8 mg の静脈内投与) を 1, 8, 15 及び 22 日目 (本剤投与日) に行う。3 サイクル以降は、分割投与を 1 及び 15 日目 (本剤投与日) に行い、1 日 1 回 40 mg を 8 及び 22 日目に経口投与する。
- Ld 群では、28 日間を 1 サイクルとし、1 日 1 回 40 mg を 1, 8, 15 及び 22 日目に経口投与する。

【薬効薬理】

作用機序

エロツズマブは、ヒト Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7 (SLAMF7) に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。SLAMF7 は多発性骨髄腫細胞に高発現することが報告されている。

エロツズマブは骨髄腫細胞膜上の SLAMF7 に結合し、Fc 受容体を介したナチュラルキラー (NK) 細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。^{4),5)} また、エロツズマブは NK 細胞に発現する SLAMF7 との結合により NK 細胞を直接活性化する作用を有することが報告されている。⁶⁾

抗腫瘍作用

エロツズマブはヒト骨髄腫由来 OPM2 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : エロツズマブ (遺伝子組換え)

Elotuzumab (Genetical Recombination)
本質 : エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー 7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスマミエローマ (NSO) 細胞により産生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 148,000) である。

【承認条件】

【包装】

エムプリシティ点滴静注用 300mg : 1 バイアル
エムプリシティ点滴静注用 400mg : 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料 : 海外第 1b 相臨床試験 (C204-007)
- 2) 社内資料 : 国内第 1 相臨床試験 (C204-005)
- 3) Lonial S, et al.: N Engl J Med. 2015; 373(7):621-631.
- 4) Hsi ED, et al.: Clin Cancer Res. 2008;14(9):2775-2784.
- 5) Tai YT, et al.: Blood. 2008;112(4):1329-1337.
- 6) Collins SM, et al.: Cancer Immunol Immunother. 2013;62:1841-1849.

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1
(TEL) 0120-093-507

® : 登録商標

製造販売元
プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿 6-5-1

1 国内の一般的の名称 (JAN)

平成 27 年 5 月 18 日付薬食審査発 0518 第 5 号により通知された。

医薬品一般的の名称

(日本名) エロツズマブ (遺伝子組換え)

(英 名) Elotuzumab (Genetical Recombination)

本質

(日本名)

エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により產生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ 1鎖) 2本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 148,000) である。

(英 名)

Elotuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human SLAM family member 7 (SLAMF7) monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Elotuzumab is produced in mouse myeloma (NS0) cell line. Elotuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

2 国際一般名 (INN)

INN

elotuzumab

INN 収載誌

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) , WHO Drug Information, Vol. 23, No.3 (2009) List 62 (p.246)

薬食審査発 0518 第 5 号
平成 27 年 5 月 18 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところで
あるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、
新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配
慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
(別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応す
ることとしています。)

(別表) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 25-1-B20

JAN (日本名) : エロツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Elotuzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQDVG	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW
ASTRHTGVPD	RFSGSGSGTD	FTLTISSSLQP	EDVATYYCQQ	YSSYPYTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFDFS	RYWMSWVRQA	PGKGLEWIGE
INPDSSTINY	APSLKDGFII	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARPD
GNYWYFDVWG	QGTLVTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CAPAEELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTPE	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNNAK	TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTIKSK	AKGQPREPQV
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTPPPVIL
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

H鎖N299 : 糖鎖結合 ; H鎖K449 : 部分的プロセシング

L鎖 C214 – H鎖 C222, H鎖 C228 – H鎖 C228, H鎖 C231 – H鎖 C231 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₇₆H₉₉₈₂N₁₇₁₄O₂₀₁₆S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H鎖 C₂₂₀₅H₃₃₉₆N₅₈₂O₆₇₃S₁₅

L鎖 C₁₀₃₃H₁₅₉₉N₂₇₅O₃₃₅S₆

エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により產生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ 1鎖) 2本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

Elotuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human SLAM family member 7 (SLAMF7) monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Elotuzumab is produced in mouse myeloma (NS0) cell line. Elotuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 25-2-B3

JAN (日本名) : タバルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Tabalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

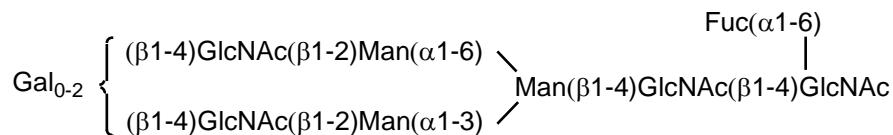
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS RYLA^{WYQQKP} GQAPRLLIYD
ASN RATGIPA RFSGSGSGTD STLT^{ISSLEP} EDFAVYYCQQ RSNWPRTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCL^{LNNFY} PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSL^{SNTLT} LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGG^{SFS} GYYWSWIRQP PGKGLEWIGE
INHSGSTNYN PSLKS^{RVTIS} VDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGYY
DILTGYYYF DYWGQGTLV^T VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFP^{AVL} QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TKTYTCNVDH KPSNTKV^{DKR} VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQP^{REPQ}
VYTLP^{PSQEE} MTKNQVSLTC LVKG^{FYPSDI} AVEWE^{SNGQP} ENNYKTT^{PPV}
LDSDGSFFLY SRLTV^DKSRW QEGNV^FSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N300 : 糖鎖結合 ; H鎖 K450 : 部分的プロセシング
L鎖 C214-H鎖 C137, H鎖 C229-H鎖 C229, H鎖 C232-H鎖 C232 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₅₁₈H₁₀₀₀₈N₁₇₂₄O₂₀₃₂S₃₈ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₃₁H₃₄₀₁N₅₇₅O₆₈₃S₁₄

L鎖 C₁₀₂₈H₁₆₀₇N₂₈₇O₃₃₃S₅

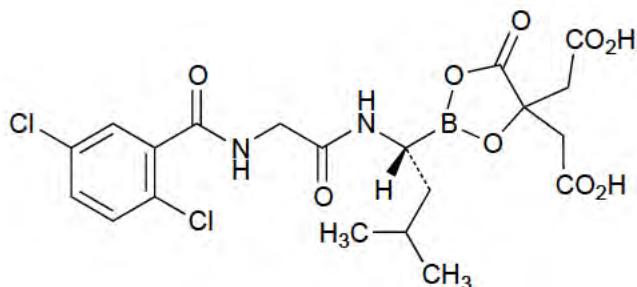
タバルマブは、ヒトB細胞活性化因子（BAFF）に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、H鎖231番目のアミノ酸残基がProに置換されている。タバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される。タバルマブは、450個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

Tabalumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against the human B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF), whose amino acid residue at position 231 in the H-chain is substituted by Pro. Tabalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tabalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 26-1-B4

JAN (日本名) : イキサゾミブクエン酸エステル

JAN (英 名) : Ixazomib Citrate



C₂₀H₂₃BCl₂N₂O₉

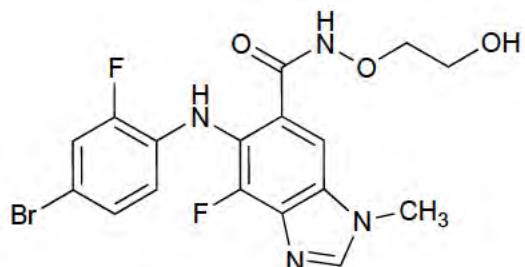
2,2'-{2-[(1*R*)-1-([(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサボロラン-4,4-ジイル}二酢酸

2,2'-{2-[(1*R*)-1-([(2,5-Dichlorobenzoyl)aminolacetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid

登録番号 26-1-B5

JAN (日本名) : ビニメチニブ

JAN (英 名) : Binimetinib



C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₃

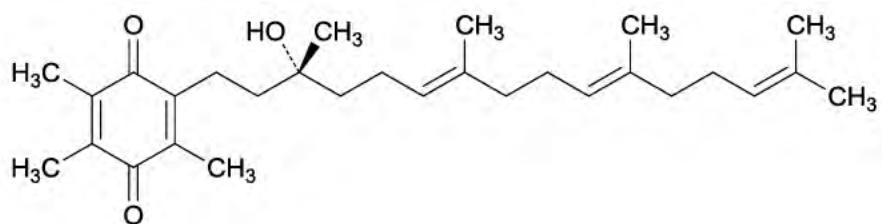
5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

登録番号 26-1-B6

JAN (日本名) : バチキノン

JAN (英 名) : Vatiquinone



C₂₉H₄₄O₃

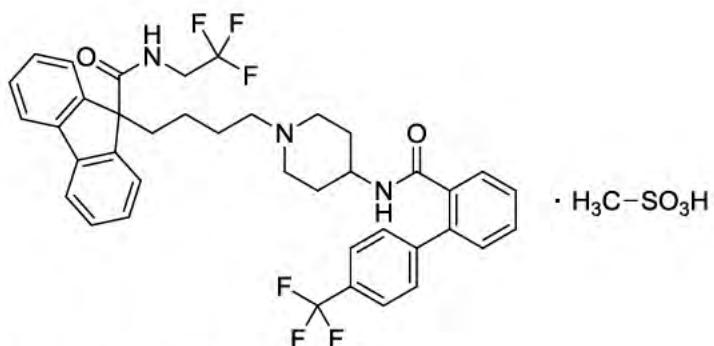
2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-ヒドロキシ-3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-6,10,14-トリエン-1-イル]-3,5,6-トリメチルシクロヘキサ-2,5-ジエン-1,4-ジオン

2-[(3*R*,6*E*,10*E*)-3-Hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-6,10,14-trien-1-yl]-3,5,6-trimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione

登録番号 26-1-B10

JAN (日本名) : ロミタピドメシリ酸塩

JAN (英 名) : Lomitapide Mesilate



C₃₉H₃₇F₆N₃O₂·CH₄O₃S

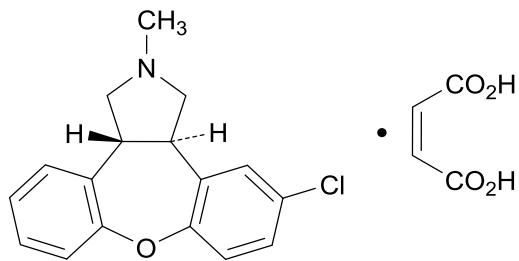
N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-{4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド 一メタンスルホン酸塩

N-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-{4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl]butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

登録番号 26-1-B18

JAN (日本名) : アセナピンマレイン酸塩

JAN (英名) : Asenapine Maleate



及び鏡像異性体

C₁₇H₁₆ClNO · C₄H₄O₄

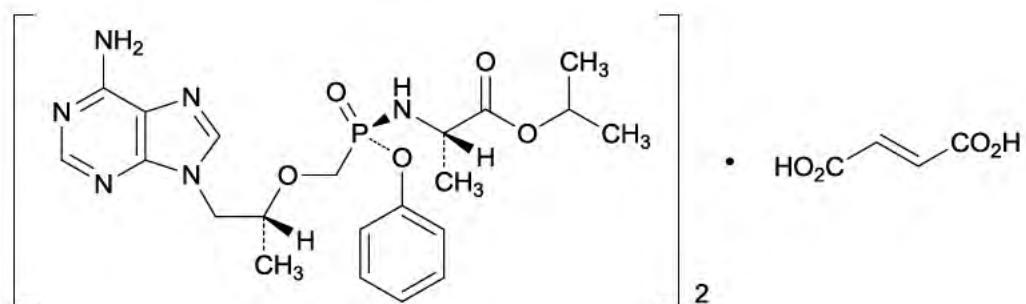
(3a*RS*,12b*RS*)-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1*H*ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-*c*]ピロール-1-マレイン酸塩

(3a*RS*,12b*RS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole monomaleate

登録番号 26-1-B21

JAN (日本名) : テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

JAN (英 名) : Tenofovir Alafenamide Fumarate



(C₂₁H₂₉N₆O₅P)₂ · C₄H₄O₄

N[(*S*)-{(1*R*)-2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル}フェノキシホスフィノイル]-L-アラニン 1-メチルエチル ヘミフマル酸塩

1-Methylethyl *N*[(*S*)-{(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxyethyl}phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate hemifumarate

登録番号 26-2-B5

JAN (日本名) : ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Pembrolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

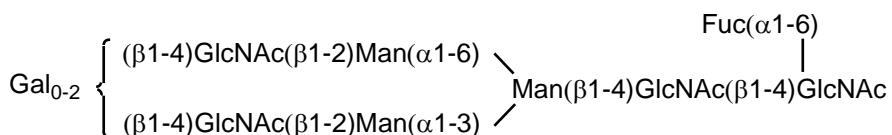
H鎖

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNNGTNF NEKFKNRRTL TTDSSTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
YRFDMGFDYW GQGT'TTVTSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTTKT
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPVLD
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N297 : 糖鎖結合 ; H鎖 K447 : 部分的プロセシング

L鎖 C218-H鎖 C134, H鎖 C226-H鎖 C226, H鎖 C229-H鎖 C229 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₅₀₄H₁₀₀₀₄N₁₇₁₆O₂₀₃₆S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₁H₃₃₇₆N₅₇₈O₆₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₅₁H₁₆₃₀N₂₈₀O₃₃₇S₅

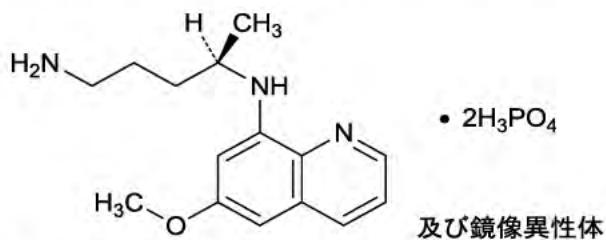
ペムブロリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。ペムブロリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ペムブロリズマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ 4 鎖) 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

Pembrolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 228 in the H-chain is substituted by Pro. Pembrolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Pembrolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号 26-3-B4

JAN (日本名) : プリマキンリン酸塩

JAN (英 名) : Primaquine Phosphate



及び鏡像異性体

C₁₅H₂₁N₃O·2H₃PO₄

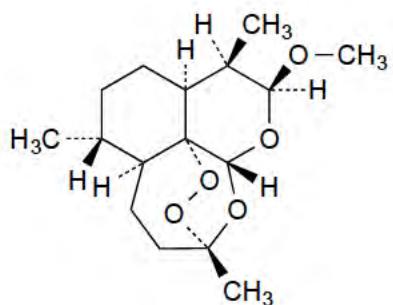
(4RS)-N⁴-(6-メトキシキノリン-8-イル)ペントン-1,4-ジアミン ニリン酸塩

(4RS)-N⁴-(6-Methoxyquinolin-8-yl)pentane-1,4-diamine diphosphate

登録番号 26-4-B1

JAN (日本名) : アルテメテル

JAN (英 名) : Artemether



C₁₆H₂₆O₅

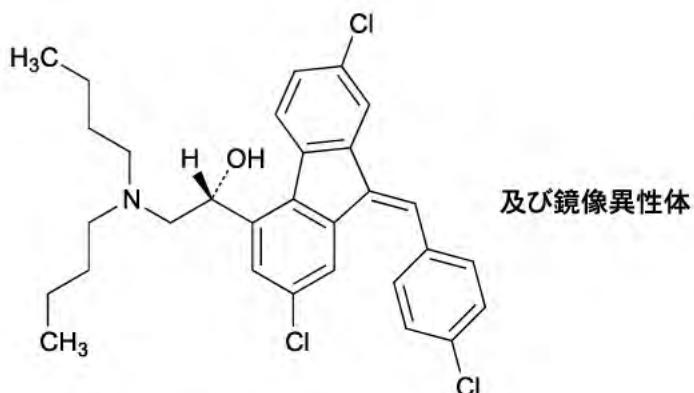
(3*R*,5*a**S*,6*R*,8*a**S*,9*R*,10*S*,12*R*,12*a**R*)-10-メトキシ-3,6,9-トリメチルデカヒドロ-1*H*-3,12-エポキシ[1,2]ジオキセピノ[4,3-*d*]イソクロメン

(3*R*,5*a**S*,6*R*,8*a**S*,9*R*,10*S*,12*R*,12*a**R*)-10-Methoxy-3,6,9-trimethyldecahydro-1*H*-3,12-epoxy[1,2]dioxepino[4,3-*d*]isochromene

登録番号 26-4-B2

JAN (日本名) : ルメファントリン

JAN (英 名) : Lumefantrine



C₃₀H₃₂Cl₃NO

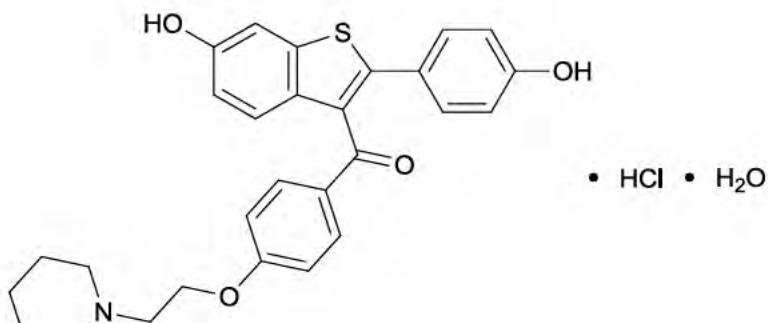
(1*RS*)-2-ジブチルアミノ-1-[(*Z*)-2,7-ジクロロ-9-(4-クロロベンジリデン)-9*H*-フルオレン-4-イル]エタノール

(1*RS*)-2-Dibutylamino-1-[(*Z*)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9*H*-fluoren-4-yl]ethanol

登録番号 26-5-B2

JAN (日本名) : ラロキシフェン塩酸塩水和物

JAN (英 名) : Raloxifene Hydrochloride Hydrate



C₂₈H₂₇NO₄S • HCl • H₂O

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノン 一塩酸塩一水和物

[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]methanone monohydrochloride monohydrate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 62

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [Off. Rec. Wld Health Org., 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 62

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [Actes off. Org. mond. Santé, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 62

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [Act. Of. Mund. Salud, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:*Recommended INN**Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula**DCI Recommandée**Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée**DCI Recomendada**Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada***adarotenum**

adarotene

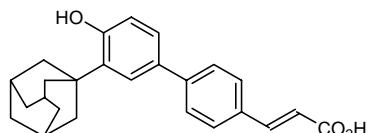
(2E)-3-[3'-(adamantan-1-yl)-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl]prop-2-enoic acid

adarotène

acide (2E)-3-[4'-hydroxy-3'-(adamantan-1-yl)biphényl-4-yl]prop-2-énoïque

adaroteno

ácido 3-[3'-(adamantan-1-il)-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-i]prop-2-enoico

C₂₅H₂₆O₃**afamelanotidum**

afamelanotide

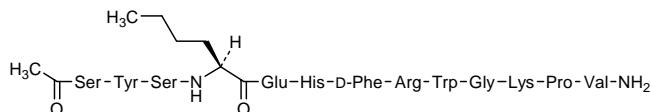
N-acetyl-L-serinyl-L-tyrosyl-L-seryl-(2S)-2-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanylglycyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valinamide

afamélanotide

N-acétyl-L-sérinyl-L-tyrosyl-L-séryl-(2S)-2-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-histidyl-D-phénylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanylglycyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valinamide

afamelanotida

N-acetyl-L-serinyl-L-tyrosyl-L-seryl-(2S)-2-aminohexanoil-L-glutamyl-L-histidyl-D-fenilalanil-L-arginil-L-triptofanilglicil-L-lisil-L-prolyl-L-valinamida

C₇₈H₁₁₁N₂₁O₁₉**alisporivirum**

alisporivir

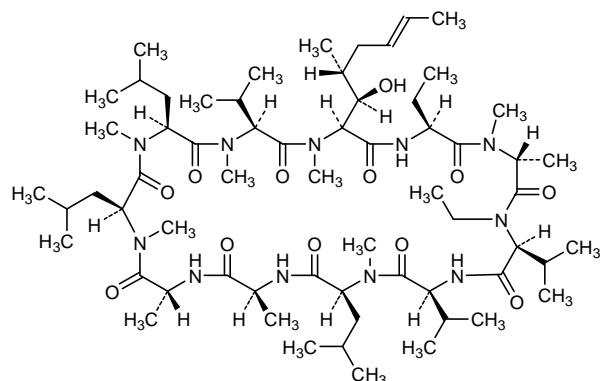
[8-(*N*-methyl-D-alanine),9-(*N*-ethyl-L-valine)]cyclosporine

alisporivir

[8-(*N*-methyl-D-alanine),9-(*N*-éthyl-L-valine)]cyclosporine

alisporivir

[8-(*N*-metil-D-alanina),9-(*N*-etil-L-valina)]ciclosporina



amenamevirus
amenamevir

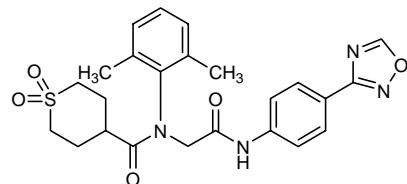
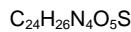
N-(2,6-dimethylphenyl)-N-(2-{{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide

aménamévir

N-(2,6-diméthylphényl)-N-(2-{{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phényl]amino}-2-oxoéthyl)-1,1-dioxothiane-4-carboxamide

amenamevir

N-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-{{[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]amino}-2-oxoetil)-1,1-dioxotiano-4-carboxamida



atigliflozinum
atigliflozin

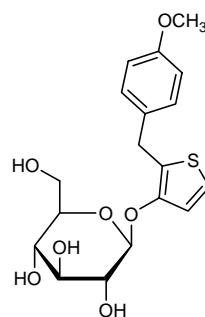
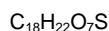
2-[(4-methoxyphenyl)methyl]thiophen-3-yl β -D-glucopyranoside

atigliflozine

β -D-glucopyranoside de 2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]thiophén-3-yde

atigliflozina

β -D-glucopiranósido de 2-[(4-metoxifenil)metyl]-3-tienilo



balapiravirum

balapiravir

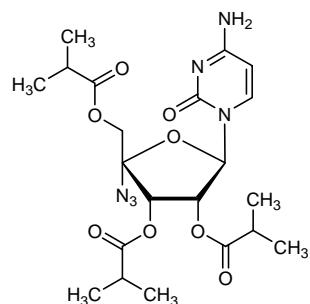
4'-C-azido-2',3',5'-tris[O-(2-methylpropanoyl)]cytidine

balapiravir

4'-C-azido-2',3',5'-tris[O-(2-méthylpropanoyl)]cytidine

balapiravir

4'-C-azido-2',3',5'-tris[O-(2-metilpropanoil)]citidina

C₂₁H₃₀N₆O₈**beloranibum**

beloran b

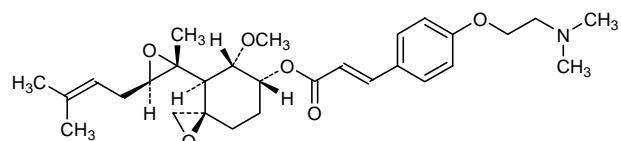
(3R,4S,5S,6R)-5-methoxy-4-[(2R,3R)-2-methyl-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)oxiran-2-yl]-1-oxaspiro[2.5]octan-6-yl (2E)-3-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}prop-2-enoate

béloran b

(2E)-3-{4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényle}prop-2-énoate de (3R,4S,5S,6R)-5-méthoxy-4-[(2R,3R)-2-méthyl-3-(3-méthylbut-2-én-1-yl)oxiran-2-yl]-1-oxaspiro[2.5]octan-6-yle

beloran b

(2E)-3-{4-[2-(dimetilamino)etox]fenil}prop-2-enoato de (3R,4S,5S,6R)- 4-[(2R,3R)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il]-5-metoxi-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ilo

C₂₉H₄₁NO₆**blinatumomabum #**

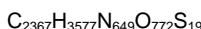
blinatumomab

immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)]/anti-[*Homo sapiens* CD3 epsilon (CD3E, Leu-4)] *Mus musculus* monoclonal antibody bispecific single chain;

Mus musculus scFv anti-CD19 [V-KAPPA (IGKV3-4-IGKJ1*01) [10.3.9] (1-111) -tris(tetraglycyl-seryl) -VH (IGHV1-54-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T) [8.8.17] (127-250)] -tetraglycyl-seryl -*Mus musculus* scFv anti-CD3E [VH (IGHV1-4-(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.12] (256-374) -valyl-glutamyl-tetrakis(diglycyl-seryl)-diglycyl-valyl-aspartyl -V-KAPPA (IGKV4-59-IGKJ5*01) [5.3.9] (393-498)] -hexahistidine

blinatumomab immunoglobuline scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)]/anti-[*Homo sapiens* CD3 epsilon (CD3E, Leu-4)] *Mus musculus* anticorps monoclonal bispécifique à chaîne unique;
Mus musculus scFv anti-CD19 [V-KAPPA (IGKV3-4-IGKJ1*01) [10.3.9] (1-111) -tris(tétraglycyl-séryl) -VH (IGHV1-54-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T [8.8.17] (127-250) -tétraglycyl-séryl -*Mus musculus* scFv anti-CD3E [VH (IGHV1-4-(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.12] (256-374) -valyl-glutamyl-tétrakis(diglycyl-séryl)-diglycyl-valyl-aspartyl -V-KAPPA (IGKV4-59-IGKJ5*01 [5.3.9] (393-498)] – hexahistidine

blinatumomab inmunoglobulina scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)]/anti-[*Homo sapiens* CD3 epsilon (CD3E, Leu-4)] anticuerpo monoclonal biespecífico de *Mus musculus* de cadena única;
Mus musculus scFv anti-CD19 [V-KAPPA (IGKV3-4-IGKJ1*01) [10.3.9] (1-111) -tris(tetraglicil-seril) -VH (IGHV1-54-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T [8.8.17] (127-250) -tetraglicil-seril -*Mus musculus* scFv anti-CD3E [VH (IGHV1-4-(IGHD)-IGHJ2*01 [8.8.12] (256-374) -valil-glutamyl-tetrakis(diglicil-seril)-diglicil-valil-aspartil -V-KAPPA (IGKV4-59-IGKJ5*01 [5.3.9] (393-498)] –hexahistidina



```

DIQLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSYLNWY QQIPGQPPKL 50
LIYDASNVLVS GIPPRFSQSGG SGTDFTLNIH PVEKVAATY HCQQSTEDPW 100
TFGGGTKLEI KGGGGSGGGG SGCGGSQVQL QSGGAELVRP GSSVKISCKA 150
SGYAFSSYYWM NWVKQRPQGG LEWIGQIWPQ DGDNTNYNGKF KGKATLTADE 200
SSSTAYMQLS SLASEDSAVY FCARRETTTV GRYYYAMDYW GGTTTVTVESS 250
GGGGSDIKLQ QSGAEELARPQ ASVAKMSCKTS GYTFTTRYTMH WVVKQRPQGGL 300
EWIGYINPSR GYTNYNQKFK DKATLTTDKS SSTAYMQLSS LTSEDSAVYY 350
CARYYDDHYC LDYWGGQGTTL TVSSVEGGSG GSGGSGGGSGG VDDIQLTQSP 400
AIMSASPGEV VTMTCRASSS VSYMNWYQOK SGTPSKRVIY DTSKVASGVDP 450
YRFSGSGSGT SYSLISSIME AEDAATYYCQ QWSSNPALTFG AGTKLELKHH 500
HHHHH 504

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
23-92 148-222 277-351 415-479

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
307 (but Pro in 308)

canosimibum canosimibe

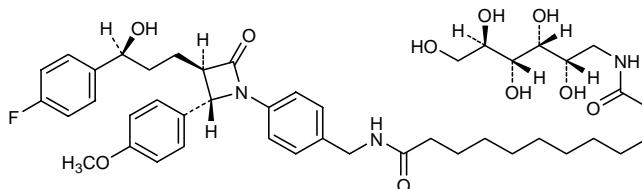
N-(1-deoxy-D-glucitol-1-C-yl)-*N*-[(4-((2*S*,3*R*))-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxoazetidin-1-yl)phenyl)methyl]dodecanediamide

canosimibe

N-(1-déoxy-D-glucitol-1-C-yl)-*N*-[(4-((2*S*,3*R*))-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophényle)-3-hydroxypropyl]-2-(4-méthoxyphényle)-4-oxoazétidin-1-yl)phényle)méthyl]dodécanediamide

canosimiba

N-(1-desoxi-D-glucitol-1-C-il)-*N*-[(4-((2*S*,3*R*))-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-1-il)fenil)metil]dodecanediamida



cixutumumab #

cixutumumab

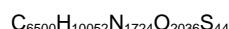
immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* insulin-like growth factor I receptor (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-460) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*06 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.23] (1-130) -IGHG1*03, R120>K (131-460), (233-213')-disulfide with lambda light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-19*01 (92.70%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01, T124>A (109'-214')]; (239-239":242-242")-bisdisulfide dimer

cixutumumab

immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-460) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*06 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.23] (1-130) -IGHG1*03, R120>K (131-460), (233-213')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-19 (92.70%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01, T124>A (109'-214')]; dimère (239-239":242-242")-bisdisulfure

cixutumumab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[receptor del factor de crecimiento insulínico-tipo 1 de *Homo sapiens* (conocido como: IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-460) [VH (IGHV1-69*06 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.23] (1-130) -IGHG1*03, R120>K (131-460), (233-213')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-214') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-19 (92.70%) -IGLJ2*01) [6.3.11] (1'-108') -IGLC2*01, T124>A (109'-214')]; dímero (239-239":242-242")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVQSGAE VKKPQSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG 50
 IIPIFGTANTQ AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAP 100
 LRFLEWSTDQD HYYYYYMDVW CKGTTTVTSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG 150
 GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT 200
 VPSSSLGTQT YICCNVNHKPS NTKVDKVKEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG 250
 PSVFLFPKPK KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA 300
 KTKPREEQYQ STYRVSLSLT VLHQDWLNKG EYKCKVSNKA LPAPIEKTTIS 350
 KAKGQPQREPQ VYTLPSPREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESENQQP 400
 ENNYKTTTPVW LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT 450
 QKSLSLSPKG 460

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQGDSSLRSY YATWYQQKPG QAPILVVIYE 50
 NKRPSGLPDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCKSR DGSGQHLVFG 100
 GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCILISD FYPGAVTVAW 150
 KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE 200
 GSTVEKTVAP AECS 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 157-213 274-334 380-438

22"-96" 157"-213" 274"-334" 380"-438"

Intra-L 22-87' 136"-195'

22"-87" 136"-195"

Inter-H-L 233-213' 233"-213"

Inter-H-H 239-239" 242-242"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 310, 310"

coleneuramidum

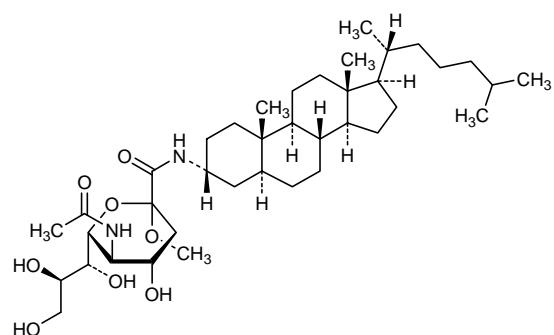
coleneuramide

5-acetamido-*N*-(5 α -cholestane-3 α -yl)-3,5-dideoxy-2-O-methyl-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonamide

coléneuramide

5-acétamido-*N*-(5 α -cholestane-3 α -yl)-3,5-didéoxy-2-O-méthyl-D-glycéro- α -D-galacto-non-2-ulopyranosonamide

coleneuramida

5-acetamido-*N*-(5 α -colestan-3 α -il)-3,5-didesoxi-2-O-métil-D-glicero- α -D-galacto-non-2-ulopiranosonamida**cositecanum**

cositecan

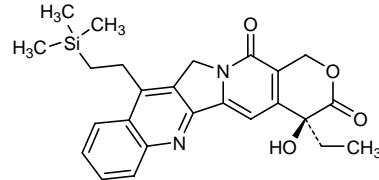
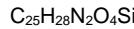
(4S)-4-ethyl-4-hydroxy-11-[2-(trimethylsilyl)ethyl]-1,12-dihydro-14H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H)-dione

cositécan

(4S)-4-éthyl-4-hydroxy-11-[2-(triméthylsilyl)éthyl]-1,12-dihydro-14H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,14(4H)-dione

cositecán

(4S)-4-etil-4-hidroxi-11-[2-(trimetilsilil)etil]-1,12-dihidro-14H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H)-diona

**cutamesinum**

cutamesine

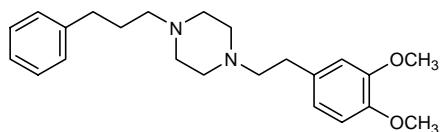
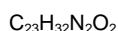
1-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine

cutamésine

1-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-(3-phénylpropyl)pipérazine

cutamesina

1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina

**davunetidum**

davunetide

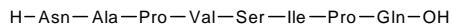
human activity-dependent neuroprotector (ADNP)-(354-361)-peptide

davunétide

neuroprotecteur activité-dépendant humain (ADNP)-(354-361)-peptide

davunetida

neuroprotector humano dependiente de actividad (ADNP)-péptido-(354-361)

**delafloxacinum**

delafloxacin

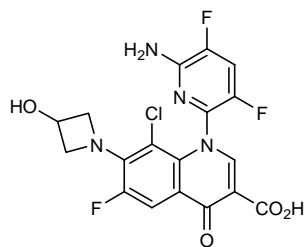
1-(6-amino-3,5-difluoropyridin-2-yl)-8-chloro-6-fluoro-7-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

délaflroxacine

acide 1-(6-amino-3,5-difluoropyridin-2-yl)-8-chloro-6-fluoro-7-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

delafloxacino

ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

**dirucotidum**

dirucotide

human myelin basic protein (myelin membrane encephalitogenic protein)-(216-232)-peptide

L- α -aspartyl-L- α -glutamyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-valyl-L-valyl-L-histidyl-L-phenylalanyl-L-phenylalanyl-L-lysyl-L-asparaginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-threonyl-L-prolyl-L-arginyl-L-threonine

dirucotide	protéine basique de la myéline humaine (protéine encéphalitogénique de la membrane de la myéline)-(216-232)-peptide L- α -aspartyl-L- α -glutamyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-valyl-L-valyl-L-histidyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-lysyl-L-asparaginyl-L-isoleucyl-L-valyl-L-thréonyl-L-prolyl-L-arginyl-L-thréonine
dirucotida	proteína básica de la mielina humana (proteína encefalítogénica de la membrana de mielina)-péptido (216-232) L- α -aspartil-L- α -glutamil-L-asparaginil-L-proil-L-valil-L-valil-L-histidil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-lisil-L-asparaginil-L-isoleucil-L-valil-L-treonil-L-proil-L-arginil-L-treonina
	C ₉₂ H ₁₄₁ N ₂₅ O ₂₆
	H—Asp—Glu—Asn—Pro—Val—Val—His—Phe—Phe— 10 Lys—Asn—Ile—Val—Thr—Pro—Arg—Thr—OH 17
dutogliptinum dutogliptin	[(2R)-1-{[(3R)-pyrrolidin-3-ylamino]acetyl}pyrrolidin-2-yl]boronic acid
dutogliptine	acide [(2R)-1-{[(3R)-pyrrolidin-3-ylamino]acétyl}pyrrolidin-2-yl]boronique
dutogliptina	ácido [(2R)-1-{[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]acetil}pirrolidin-2-il]borónico
	C ₁₀ H ₂₀ BN ₃ O ₃
elacytarabinum elacytarabine	4-amino-1-{5-O-[(9E)-octadec-9-enoyl]- β -D-arabinofuranosyl}=pyrimidin-2(1H)-one
élacytarabine	4-amino-1-[5-O-[(9E)-octadéc-9-énoyl]- β -D-arabinofuranosyl]=pyrimidin-2(1H)-one
elacitarabina	4-amino-1-{5-O-[(9E)-octadec-9-enoil]- β -D-arabinofuranosil}pirimidin-2(1H)-ona
	C ₂₇ H ₄₅ N ₃ O ₆

elotuzumab #

elotuzumab

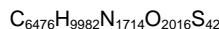
immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* SLAM family member 7 (SLAM7, CD2 subset 1, CS1, CD2-like receptor-activating cytotoxic cells, CRACC, 19A24, CD319), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (81.60%) -IGHJ2*01, R120>Q) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (84.20%) -IGKJ2*01, L124>V) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

elotuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* membre 7 de la famille SLAM (SLAM7, CD2 subset 1, CS1, CD2-like receptor-activating cytotoxic cells, CRACC, 19A24, CD319), anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (81.60%) -IGHJ2*01, R120>Q) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (84.20%) IGKJ2*01, L124>V) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

elotuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* miembro 7 de la familia SLAM (conocido como: SLAM7, CD2 subset 1, CS1, CD2-like receptor-activating cytotoxic cells, CRACC, 19A24, CD319), anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-74*01 (81.60%) -IGHJ2*01, R120>Q) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (120-449)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-27*01 (84.20%) IGKJ2*01, L124>V) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero(228-228":231-231")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPQGSSLRL	SCAASGFDF	RYWMSWVRQA	PGKGLEWIGE	50
INPDSTINY	APSLKDKFII	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARPD	100
GNYWYFDWVG	QGTLTVTSSA	STKGPSVPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSWG	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSVVTV	PSSSLCTQTY	200
ICNVNHPNSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCP	CPAPELLGGP	SVFLFPKPK	250
DTLMISRTPE	VTCVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS	300
TYRVVSVLTV	LHQDWLNKE	YKCKVSNKAL	PAPIKTIISK	AKGQPREPVQ	350
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQE	NNYKTTPPV	400
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK	449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQDVG	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW	50
ASTRHTGPDI	RFGSGSGSTD	FTLTISSILQP	EDVATYYCQQ	YSSYPYTFGQ	100
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSCTA	SVVCLNNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGECA				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22"-96"	146"-202"	263"-323"	369"-427"
	22"-96"	146"-202"	263"-323"	369"-427"
Intra-L	23"-88"	134"-194"		
	23"-88"	134"-194"		
Inter-H-L	222-214"	222"-214"		
Inter-H-H	228-228"	231-231"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
299, 299"

farletuzumabum #
farletuzumab

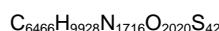
immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* folate receptor 1 (FOLR1, folate receptor alpha, FR-alpha, adult folate-binding protein, FBP, ovarian tumor-associated antigen MOv18)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*03 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01, L123>P) [8.8.12] (1-119)-*Homo sapiens* IGHG1*01 (120-449)], (222-217')-disulfide with kappa light chain (1'-217') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (80.20%) -IGKJ2*01, L124>V) [7.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01 (111'-217')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

farletuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* récepteur 1 du folate (FOLR1, folate receptor alpha, FR-alpha, adult folate-binding protein, FBP, ovarian tumor-associated antigen MOv18)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-30*03 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01, L123>P) [8.8.12] (1-119)-*Homo sapiens* IGHG1*01 (120-449)], (222-217')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (80.20%) -IGKJ2*01, L124>V) [7.3.11] (1-110') -*Homo sapiens* IGKC*01 (111'-217')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

farletuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[receptor 1 de folato de *Homo sapiens* (conocido como: FOLR1, folate receptor alpha, FR-alpha, adult folate-binding protein, FBP, ovarian tumor-associated antigen MOv18)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-30*03 (82.70%) -(IGHD)-IGHJ5*01, L123>P) [8.8.12] (1-119)-*Homo sapiens* IGHG1*01 (120-449)], (222-217')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (80.20%) -IGKJ2*01, L124>V) [7.3.11] (1'-110') -*Homo sapiens* IGKC*01 (111'-217')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVESGGG VVQPGGRSLRL SCSASGFTFS GYGLSWVRQA PGKGLEWVAM 50
ISSGGSYTYYY ADSVKGRFAI SRDNAKNTLF LQMDSLRPED TGYYFCARHG 100
DDPAWFAYWG QGTPVTVSSA STKGPSVFPPL APSSKSTSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVWS NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPKPK 250
DTLMISRTP E VTCVVVDVSI EDPEVKFNWY VGDEVHNNAK TKPREGQYNS 300
TYRVSVLTV LHQDWLNKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREGQV 350
YTLPSPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWEESNGQPE NNYKTPPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQLTQSPSS LSASVQDRVT ITCSVSSIS SNNLHWYQQK PGKAPKPWIY 50
GTSNLASGVPI SRFSGSGSGT DYTFTISSLQ PEDIATYYCQ QWSSTPYMYT 100
FGQGTTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ 150
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT 200
HQGLSSPVTK SFNRGEC 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L 23"-89" 137"-197"
23"-89" 137"-197"
Inter-H-L 222-217' 222"-217"
Inter-H-H 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
299, 299"

fidaxomicinum
fidaxomicin

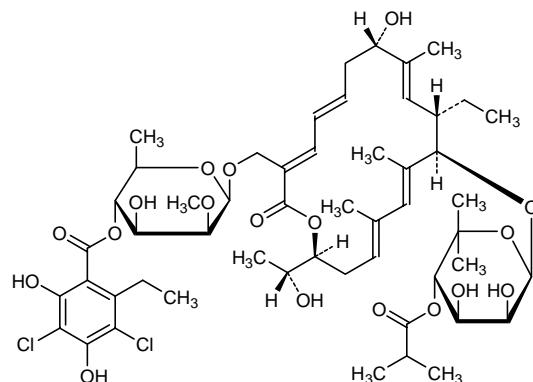
(*3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S*)-3-{{(6-deoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-methyl-β-D-mannopyranosyl)oxy}methyl}-12-{{[6-deoxy-5-C-methyl-4-O-(2-methylpropanoyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy}-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacycloocta-3,5,9,13,15-pentaen-2-one

fidaxomicine

(*3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S*)-3-{{(6-déoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-éthyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-méthyl-β-D-mannopyranosyl)oxy)méthyl}-12-{{[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-(2-méthylpropanoyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy}-11-éthyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyéthy]-9,13,15-triméthyloxacyclooctadéca-3,5,9,13,15-pentaén-2-one

fidaxomicina

3-{{(6-desoxi-4-O-(3,5-dicloro-2-etyl-4,6-dihidrox benzoil)-2-O-metil-β-D-manopiranosi)oxi]metil}-12-{{6-desoxi-5-C-metil-4-O-(2-metilpropanoil)-β-D-lyxo-hexopiranosi]oxi)-11-etyl-8-hidroxi-18-[(1*R*)-1-hidroxietil]-9,13,15-trimetiloxacicoloocta-3,5,9,13,15-pentaen-2-ona

**figitumumabum #**
figitumumab

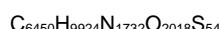
immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.18] (1-125) -IGHG2*01, CH3 K130>del (126-450)], (139-214')-disulfide with kappa light chain (1-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (95.80%) -IGKJ2*04) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); (227-227":228-228":231-231":234-234")-tetradisulfide dimer

figitumumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.18] (1-125) -IGHG2*01, CH3 K130>del (126-450)], (139-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (95.80%) -IGKJ2*04) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dimère (227-227":228-228":231-231":234-234")-tétradisulfure

figtumumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 de *Homo sapiens* (conocido como: IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*: cadena pesada gamma2 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.18] (1-125) -IGHG2*01, CH3 K130>del (126-450)], (139-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (95.80%) -IGKJ2*04) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dímero (227-227":228-228":231-231":234-234")-tetradisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCTASGFTFS SYAMNNWVRQA PGKGLEWVSA 50
 ISGGGGTFY ADSVKGRFTI SRDNNSRTTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDL 100
 GNSDSYYYYY GMDWVGQGT TTVSSASTKG PSVFLAPCS RSTSESTAAL 150
 GCLVKDYFPE PVTWSWNSGA LTSGVHTFPV VLQSSGLYSL SSVTVTPSSN 200
 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVG KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GDSVLFPPK 250
 PKDTLMISR P PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGEVHN AKTKPREEQF 300
 NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP 350
 QVYTLPPSR EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNQ PENNYKTTPP 400
 MLSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFS CS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIOMTOFPSS LSASVGRVRT ITCRASQNRD NDLGWYQOKP GKAPKRILYA 50
 ASRLHRGVPS RFSGSSGSTE FTILTISQLP EDFATYYCLQ HNSYPCSFQ 100
 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEc 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 152-208 265-325 371-429
 22"-96" 152"-208" 265"-325" 371"-429"
 Intra-L 23"-88" 134"-194"
 23"-88" 134"-194"
 Inter-H-L 139-214' 139"-214"
 Inter-H-H 227-227" 228-228" 231-231" 234-234"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 301, 301"

fosbretabulinum

fosbretabulin

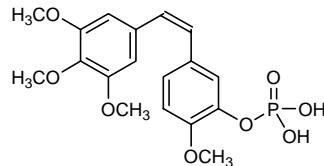
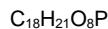
2-methoxy-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethenyl]phenyl dihydrogen phosphate

fosbrétabuline

dihydrogénophosphate de 2-méthoxy-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthényl]phényle

fosbretabulina

dihidrógenofosfato de 2-metoxi-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etenil]fenilo



fostamatinibum

fostamatinib

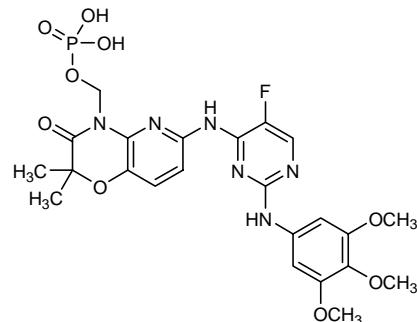
[6-((5-fluoro-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl dihydrogen phosphate

fostamatinib

dihydrogénophosphate de [6-(5-fluoro-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]pyrimidin-4-yl)amino)-2,2-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl]méthyle

fostamatinib

dihidrógenofosfato de [6-(5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimétíl-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-il]metilo

 $C_{23}H_{26}FN_6O_9P$ **ideglitazarum**

ideglitazar

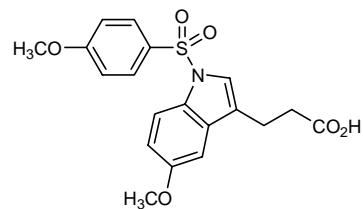
3-[5-methoxy-1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]propanoic acid

indéglitazar

acide 3-{5-méthoxy-1-(4-méthoxybenzènesulfonyl)-1*H*-indol-3-yl}propanoïque

ideglitazar

ácido 3-[5-metoxi-1-(4-metoxibencenosulfonil)-1*H*-indol-3-il]propanoico

 $C_{19}H_{19}NO_6S$ **ingenoli mebutatum**

ingenol mebutate

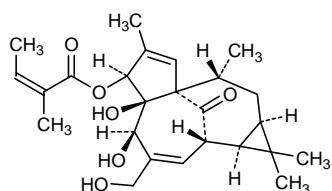
(1*aR*,2*S*,5*R*,5*aS*,6*S*,8*aS*,9*R*,10*aR*)-5,5*a*-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-octahydro-1*H*-2,8*a*-methanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulen-6-yl (2*Z*)-2-methylbut-2-enoate

mébutate d'ingénol

(2*Z*)-2-méthylbut-2-énoate de (1*aR*,2*S*,5*R*,5*aS*,6*S*,8*aS*,9*R*,10*aR*)-5,5*a*-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)-1,1,7,9-tétraméthyl-11-oxo-1*a*,2,5,5*a*,6,9,10,10*a*-octahydro-1*H*-2,8*a*-méthanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulén-6-yle

mebutato de ingenol

(*2Z*)-2-metilbut-2-enoato de (*1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR*)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1*H*-2,8a-metanociclopenta[*a*]ciclopropa[*e*][10]anulen-6-ilo

 $C_{25}H_{34}O_6$ **laninamivirum**

laninamivir

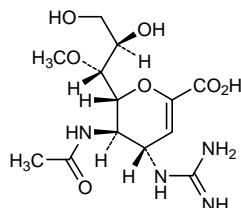
(*2R,3R,4S*)-3-acetamido-2-[(*1R,2R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid

laninamivir

acide (*2R,3R,4S*)-3-acétamido-2-[(*1R,2R*)-2,3-dihydroxy-1-méthoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylique

laninamivir

ácido (*2R,3R,4S*)-3-acetamido-2-[(*1R,2R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-4-guanidino-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-carboxílico

 $C_{13}H_{22}N_4O_7$ **lesogaberanum**

lesogaberan

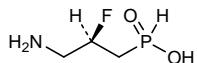
(*2R*)-3-amino-2-fluoropropylphosphinic acid

lésogabéran

acide [(*2R*)-3-amino-2-fluoropropyl]phosphinique

lesogaberán

ácido (*2R*)-3-amino-2-fluoropropilfosfínico

 $C_3H_9FNO_2P$ **limiglidolum**

limiglidole

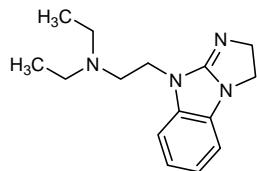
2-(2,3-dihydro-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-9-yl)-*N,N*-dimethylethanamine

limiglidole

2-(2,3-dihydro-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-9-yl)-
N,N-diéthyléthanamine

limiglidol

2-(2,3-dihydro-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzoimidazol-9-il)-
N,N-dimetiletanamina

 $C_{15}H_{22}N_4$ 

lotilicinum
lotilibcin

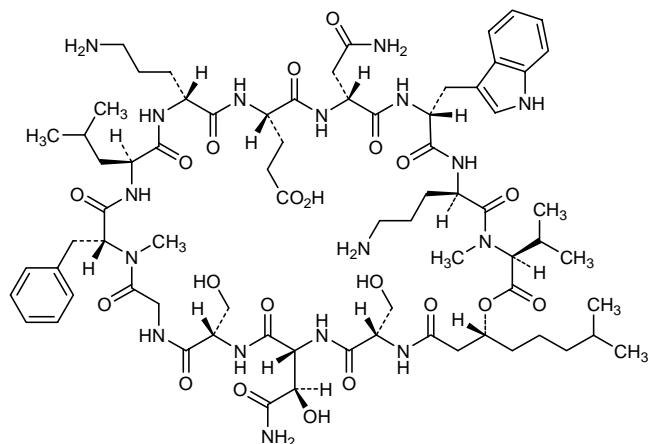
3-[(3*S*,6*R*,9*R*,12*R*,15*S*,18*R*,21*S*,24*R*,30*S*,33*R*,36*S*,40*R*)-33-[(1*R*)-2-amino-1-hydroxy-2-oxoethyl]-12-(2-amino-2-oxoethyl)-6,18-bis(3-aminopropyl)-24-benzyl-30,36-bis(hydroxymethyl)-9-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-4,25-dimethyl-40-(4-methylpentyl)-21-(2-methylpropyl)-3-(propan-2-yl)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-tridecaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-dodecaazatetracontan-15-yl]propanoic acid

lotilibcine

acide 3-[(3*S*,6*R*,9*R*,12*R*,15*S*,18*R*,21*S*,24*R*,30*S*,33*R*,36*S*,40*R*)-33-[(1*R*)-2-amino-1-hydroxy-2-oxoéthyl]-12-(2-amino-2-oxoéthyl)-6,18-bis(3-aminopropyl)-24-benzyl-30,36-bis(hydroxyméthyl)-9-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-4,25-diméthyl-40-(4-méthylpentyl)-21-(2-méthylpropyl)-3-(propan-2-yl)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-tridécaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-dodécaazatétracontan-15-yl]propanoïque

lotilibcina

ácido 3-[(3*S*,6*R*,9*R*,12*R*,15*S*,18*R*,21*S*,24*R*,30*S*,33*R*,36*S*,40*R*)-33-[(1*R*)-2-amino-1-hidroxi-2-oxoétil]-12-(2-amino-2-oxoétil)-6,18-bis(3-aminopropil)-24-bencil-30,36-bis(hidroximetil)-9-(1*H*-indol-3-ilmetil)-4,25-dimetil-40-(4-metilpentil)-21-(2-metilpropil)-3-(propan-2-il)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-tridecaoxo-1-oxa-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37-dodecaazatetracontan-15-il]propanoico

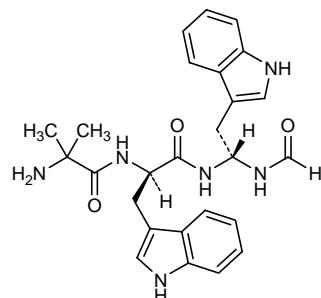
 $C_{73}H_{111}N_{17}O_{21}$ 

macimorelinum
macimorelin N^2 -(2-amino-2-methylpropanoyl)- N^1 -[(1*R*)-1-formamido-2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-D-tryptophanamide

macimoréline

 N^2 -(2-amino-2-méthylpropanoyl)- N^1 -[(1*R*)-1-formamido-2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl]-D-tryptophanamide

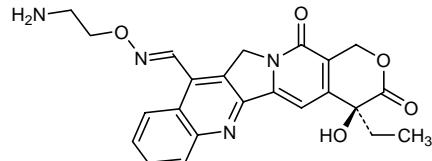
macimorelina

 N^2 -(2-amino-2-métilpropanoil)- N^1 -[(1*R*)-1-formamido-2-(1*H*-indol-3-il)etil]-D-triptofanamide $C_{26}H_{30}N_6O_3$ **namitecanum**
namitecan(4*S*)-11-((*E*)-[(2-aminoethoxy)imino]methyl)-4-ethyl-4-hydroxy-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*)-dione

namitécan

(4*S*)-11-((*E*)-[(2-aminoéthoxy)imino]métihyl)-4-éthyl-4-hydroxy-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,14(4*H*)-dione

namitecán

(4*S*)-11-((*E*)-[(2-aminoetoxi)imino]metil)-4-etyl-4-hidroxi-1,12-dihidro-14*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolina-3,14(4*H*)-diona $C_{23}H_{22}N_4O_5$ **necitumumabum #**
necitumumab

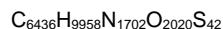
immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* epidermal growth factor receptor (EGFR, ERBB1, HER1)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-30-4*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.13] (1-121) -IGHG1*03, CH1 F5>L (122-451), (224-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (93.70%) -IGKJ4*01, V124>A) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

necitumumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, ERBB1, HER1)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-30-4*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.13] (1-121) -IGHG1*03, CH1 F5>L (122-451)], (224-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (93.70%) -IGKJ4*01, V124>A) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

necitumumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[receptor del factor de crecimiento epidérmico de *Homo sapiens* (conocido como: EGFR, ERBB1, HER1)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-30-4*01 (96.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.13] (1-121) -IGHG1*03, CH1 F5>L (122-451)], (224-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (93.70%) -IGKJ4*01, V124>A) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQESGPQ LVKPSQTLSL TCTVSGGSIS SGDYYWSWIR QPPGKGLEWI 50
 GYIYYSGGSTD YNPSLKSRTV MSVDTSKNQF SLKVNSVTAA DTAVYYCARV 100
 SIFGVGTFDLY WGQGTLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
 TYICNVNHHKP SNTKVDKRV E PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSPVFLPPK 250
 PKDTLMISR PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTPREEQY 300
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREG 350
 QVVTLPSPRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
 VLDSDGSSFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
 K 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD 50
 ASN RATGIPA RFSGSGSGSTD FTLLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG 100
 GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSDKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-97 148-204 265-325 371-429
 22"-97" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
 Intra-L 23-88' 134"-194'
 23"-88" 134""-194""
 Inter-H-L 224-214' 224"-214"
 Inter-H-H 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 301, 301"

oportuzumab monatoxum #

oportuzumab monatox

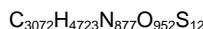
immunoglobulin scFv fusion protein, anti-[*Homo sapiens* tumor-associated calcium signal transducer 1 (TACSTD1, gastrointestinal tumor-associated protein 2, GA733-2, epithelial glycoprotein 2, EGP-2, epithelial cell adhesion molecule Ep-CAM, KSA, KS1/4 antigen, M4S1, tumor antigen 17-1A, CD326)] humanized monoclonal antibody scFv fused with *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A; hexahistidyl -humanized scFv [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (78%)- IGKJ1*01, I126>L) [11.3.9] (7-118) -26-mer linker -VH (*Homo sapiens* IGHV7-4-1*02 -(IGHD)-IGHJ4*01, V124>L) [8.8.9] (145-260)] -20-mer linker -*Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A (ETA) [277-633 precursor fragment, containing domain II (281-393) with furin proteolytic cleavage site (302-313), domain Ib (394-433), domain III (434-637)] (281-637) -hexahistidyl-lysyl-aspartyl-glutamyl-leucyl

oportuzumab monatox

immunoglobuline scFv protéine de fusion, anti-[*Homo sapiens* transducteur 1 du signal calcium associé aux tumeurs (TACSTD1, protéine 2 associée aux tumeurs gastrointestinales, GA733-2, glycoprotéine épithéliale 2, EGP-2, molécule d'adhésion des cellules épithéliales Ep-CAM, KSA, antigène KS1/4, M4S1, antigène tumoral 17-1A, CD326)] anticorps monoclonal humanisé scFv fusionné avec l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa*; hexahistidyl -scFv humanisé [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (78%) - IGKJ1*01, I126>L) [11.3.9] (7-118) -linker 26-mer -VH (*Homo sapiens*IGHV7-4-1*02 -(IGHD)-IGHJ4*01, V124>L) [8.8.9] (145-260)] -linker 20-mer -*Pseudomonas aeruginosa* exotoxine A (ETA) [fragment précurseur 277-633, comprenant domaine II (281-393) dont site de clivage protéolytique par la furine (302-313), domaine Ib (394-433), domaine III (434-637)] (281-637) - hexahistidyl-lysyl-aspartyl-glutamyl-leucyl

oportuzumab monatox

inmunoglobulina scFv proteína de fusión, anti-[*Homo sapiens* transductor 1 de la señal de calcio asociado a los tumores (TACSTD1, proteína 2 asociada a los tumores gastrointestinales, GA733-2, glicoproteína epitelial 2, EGP-2, molécula de adhesión de las células epiteliales Ep-CAM, KSA, antígeno KS1/4, M4S1, antígeno tumoral 17-1A, CD326)] anticuerpo monoclonal humanizado scFv fusionado con la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*; hexahistidyl -scFv humanizado [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-1-39*01 (78%) - IGKJ1*01, I126>L) [11.3.9] (7-118) -linker 26-mer -VH (*Homo sapiens*IGHV7-4-1*02 -(IGHD)-IGHJ4*01, V124>L) [8.8.9] (145-260)] -linker 20-mer -*Pseudomonas aeruginosa* exotoxina A (ETA) [fragmento precursor 277-633, que comprende el dominio II (281-393) con el sitio de ruptura proteolítica por furina (302-313), dominio Ib (394-433), dominio III (434-637)] (281-637) - hexahistidyl-lisil-aspartil-glutamyl-leucil



scFv fusion protein / scFv protéine de fusion / scFv proteína de fusión
 HHHHHDDIQM TQSPSSLSAS VGDRTVTITCR STKSLLHSNG ITYLYWYQQK 50
 PGKAKPILLIY QMSNLASGVP SRFSSSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCA 100
 QNLIEIPRTFG QGTKVELKRA TPSHNSHQVP SAGGPTANSQ TSGSEVQLVQ 150
 SGPGLVQPGG SVRISCAASG YTFTNYGMNW VKQAPGKGLE WMGWINTYTG 200
 ESTYADASFKG RFTFSLDTSQ SAAYLQINSL RAEDTAVYCC ARFAIKGDYW 250
 GQGTLLITVSS EFGGAPEFPK PSTPPGSSGL EGGSALALTA HQACHLPLET 300
 FTRHRQPRGW EQLEQCGYPV QRIVALYLAQ RLSWNQVDQV IRNALASPGS 350
 GGDLGEAIRQ PQEQLARLALT LAAAESERFV RQGTGNDEAG AASADVSSLT 400
 CPVAAGECAG PADSGDALLR RNYPTGAFL GDGGDVSFST RGTQNWTVER 450
 LLQAHROLEE RGYVFVGYHG TFLEAAQSIV FGGVRARSQD LDAIWRGFYI 500
 AGDPALAYGY AQDQEPDARG RIRNGALLRV YVPRSSLPGF YRTGLTLAAP 550
 EAAGEVERLI GHPLPLRLDA ITGPEEEGGR LETILGWPLA ERTVVIPSAT 600
 PTDPNVGGD LDPSSIDPKE QAISALPDYA SQPGKPPHHH HHHKDEL 647

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 29-99 166-240 294-316 401-408

N-glycosylation site / Site de N-glycosylation / Posición de N-glicosilación
 445

panobacumab #
panobacumab

immunoglobulin M-kappa [*Pseudomonas aeruginosa* serotype IATS O11], *Homo sapiens* monoclonal antibody with a *Mus musculus* J chain; mu heavy chain (1-569) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-74*01 (92.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.7.10] (1-116) -IGHM*03 (117-569)], (130-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-30*01 (100%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -IGKC*01 (113'-219'); (330-330")-monodisulfide dimer; (407-407":568-568")-octadisulfide between 5 dimers (a-e) to form a pentamer; pentamer (407'a-15"":568e-69"")-bisdisulfide with *Mus musculus* J chain (1""-138"")

panobacumab

immunoglobuline M-kappa [*Pseudomonas aeruginosa* sérotype IATS O11], *Homo sapiens* anticorps monoclonal avec la chaîne J de *Mus musculus*; chaîne lourde mu (1-569) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-74*01(92.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.7.10] (1-116) -IGHM*03 (117-569)], (130-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-30*01 (100%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -IGKC*01 (113'-219'); dimère (330-330")-monodisulfure; pentamère fait de 5 dimères (407-407":568-568")-octadisulfure; pentamère (407'a-15"":568e-69"")-bisdisulfure avec la chaîne J de *Mus musculus* (1""-138"")

panobacumab

inmunoglobulina M-kappa [*Pseudomonas aeruginosa* serotipo IATS O11], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* con una cadena J de *Mus musculus*; cadena pesada mu (1-569) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-74*01(92.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.7.10] (1-116) -IGHM*03 (117-569)], (130-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV2-30*01 (100%) -IGKJ4*01) [11.3.9] (1'-112') -IGKC*01 (113'-219'); dímero (330-330")-monodisulfuro; pentámero compuesto de 5 dímeros (407-407":568-568")-octadisulfuro; pentámero (407'a-15"":568e-69"")-bisdisulfuro con la cadena J de *Mus musculus* (1""-138"")

 $C_{38714}H_{60189}N_{10637}O_{12187}S_{322}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EEOVWESGGG FVQPGGSSLRL SCASAAGFTTFS PYWMHWVRQA PGKGLVVWSR 50
 EEOVWESGGG FVQPGGSSLRL SCASAAGFTTFS PYWMHWVRQA PGKGLVVWSR 50
 HEAVY CHAIN Y QMNSLRAEDT AVYYCARDRY 100
 YGPEMMWGQT MVTVSSGSAS APTLFLPLVSC ENSPSDTTSV AVGCLAQDFL 150
 PDSITFSWKY KNNSDISSSTE GFPSPVLRGGK YAATSQVLLP SKDVMQGTDE 200
 HVVKVQHNPN GNKEKNVPPLP VIAEPLPPKVSV VFVPPRDGFV GPNPKSKLIC 250
 QATGFSPROI QVSWLREKGKQ VGSSVTTDQV QAEAKESGPT TYKVTLTSLTI 300
 KESDWLSQSM FTCRVDRHGRQ TFFQONASSMC VPDDQTAIRV FAIPPSFASI 350
 FLTKSTKLITC LVTDLITTYDVS VITVSWTRQNG EAVKHTHTNIS ESHPNATFSA 400
 VGEASICEDD WNSGERFTCT VTHHTDLPSL KQTISRPKGV ALHRPDVYLL 450
 PPAREQLNLR ESATITCLCVT GFPSPADVFVQ WMQRQGPPLSP EKYVTSAPMP 500
 EPQAPGRYFA HSILTVSEEER WNTGETYTCV VAHEALPNRV TERTVDKSTG 550
 KPTLYNVSLV MSDTAGTCY 569

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSSLV YSDGNNTYLNW FQQRPGQSPR 50
 RLIYKVSNRD SGVPRDFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGW YYCMQGTHWP 100
 LTFGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPPSDEQL KQTSRASVCL LNNFYPREAK 150
 QWKVVDNALQ SGNSQESVTRT QDSKDSTYSL SSTLTLKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLLSEPV TKSFNRRGEC 219

J chain / Chaîne J / Cadena J
 GDDEATILAD NKCMTCTRVT SRIIPSTEDPN EDIVERNIRI VVPLNNRENI 50
 SDPTSPRLRN FVYHLSDVCK KCDPVEVELE DQVVTATQSN ICNEDDGVE 100
 TCYMYDRNKC YTTMVPLRYH GETKVMVQAAL TPDSCTYPD 138

Disulfide bridges location / Posiciónes de los pontos disulfure /
 Posiciones de los puentes disulfuro Intra chain
 -IG monomer
 Intra-H 22-95 144-204 250-313 360-419 467-529
 22"-95" 144"-204" 250"-313" 360"-419" 467"-529"
 Intra-L 23"-93" 139"-199" 23"-93" 139"-199"
 Inter-H-L 130-219" 130"-219"
 Inter-H-H 330-330"
 -J chain and pentamer
 Intra-J 13"-102" 72"-92" 110"-135"
 Inter-H-H 407a-407b 407b-407c 407c-407d 407d-407e
 568a-568b 568b-568c 568c-568d 568d-568e
 Inter-H-J 407'a-15" 568e-69"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 IG monomer 162, 162", 325, 325", 388, 388", 395, 395", 556, 556"
 J chain 49"

pitolisantum

pitolisant

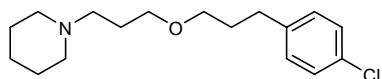
1-(3-[3-(4-chlorophenyl)propoxy]propyl)piperidine

pitolisant

1-(3-[3-(4-chlorophényl)propoxy]propyl)pipéridine

pitolisant

1-(3-[3-(4-clorofenil)propox]propil)piperidina

 $C_{17}H_{26}ClNO$ **pozaniclinum**

pozanicline

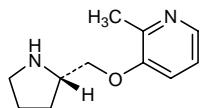
2-methyl-3-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]methoxy)pyridine

pozanicline

2-méthyl-3-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy)pyridine

pozaniclina

2-metil-3-[(2S)-pirrolidin-2-i]metoxi)piridina

 $C_{11}H_{16}N_2O$ **racotumomabum #**

racotumomab

immunoglobulin G1-kappa, anti-idiotype anti-[anti-
(*N*-glycolylneuraminic acid (NeuGc, NGNA)-gangliosides GM3) *Mus musculus* IgM-kappa monoclonal ant body P3], *Mus musculus* monoclonal ant body;
gamma1 heavy chain (1-445) [*Mus musculus* VH (IGHV1S56*01 - (IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01, CH1 E84.2>Q, *N*-glycosylation sites CH2 N84.4, CH3 N84.4 (122-445)], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGHKV10-96*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC1*01 (108'-214')]; (225-225":228-228":230-230")-trisdisulfide dimer

racotumomab

immunoglobuline G1-kappa, anti-idiotype anti-[anti-(acide *N*-glycolylneuraminique (NeuGc, NGNA)-gangliosides GM3) anticorps monoclonal IgM-kappa murin P3], *Mus musculus* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-445) [*Mus musculus* VH (IGHV1S56*01 -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01, CH1 E84.2>Q, sites de *N*-glycosylation CH2 N84.4, CH3 N84.4 (122-445)], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGHKV10-96*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC1*01 (108'-214')]; dimère (225-225":228-228":230-230")-trisdisulfure

racotumomab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-idiótipo anti-[anti-(ácido N-glicolilneuramínico (NeuGc, NGNA)-gangliósidos GM3) anticuerpo monoclonal murino P3 IgM-kappa], anticuerpo monoclonal de *Mus musculus*; cadena pesada gamma1 (1-445) [*Mus musculus* VH (IGHV1S56*01 -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*01, CH1 E84.2>Q, posiciones de N-glicosilación CH2 N84.4, CH3 N84.4 (122-445), (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGHKV10-96*01 -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC1*01 (108'-214')]; dímero (225-225":228-228":230-230")-tridisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQQSGAE	LVKPGAVKL	SCKASGYTFT	SYDINWVRQR	PEQGLEIWGW	50
IFPGDGSTKY	NEKFKGKATL	TTDKSSSTAY	MQLSLRTSED	SAVYFCARED	100
YYDNNSYYFDY	WGQGTTLTIVS	SAKTPPSVY	PLAPGSAAQQT	NSMVTLGCLV	150
KGYFPEPVTV	TWNSSGLSSG	VHTFPAVLQS	DLYTLSSSVT	VPSSPRPSET	200
VTCNVAHPAS	STKVDKKIVP	RDCGCKPCIC	TVPEVSSVFI	FPPKPKDVLT	250
ITLTPKVCV	VVDISKDDPE	VQFSWFVDDV	EVHTAQTPQR	EEQFNSTFRS	300
VSELPIMHQD	WLNGKEFKCR	VNSAAFPAPI	EKTISKTKGK	PKAPQVYTIP	350
PPKEQMAKDK	VSLTCMIDTF	FPREDITVEQ	WNGQPAENYK	NTQPIMNTNG	400
SYFVYSKLNV	QKSWEAGNT	FTCSVLHEGL	HNNHTEKSLS	HSPGK	445

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQTTSS	LSASLGDVRT	ISCRASQDIS	NYLNWYQQKP	DGTVKLLIYY	50
TSRLHSGVPS	RFSGSGSGTD	YSLTISNLQE	EDIATYFCQQ	GNTLPWTFFG	100
GTKLEIKRAD	AAPTVSIFPP	SSEQLTSGGA	SVVCFLNNFY	PKDINVKWKI	150
DGSERQNGVL	NSWTDQDSKD	STYSMSSTLT	LTKDEYERHN	SYTCEATHKT	200
STSPIVKSFN	RNEC				214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22-96 148-203 259-319 365-423

22"-96" 148"-203" 259"-319" 365"-423"

Intra-L 23"-88" 134"-194"

23"-88" 134"-194"

Inter-H-L 223-214' 223"-214"

Inter-H-H 225-225" 228-228" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
295, 295"**ramucirumab #**

ramucirumab

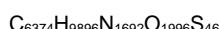
immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2, KDR, kinase insert domain receptor, FLK1, CD309) extracellular domain], *Homo sapiens* monoclonal ant body; gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-21*01(99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03, R120>K (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGHV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01, E125>D) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, R1.4>G (108'-214')]; (225-225":228-228")-bisdisulfide dimer

ramucirumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* récepteur 2 du facteur de croissance endothéial vasculaire (VEGFR2, KDR, récepteur à domaine insert kinase, FLK1, CD309) domaine extracellulaire], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-21*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03, R120>K (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGHV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01, E125>D) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, R1.4>G (108'-214')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure

ramucirumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular de *Homo sapiens* (conocido como: VEGFR2, KDR, receptor con dominio inserto-kinasa, FLK1, CD309) dominio extracelular], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-21*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*03, R120>K (117-446)], (219-214)-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (85.30%) -IGKJ4*01, E125>D) [6.3.9] (1'-107) -IGKC*01, R1.4>G (108'-214')]; dímero (225-225'):228-228"-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVQSGGG LVKGGLSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSS 50
 ISSSSYYIY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARVT 100
 DAFDIWGQGT MVTIVSSASTK GPSVPLAPS SKSTSGGTTAA LGCLVKDYFP 150
 EPVTVWNSC ALTSGVHHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
 VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPCTPA PELLGGPSVF LFPPPKDTL 250
 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
 VVSVLTVLHQ DWLNKGKYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPVYTL 350
 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTPPPVLDSD 400
 GSFFFLYSKL TDKSRSRQSGN VFSCSVMHEA LHNNHYTQKSL SLSPGK 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS VSASIIGDRVT ITCRASQGID NWLGWYQQKP GKAPKLLIYD 50
 ASNLDTGVP S RFSGSGSGTY FTLTISSLQA EDFAVYFCQO AKAFFPTFGG 100
 GTKVDIKGTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ E SVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEHKK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEc 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 143-199 260-320 366-424
 22"-96" 143"-199" 260"-320" 366"-424"
 Intra-L 23"-88" 134"-194"
 23"-88"" 134"-194""
 Inter-H-L 219-214" 219"-214"
 Inter-H-H 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 296, 296"

regorafenib

regorafenib

4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide

régorafénib

4-[4-({[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl}amino)-3-fluorophénoxy]-*N*-méthylpyridine-2-carboxamide

regorafenib

4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoyl}amino)-3-fluorofenox]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

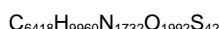


riferminogenum pecaplasmidum

riferminogene pecaplasmid

plasmid DNA vector with a conditional origin of replication (pCOR) expressing a hybrid protein consisting of a secretion signal peptide from human fibroblast interferon β fused to the *N*-terminus of a truncated form of the human fibroblast growth factor-1 (FGF-1) from amino acid 21 to 154 under the control of a cytomegalovirus promoter

riferminogène pécaplasmide	vecteur constitué d'ADN plasmidique avec origine de réPLICATION conditionnelle (pCOR), exprimant une protéINE hybrIDE constituÉE d'un peptIDE signal de sécrétION de l'interféron ß de f broblaste humain, fusionnée à l'extrémité N-terminale de la forme tronquée du facteur de croissance des fibroblastes-1 (FGF-1) de l'acide aminé 21 au 154, sous le contrôLe d'un promoteur de cytomégavirus
riferminogén pecaplásrido	vector de DNA plasmídico con un origen de replicación condicionado (pCOR) que expresa una proteína híbrida que consiste en el péptido señal de secreción del interferón β de f broblastos humanos, fusionado con la región amino terminal de una forma truncada del factor de crecimiento de fibroblastos humano-1 (FGF-1), desde el aminoácido 21 al 154, bajo el control de un promotor de citomegalovirus
robatumumab #	
robatumumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> insulin-like growth factor I receptor (IGF-1R, CD221)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-448) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-48*03 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.12] (1-118) -IGHG1*01 (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (83.30%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); (227-227":230-230")-bisdisulfide dimer
robatumumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R, CD221)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-448) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-48*03 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.12] (1-118) -IGHG1*01 (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (83.30%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dimère (227-227":230-230")-bisdisulfure
robatumumab	inmunoglobulina G1-kappa, anti-[receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 de <i>Homo sapiens</i> (IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma1 (1-448) [<i>Homo sapiens</i> VH (IGHV3-48*03 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.12] (1-118) -IGHG1*01 (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV3-20*01 (83.30%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dímero (227-227":230-230")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVQSGGG LVKPGGLRL SCAASGFTFS SFAMHWVRQA PGKGLEWISV 50
 IDTRGATYYA DSVKGRTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARLGN 100
 FYYGMDVWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVDKKVPEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPKPKD 250
 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
 TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFPYSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD 400
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK 448

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 EIVLTQSPGT LSVPGERAT LSCRASQSIG SSLHWYQQKP GQAPRLLIKY 50
 ASQSLSGIPD RFSGSGSGTD FTLLTISRLEP EDFAVYYCHQ SSRLPHTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSCTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV 150
 DNALQSNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHHQ 200
 LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-95 145-201 262-322 368-426
 22"-95" 145"-201" 262"-322" 368"-426"
 Intra-L 23"-88" 134"-194"
 23"-88" 134"-194"
 Inter-H-L 221-214' 221"-214"
 Inter-H-H 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 298, 298"

selumetinibum
selumetin b

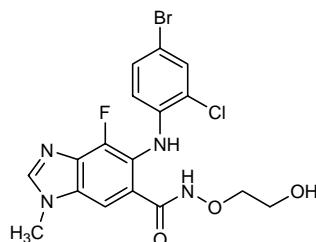
5-[(4-bromo-2-chlorophenyl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

sérumétin b

5-[(4-bromo-2-chlorophényl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyéthoxy)-1-méthyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

selumetin b

5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida



serlopitantum
serlopitant

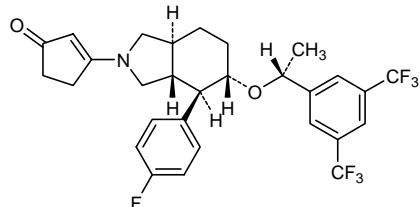
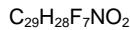
3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phényl]éthoxy)-4-(4-fluorophényl)octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]cyclopent-2-en-1-one

serlopitant

3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthoxy)-4-(4-fluorophényl)octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]cyclopent-2-énone

serlopitant

3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fénil]étoxi)-4-(4-fluorofénil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona



siltuximab #
siltuximab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* interleukin 6 (IL6, IL-6)], chimeric monoclonal ant body; gamma1 heavy chain (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV5-9-4*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (120-449)], (222-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-55*01 -IGKJ2*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

siltuximab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* interleukine 6 (IL6, IL-6)], anticorps monoclonal chimérique; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV5-9-4*01 - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (120-449)], (222-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-55*01 -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

siltuximab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* interleukina 6 (IL6, IL-6)], anticuerpo monoclonal químérico; cadena pesada gamma1 (1-449) [*Mus musculus* VH (IGHV5-9-4*01 -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (120-449)], (222-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-55*01 -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGK LLKPGGSLLKL SCAASGFTFS SFAMSWFRQS PEKRLEVAEE	50
ISSGGSYTYY PDTVTGRFTI SRDNAKNTLY LEMSSLRSED TAMYCARGL	100
WGYYALDYWG QGTTSVTVSSA STKGPSVPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD	150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSSVTV PSSSLGTQTY	200
ICNVNHKPSN TKVDDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPKPK	250
DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VGDSVHNIAK TKPREEQYNS	300
TYRVVSVLTV LHQDWLNKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV	350
YTLPSPSDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTTPPVL	400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

QIVLIQSPAI MSASPGEKVT MTCASASSVS YMWYQOKPG SSPRLLIYDT	50
SNLASGVFVR FSGSGSGTSY SLTISRMEAE DAATYYCCQW SGYPYTFGG	100
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLNNFYR REAKVQWKD	150
NALQSGNSQE SVTBDQDSKDS TYSLSSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL	200
SSPVTKSFNR GEC	213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"	
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"	
Intra-L 23"-87" 133"-193"	
23"-87" 133"-193"	
Inter-H-L 222-213" 222"-213""	
Inter-H-H 228-228" 231-231"	

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

sobetiromum

sobetirome

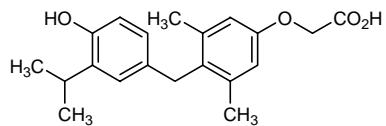
(4-{[4-hydroxy-3-(propan-2-yl)phenyl]methyl}-3,5-dimethylphenoxy)acetic acid

sobétirome

acide (4-{[4-hydroxy-3-(1-méthyléthyl)phényle]méthyl}-3,5-diméthylphénoxy)acétique

sobetiroma

ácido (4-{[4-hidroxi-3-(propan-2-il)feni]metil}-3,5-dimetilfenoxi)acético

 $C_{20}H_{24}O_4$ **sofiniclinum**

sofinicline

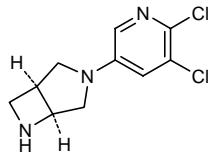
(1S,5S)-3-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptane

sofinicline

(-)-(1S,5S)-3-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptane

sofiniclina

(1S,5S)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

 $C_{10}H_{11}Cl_2N_3$ **solanezumab #**

solanezumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid-beta (Abeta) peptide soluble monomer], humanized monoclonal ant body; gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens* IGHG1*01, CH3 K130>del (113-441)], (215-219")-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219)]; (221-221":224-224")-bisdisulfide dimer

solanezumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloïde-bêta (Abeta) peptide monomère soluble], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens* IGHG1*01, CH3 K130>del (113-441)], (215-219")-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219)]; dimère (221-221":224-224")-bisdisulfure

solanezumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[péptido amiloide-beta (Abeta) monomérico soluble de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-23*04 (87.60%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens* IGHG1*01, CH3 K130>del (113-441)], (215-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (221-221".224-224")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPQGSRLR SCAASGFTFS RYSMSWVRQA PGKGLELVAQ 50
 INSVGNSTYY PDTVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD 100
 YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPV 150
 VSWNSGALTGS GVHTFPAPVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT QTYICCNVNHK 200
 PSNTKVDDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPEL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
 TPEVTCVVVD VSHEDEPEVKF NWYUDGVVEHV NAKTKPREEQ YNSTTYRVVSV 300
 LTVLHQDWLN GKBYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR 350
 DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPNENYKTTP PVLDSDGSFF 400
 LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G 441

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DVVMTQSPLS LPVTLGPQAS ISCRSSQSLI YSDGNAYLHW FLQKPGQSPR 50
 LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEADVGV YYCSQSTHVP 100
 WTFGGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22.96 139-195 256-316 362-420
 22".96" 139".195" 256"-316" 362"-420"
 Intra-L 23".93" 139".199"
 23".93"" 139""-199"
 Inter-H-L 215-219" 215"-219"
 Inter-H-H 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 292, 292"

taberminogenum vadenovecum #
 taberminogene vadenovec

recombinant E1a and E3 deleted (non-replicating), adenovirus (serotype 5) containing a vascular endothelial growth factor – D (VEGF-D) gene driven by a CMV promoter

taberminogène vadénovec

adénovirus (sérotype 5) recombinant (non répliquant), régions E1a et E3 supprimées, contenant un gène du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire – D (VEGF-D), sous contrôle d'un promoteur de cytomégalovirus (CMV)

taberminogén vadenovec

adenovirus recombinante (serotipo 5) (no replicativo) con delección de los genes E1a y E3, que contiene el factor de crecimiento endotelial vascular – D (VEGF-D) bajo el control de un promotor de citomegalovirus (CMV)

tarafenacinum
 tarafenacin

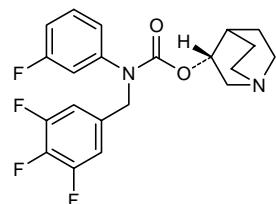
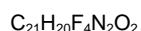
(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl (3-fluorophenyl)[(3,4,5-trifluorophenyl)methyl]carbamate

tarafénacine

(3-fluorophényl)[(3,4,5-trifluorophényl)méthyl]carbamate de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yle

tarafenacina

(3-fluorofenil)[(3,4,5-trifluorofenil)metil]carbamato de (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ilo



telcagepantum
telcagepant

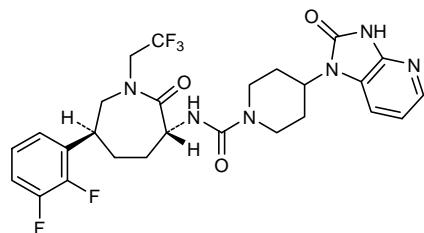
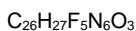
N-(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorophenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)azepan-3-yl]-4-{2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl}piperidine-1-carboxamide

telcagépant

N-(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorophénol)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-azépan-3-yl]-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)pipéridine-1-carboxamide

telcagepant

N-(3*R*,6*S*)-6-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-3-il]-4-{2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il}piperidina-1-carboxamida



tilivapramum
tilivapram

4-[4-(cyclopropylmethoxy)-5-methoxypyridine-2-carboxamido]-3,5-dichloropyridine 1-oxide

tilivapram

1-oxyde de 4-[4-(cyclopropylméthoxy)-5-méthoxypyridine-2-carboxamido]-3,5-dichloropyridine

tilivapram

1-óxido de 4-[4-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridina-2-carboxamido]-3,5-dicloropiridina



toceranibum

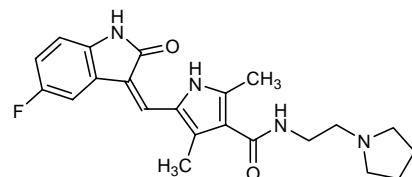
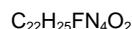
toceran b

5-[(5Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-
2,4-dimethyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

tocéran b

5-[(5Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidène)méthyl]-
2,4-diméthyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide

toceran b

5-[(5Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-
2,4-dimetil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida**tozasertibum**

tozasertib

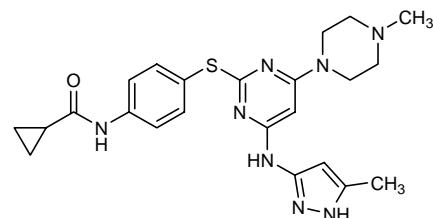
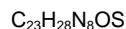
N-[4-((4-methylpiperazin-1-yl)-6-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]phenylcyclopropanecarboxamide

tozasertib

N-[4-((4-méthylpipérazin-1-yl)-6-[(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl)sulfanyl]phénylecyclopropanecarboxamide

tozasertib

N-[4-((4-methylpiperazin-1-il)-6-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il)sulfanil]fenilciclopropanocarboxamida

**vanutidum cridificarum #**

vanutide cridificar

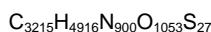
inactivated diphtheria toxin (carrier) covalently linked to human
beta-amyloid protein 42 short fragments:
pentadecakis[N^{δ-Lys}-(sulfanylacetyl)]-[52-glutamic
acid(G>E)diphtheria toxin *Corynebacterium diphtheriae* thioether
with human beta-amyloid protein 42-(1-7)-peptidylcysteine

vanutide cridificar

court fragment de la protéine 42 bêta-amyloïde liée de façon
covalente à la toxine diptérique inactivée (vecteur) :
thioéthers entre la protéine 42 bêta-amyloïde humaine-
(1-7)peptidylcystéine et la pentadécakis[N^{δ-Lys}-(sulfanylacétyl)]-
[52-acide glutamique(G>E)]toxine diptérique *Corynebacterium*
diphtheriae

vanutida cridificar

pequeño fragmento de la proteína 42 beta-amiloide unido covalentemente a la toxina diftérica inactivada (vector) : tioéteres entre la proteína 42 beta-amiloide humana-(1-7)peptidilcisteína y la pentadecakis[N^ε-Lys-(sulfanilacetil)]-[52-ácido glutámico G>E]toxina diftérica *Corynebacterium diphtheriae*



```

GADDVVVDSSK SFVMENFSSY HGTKPGYVDS IOKQGIQKPKS GTQGNYDDDW 50
KEFYSTDNKY DAAGYSVDNE NPLSGKAGGV VKVITYPGLTK VLALKVDNAE 100
TIKKELGLSL TEPLMEQVGT EEFIKRPGDG ASRVVLSLPF AEGSSSVEYI 150
NNWEQAKALS VELEINFETR GKRQDAMYE YMAQACAGNR VRRSVGSSLS 200
CINLDWDVIR DKTTKTIESL KEHGPIKNKM SESPNKTVSE EKAQYLEEF 250
HQTALEHPEL SELKTTVTGTT PVFAGANYAA WAVNVAVQID SETADNLKET 300
TAALSLILPGI GSVMGIADGA VHHNTTEEEIVA QSIALLSMV AQAIPLVGEL 350
VDIGFAAYNF VESIIINLFQV VHNSYNRPAY SPGHKTOPFL HDGYAVSWNT 400
VEDSIIRTGF QGESGHDIKI TAENTPLPIA GVILLPTIPGK LDVNKSKTHI 450
SVNGRKIRM R CRAIDGDVTF CRPKSPVYVG NGVHANLHVÄ FHRSSSEKIH 500
SNEISSDSIG VLGYQKTVDH TKVNSKLSLF FEIKS 535

```

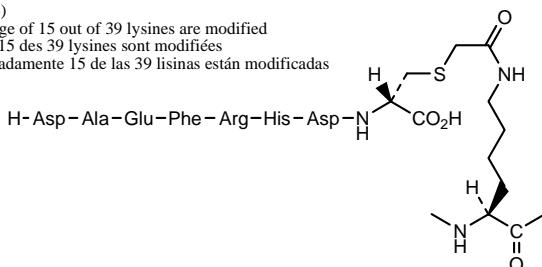
Modified residues / Résidus modifiés / Residuos modificados

K (-Lys-)

an average of 15 out of 39 lysines are modified

environ 15 des 39 lysines sont modifiées

aproximadamente 15 de las 39 lisinas están modificadas



Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
186-201 461-471

vedolizumab # vedolizumab

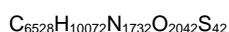
immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* alpha4beta7 integrin (lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, CH2 L1.2>A, G1>A (122-451)], (224-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (84.00%) -IGKJ2*01, L124>V) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

véadolizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* intégrine alpha4bêta7 (molécule 1 d'adhésion des lymphocytes des plaques de Peyer, LPAM-1), anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-3*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, CH2 L1.2>A, G1>A (122-451)], (224-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-29*02 (84.00%) -IGKJ2*01, L124>V) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

vedolizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[integrina alfa4beta7 de *Homo sapiens* (conocida como: molécula 1 de adhesión de los linfocitos de las placas de Peyer, LPAM-1), anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-3*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens*IGHG1*01, CH2 L1.2-A, G1>A (122-451)] , (224-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens*IGKV2-29*02 (84.00%) -IGKJ2*01, L124>V) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (230"-233"-233")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTF SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE 50
 IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG 100
 YDGWDYADY WGGQTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
 TYICNVNHHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLPPK 250
 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WIVDGVEVHN AKTPKPREEQY 300
 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
 QVVTLPSPRD ELTKNQVSLT CLVKGFYP PSD IAVEWESENQ PENNYKTTPP 400
 VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
 K 451

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DVVMTQSPLS LPVTFGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ 50
 LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP 100
 YTFGQGTKEV EIKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCV LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSSPV TKSFRNRGEC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22"-96" 148-204 265-325 371-429
 22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
 Intra-L 23"-93" 139"-199"
 23""-93"" 139""-199""
 Inter-H-L 224-219' 224"-219"
 Inter-H-H 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 301, 301"

zicronapinum
 zicronapine

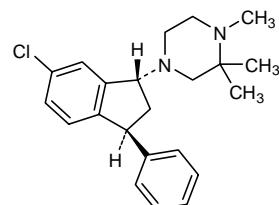
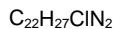
4-[(1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-y]-1,2,2-trimethylpiperazine

zicronapine

4-[(1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phényl-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-y]-1,2,2-triméthylpipérazine

zicronapina

4-[(1*R*,3*S*)-6-cloro-3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,2,2-trimetilpiperazina



AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 53
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 53
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 53
(WHO Drug Information, Vol. 19, No. 1, 2005)

p. 83 *suprimáse* *insértese*
 lenalidomide lenalidomida

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 59
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 59
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 59
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 2, 2007)

p. 45 *supprimer* *insérer*
 bromure d'azixomère bromure d'azoximère

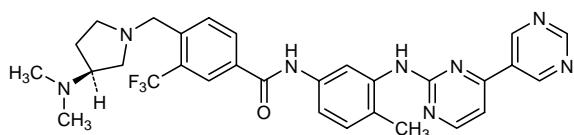
Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 61
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 61
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 61
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009)

p. 52 **bafetinibum**
 bafetin b *replace the chemical name and the structure by the following*
 bafétin b *remplacer le nom chimique et la structure par les suivants*
 bafetin b *sustitúyase el nombre químico y la fórmula desarrollada por los siguientes*

N-[3-([4,5'-bipyrimidin]-2-yl)amino]-4-methylphenyl]-4-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl]-3-(trifluoromethyl)benzamide

N-[3-([4,5'-bipyrimidin]-2-ylamino)-4-méthylphényl]-4-[(3S)-3-(diméthylamino)pyrrolidin-1-ylméthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

N-[3-([4,5'-bipirimidin]-2-il)amino]-4-metilfenil]-4-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)benzamida



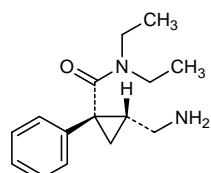
p. 66

levomilnacipranum

levomilnacipran

lévomilnacipran

levomilnaciprán

*replace the structure by the following**remplacer la structure par la suivante**sustitúyase la fórmula desarrollada por la siguiente*

Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>
 # Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>
 # Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

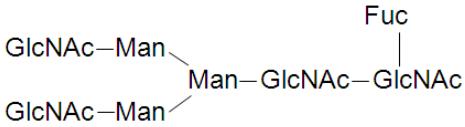
The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7 (SLAMF7) 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により產生される。エロツズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 148,000) である。																																																																						
構造式	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合 L鎖</p> <table> <tr><td>DIQMTQSPSS</td><td>LSASVGDRVT</td><td>ITCKASQDVG</td><td>IAVAWYQQKP</td><td>GKVPKLLIYW</td></tr> <tr><td>ASTRHTGVPD</td><td>RFSGSGSGTD</td><td>FTLTISSSLQP</td><td>EDVATYYCQQ</td><td>YSSYPYTFGQ</td></tr> <tr><td>GTKVEIKRTV</td><td>AAPSVFIFPP</td><td>SDEQLKSGTA</td><td>SVVCLLNNFY</td><td>PREAKVQWKV</td></tr> <tr><td>DNALQSGNSQ</td><td>ESVTEQDSKD</td><td>STYSLSSTLT</td><td>LSKADYEKHK</td><td>VYACEVTHQG</td></tr> <tr><td>LSSPVTKSFN</td><td>RGEC</td><td></td><td></td><td></td></tr> </table> <p>H鎖</p> <table> <tr><td>EVQLVESGGG</td><td>LVQPGGSLRL</td><td>SCAASGFDF</td><td>RYWMSWVRQA</td><td>PGKGLEWIGE</td></tr> <tr><td>INPDSSTINY</td><td>APSLKDKFII</td><td>SRDNAKNSLY</td><td>LQMNSLRAED</td><td>TAVYYCARPD</td></tr> <tr><td>GNWYFDVWG</td><td>QGTLTVVSSA</td><td>STKGPSVFPL</td><td>APSSKSTSGG</td><td>TAALGCLVKD</td></tr> <tr><td>YFPEPVTVSW</td><td>NSGALTSGVH</td><td>TFPAVLQSSG</td><td>LYSLSSVVTV</td><td>PSSSLGTQTY</td></tr> <tr><td>ICNVNHKPSN</td><td>TKVDKKVEPK</td><td>SCDKTHTCPP</td><td>CAPAEELLGGP</td><td>SVFLFPPPDK</td></tr> <tr><td>DTLMISRTP</td><td>VTCVVVDVSH</td><td>EDPEVKFNWY</td><td>VDGVEVHNAAK</td><td>TKPREEQYNS</td></tr> <tr><td>TYRVVSVLTV</td><td>LHQDWLNGKE</td><td>YKCKVSNKAL</td><td>PAPIEKTIISK</td><td>AKGQPREPQV</td></tr> <tr><td>YTLPPSRDEL</td><td>TKNQVSLTCL</td><td>VKGFYPSDIA</td><td>VEWESNGQPE</td><td>NNYKTTPPVLL</td></tr> <tr><td>DSDGSFFLYS</td><td>KLTVDKSRWQ</td><td>QGNVFSCSVM</td><td>HEALHNHYTQ</td><td>KSLSLSPGK</td></tr> </table> <p>H鎖 N299 : 糖鎖結合；H鎖 K449 : 部分的プロセシング L鎖 C214-H鎖 C222, H鎖 C228-H鎖 C228, H鎖 C231-H鎖 C231 : ジスルフィド結合</p>	DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQDVG	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW	ASTRHTGVPD	RFSGSGSGTD	FTLTISSSLQP	EDVATYYCQQ	YSSYPYTFGQ	GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	LSSPVTKSFN	RGEC				EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFDF	RYWMSWVRQA	PGKGLEWIGE	INPDSSTINY	APSLKDKFII	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARPD	GNWYFDVWG	QGTLTVVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD	YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY	ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CAPAEELLGGP	SVFLFPPPDK	DTLMISRTP	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAAK	TKPREEQYNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTIISK	AKGQPREPQV	YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVLL	DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK
DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQDVG	IAVAWYQQKP	GKVPKLLIYW																																																																			
ASTRHTGVPD	RFSGSGSGTD	FTLTISSSLQP	EDVATYYCQQ	YSSYPYTFGQ																																																																			
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV																																																																			
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG																																																																			
LSSPVTKSFN	RGEC																																																																						
EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFDF	RYWMSWVRQA	PGKGLEWIGE																																																																			
INPDSSTINY	APSLKDKFII	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARPD																																																																			
GNWYFDVWG	QGTLTVVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD																																																																			
YFPEPVTVSW	NSGALTSGVH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVVTV	PSSSLGTQTY																																																																			
ICNVNHKPSN	TKVDKKVEPK	SCDKTHTCPP	CAPAEELLGGP	SVFLFPPPDK																																																																			
DTLMISRTP	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAAK	TKPREEQYNS																																																																			
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTIISK	AKGQPREPQV																																																																			
YTLPPSRDEL	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVLL																																																																			
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK																																																																			

	主な糖鎖の推定構造 									
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫									
用法・用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。									
劇薬等の指定										
市販名及び有効成分・分量	原体：エロツズマブ（遺伝子組換え） 製剤：エムプリシティ点滴静注用300mg（1バイアル中、エロツズマブ（遺伝子組換え）として340mg含有） エムプリシティ点滴静注用400mg（1バイアル中、エロツズマブ（遺伝子組換え）として440mg含有）									
毒 性	単回投与毒性									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サル</td> <td>静脈内</td> <td>30, 100</td> <td>> 100</td> <td><u>全投与量</u>：投与に関連した変化なし</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見	サル	静脈内	30, 100	> 100
動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見						
サル	静脈内	30, 100	> 100	<u>全投与量</u> ：投与に関連した変化なし						
反復投与毒性										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間、投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/day)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>該当なし</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	該当なし				
動物種	投与期間、投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見						
該当なし										
副作用	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した318例（日本人患者31例を含む）中293例（92.1%）に副作用が認められた。本剤の主要な副作用は、疲労（28.9%）、好中球減少症（27.0%）、下痢（18.6%）、血小板減少症（17.6%）、筋痙攣（16.4%）、不眠症（16.0%）、貧血（15.1%）、便秘（14.5%）、末梢性浮腫（14.5%）、高血糖（13.8%）、発熱（12.6%）、悪心（12.3%）、無力症（11.6%）であった。									
会社	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社 製剤：輸入									

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名 :	エロツズマブ (遺伝子組換え)
販売名 :	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg
申請者 :	プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
効能・効果 :	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量 :	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回 (1、8、15、22 日目) 、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回 (1、15 日目) 点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 → 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分 (血液、尿、その他) <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分 (血液、その他) 原材料名 ; マウスミエローマ (NS0) 細胞
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 :	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクについては、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(医薬審第 329 号平成 12 年 2 月 22 日) に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかつた。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容 :	化学的不活化 ([] 及び [] 处理) 物理的除去 (クロマトグラフィー及びウイルスろ過)
ウイルスクリアランス試験結果の概要 :	別紙 1
製造工程の概要 (フローチャート) :	別紙 2
(不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載)	

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 <small>注1) , 注2)</small>	マウスミエローマ (NS0) 細胞
使用した生物由来原料等の分類	<input type="checkbox"/> ヒト血液由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト細胞組織、 <input type="checkbox"/> ヒト尿由来成分、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	<input type="checkbox"/> 有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料等（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 <small>注3)</small>	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクについては、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第329号平成12年2月22日）に従って評価を行い、ウイルス汚染を認めなかつた。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 <small>注4)</small>	化学的不活化（ [] 及び [] 处理） 物理的除去（クロマトグラフィー及びウイルスろ過）
製造工程の概要 (フローチャート) <small>注5) 注6)</small> (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙2
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <small>注7)</small>	別紙1

注1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。

注2) 動物種及び使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。

なお、別紙として記載してもよい。

注5) 減菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇

（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

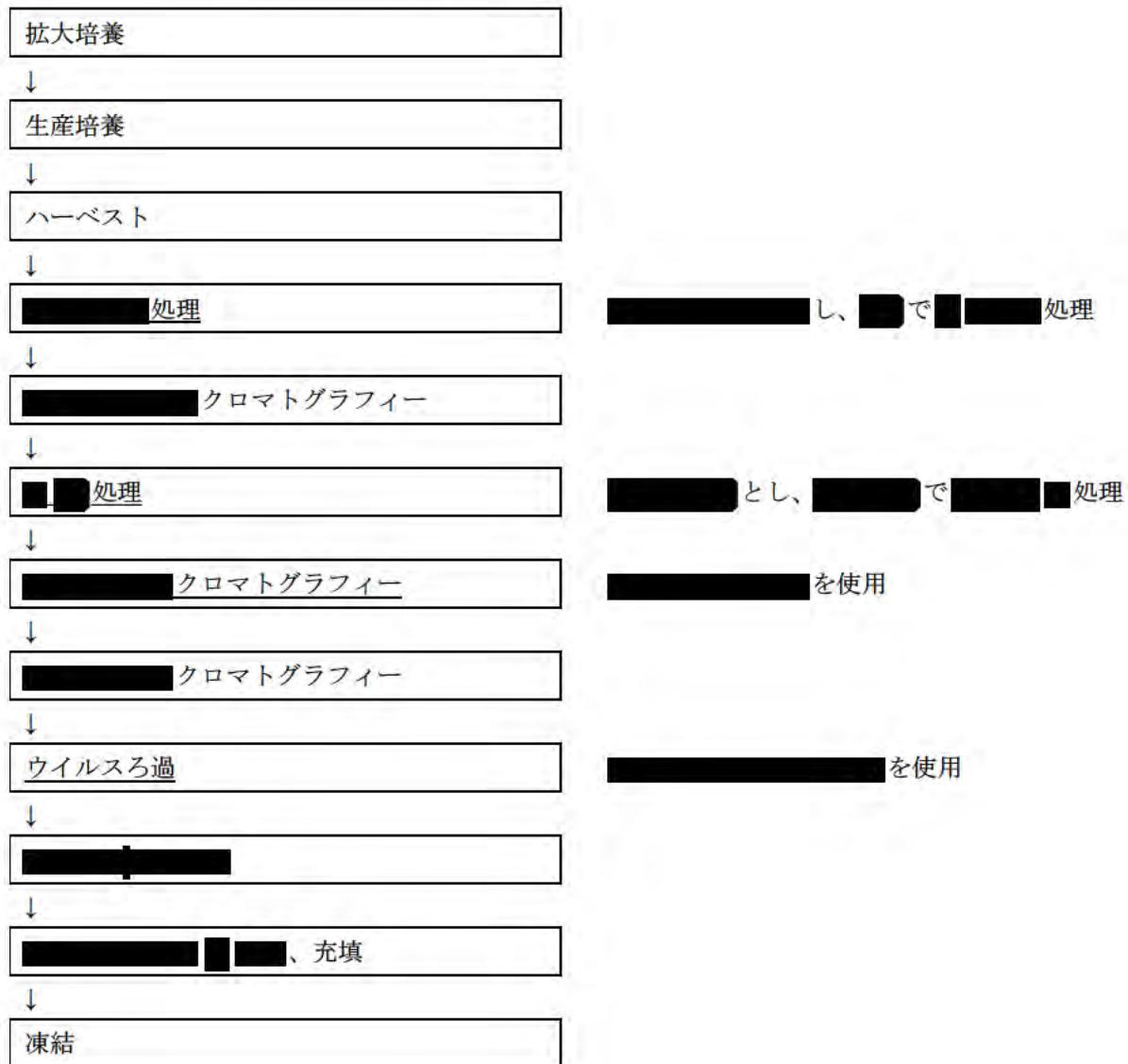
別紙1：ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス指數

工程	異種指向性 マウス白血病 ウイルス	単純ヘルペス ウイルス 1型	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3型
[REDACTED]	[REDACTED]	> [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	> [REDACTED]	> [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	> [REDACTED]	> [REDACTED]	> [REDACTED]	> [REDACTED]
ウイルスろ過	> [REDACTED]	[REDACTED]	> [REDACTED]	> [REDACTED]
最小ウイルスクリアランス合計	> 19.89	> 21.81	> 10.00	> 10.75

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

別紙2：エロツズマブ原薬の製造工程の概要（フローチャート）



下線部：ウイルス不活化及び除去工程

第3部 品質に関する文書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S	Drug Substance	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 実施中	海外	社内報	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P	Drug Product	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 実施中	海外	社内報	評価

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.A	Appendices	[REDACTED]	-	海外	社内報	評価

3.2.R 各極の要求資料
(該当なし)

3.3 参考文献
(該当なし)

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1-1	RTR3: Generation of Humanized Anti-CS1 Monoclonal Antibody HuLuc63 IgG1/κ	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-2	RTR9: HuLuc63 Binding to Immune Subsets in Whole Blood and Bone Marrow Samples from Multiple Myeloma Patients	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-3	RTR11: MuLuc63 Staining of Plasmacytomas Using Immunohistochemistry	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-4	RTR8: HuLuc63 Binding to Immune Subsets in Human Whole Blood	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-5	RTR10: MuLuc63 Staining of Normal Human Tissues Using Immunohistochemistry	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-6	RTR12: HuLuc63 Cross-Reactivity in Human and Non-Human Tissues Using Immunohistochemistry (IHC)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-7	RTR21: HuLuc63 Binding to Immune Subsets in Whole Blood Samples of Non-Human Primates	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-8	RTR18: HuLuc63 Cross-Reactivity Study on Recombinant CS1 from Non-Human Primates	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-9	RTR5: BIACore-Based Affinity Measurements of the Parental Murine Anti-Human CS1 Antibody, MuLuc63, and Its Humanized Version, HuLuc63, to Purified Recombinant Human CS1 Protein	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-10	RTR16: HuLuc63-Mediated Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) Against L-363 Cells Using PBMCs from Multiple Myeloma Patients as Effectors	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.1.1-11	RTR13: Analysis of ADCC and CDC Activity of HuLuc63	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-12	RTR14: In Vivo Anti-Tumor Efficacy of MuLuc63 and Its Humanized Version, HuLuc63	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-13	RTR15: Determination of Minimal and Optimal Serum Levels of HuLuc63 Required for In Vivo Anti-Tumor Efficacy in a Mouse Xenograft Model	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-14	RTR26: Increased Anti-Tumor Activity of HuLuc63 in Combination with Bortezomib in the OPM-2 Xenograft Model	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-15	IO00047: Increased Anti-Tumor Activity of Elotuzumab in Combination with Pomalidomide or Dexamethasone in the OPM2 Xenograft Model	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-16	IPH2102-M2-DP-5205: In Vivo Studies on the Combination of Elotuzumab with Lirilumab	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-17	OPM-2: Non-Clinical Evaluation of the Combination of Elotuzumab with CD137 Agonist Monoclonal Antibody in a Model of Multiple Myeloma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験
(該当なし)

4.2.1.3 安全性薬理試験
(該当なし)

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
(該当なし)

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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.1-1	TR [REDACTED] 12: Validation of an ELISA to Quantitate HuLuc63 in Mouse Serum	[REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-2	TR [REDACTED] 44: Qualification of an ELISA to Quantitate HuLuc63 in Rhesus Serum	[REDACTED] [REDACTED] et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.2-1	TR [REDACTED] 50: Single Dose Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetics Study with HuLuc63 in Rhesus Monkeys	[REDACTED] [REDACTED] et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.2.3 分布
(該当なし)

4.2.2.4 代謝
(該当なし)

4.2.2.5 排泄
(該当なし)

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)
(該当なし)

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.7-1	RTR15: Determination of Minimal and Optimal Serum Levels of HuLuc63 Required for In Vivo Anti-Tumor Efficacy in a Mouse Xenograft Model	[REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.2.7-2	TR[REDACTED]11: Determination of HuLuc63 SCID Mouse Serum Concentrations in Support of Study CS1.T.MH.057	[REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.1-1	TR[REDACTED]50: Single Dose Intravenous Infusion Toxicity and Toxicokinetics Study with HuLuc63 in Rhesus Monkeys	[REDACTED] et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験
(該当なし)

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験
(該当なし)

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験
(該当なし)

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験
(該当なし)

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
(該当なし)

4.2.3.4.3 その他の試験
(該当なし)

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
(該当なし)

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
(該当なし)

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
(該当なし)

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
(該当なし)

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.6-1	TR [REDACTED] 50: Local Tolerance Study in Rabbits (Intravenous Injection) with HuLuc63	[REDACTED]	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～ 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	海外	社内報	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
(該当なし)

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.2-1	RTR19: Effects of HuLuc63 In Vitro on Lymphocyte Subsets in Whole Blood from Healthy Human Donors	[REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 *: 試験開始日 が不明なため 報告書作成日 を記載した	海外	社内報	参考
4.2.3.7.2-2	RTR20: Evaluation of the Effect of HuLuc63 on Erythroid and Myeloid Progenitors from Analysed Bone Marrow of Three Normal Donors Using Methylcellulose-Based In Vitro Colony Assays	[REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	参考

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
(該当なし)

4.2.3.7.4 依存性試験
(該当なし)

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
(該当なし)

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.7-1	RTR12: HuLuc63 Cross-Reactivity in Human and Non-Human Tissues Using Immunohistochemistry (IHC)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	参考
4.2.3.7.7-2	RTR18: HuLuc63 Cross-Reactivity Study on Recombinant CS1 from Non-Human Primates	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	参考
4.2.3.7.7-3	RTR21: HuLuc63 Binding to Immune Subsets in Whole Blood Samples of Non-Human Primates	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	参考
4.2.3.7.7-4	TR[REDACTED]47: Hemolysis Assay in Human Whole Blood with HuLuc63	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.3.7.7-5	TR[REDACTED]51: Cross-Reactivity of HuLuc63 with Normal Human Tissues	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価
4.2.3.7.7-6	TR[REDACTED]52: Method Qualification Study to Establish the Conditions for Cross-Reactivity of HuLuc63 with Normal Human, Chimpanzee, and Rhesus Monkey Tissues	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	海外	社内報	評価

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
	A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma.	Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al.	-	-	Blood. 2012;120:552-559.	-
	Activation of NK-cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family.	Bouchon A, Cella M, Grierson HL, et al.	-	-	J Immunol. 2001;167:5517-5521.	-
	Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu.	Tai YT, Dillon M, Song W, et al.	-	-	Blood. 2008;112:1329-1337.	-

	Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies.	Kohrt HE, Thielens A, Marabelle A, et al.	-	-	Blood. 2014;123:678-686.	-
	CD137 stimulation enhances the antilymphoma activity of anti-CD20 antibodies.	Kohrt HE, Houot R, Goldstein MJ, et al.	-	-	Blood. 2011;117:2423-2432.	-
	Crosstalk between human IgG isotypes and murine effector cells.	Overdijk MB, Verploegen S, Buijsse AO, et al.	-	-	J Immunol. 2012;189:3430-3438.	-
	CS1 (CRACC, CD319) induces proliferation and autocrine cytokine expression on human B lymphocytes.	Lee JK, Mathew SO, Vaidya SV, et al.	-	-	J Immunol. 2007;179:4672-4678.	-
	CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma.	Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al.	-	-	Clin Cancer Res. 2008;14:2775-2784.	-
	CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma.	Veillette A, Guo H.	-	-	Crit Rev in Oncol/Hematol. 2013; 88:168-177.	-
	Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys.	Vaidyanathan A, Mckeever K, Anand B, et al.	-	-	Toxicol Sci. 2011; 119:116-125.	-
	Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC.	Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al.	-	-	Cancer Immunol Immunother. 2013;62:1841-1849.	-
	Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways.	Balasa B, Yun R, Belmar NA, et al.	-	-	Cancer Immunol Immunother. 2015; 64:61-73.	-
	Epidemiology of multiple myeloma.	Becker N.	-	-	Recent Results Cancer Res. 2011;183:25-35.	-
	Influence of CRACC, a SLAM family receptor coupled to the adaptor EAT-2, on natural killer cell function.	Cruz-Munoz ME, Dong Z, Shi X, et al.	-	-	Nat Immunol. 2009;10:297-305.	-
	Molecular cloning of CS1, a novel human natural killer cell receptor belonging to the CD2 subset of the immunoglobulin superfamily.	Boles K, Mathew PA.	-	-	Immunogenetics. 2001;52:302-307.	-
	Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management.	Rajkumar SV.	-	-	Am J Hematol. 2011;86:57-65.	-

	Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature.	Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al.	-	-	Int J Cancer. 2007;120:40-61.	-
	Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss.	Sharma S.	-	-	Int J Dev Biol. 2014;58:219-229.	-
	Placental transport of immunoglobulin G.	Simister NE.	-	-	Vaccine. 2003;21:3365-3369.	-
	Plasma cell disorders.	Longo DL, Anderson KC.	-	-	Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill. 2005:656-662.	-
	RD-[REDACTED] 940: Generation of hCS1 Transgenic Mice	[REDACTED]	-	-	社内報	-
	Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development.	Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ, et al.	-	-	Clin Dev Immunol. 2008;271363:1-6.	-
	Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy.	Decker M, Rothermundt C, Hollander G, et al.	-	-	Lancet Oncol. 2006;7:693-694.	-
	Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history.	Kimby E, Sverrisdottir A, and Elinder G.	-	-	Eur J Haematol. 2004;72:292-295.	-
	SAP-dependent and -independent regulation of innate T cell development involving SLAMF receptors.	De Calisto J, Wang N, Wang G, et al.	-	-	Front Immunol. 2014;5:1-14.	-
	The effects of rituximab treatment during pregnancy on a neonate.	Friedrichs B, Tiemann M, Salwender H, et al.	-	-	Haematologica. 2006;91:1426-1427.	-
	Transfer of antibody via mother's milk.	Van de Perre P.	-	-	Vaccine. 2003;21:3374-3376.	-
	ベルケイド®注射用3mg（ボルテゾミブ）添付文書、第8版。2013。	-	-	-	-	-
	レブラミド®カプセル5mg（レナリドミド）添付文書、第9版。2015。	-	-	-	-	-

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-

5.3 試験報告書及び関連情報

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
(該当なし)

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.4-1	TNJS10-217: Validation of an Analytical Method for the Quantitation of Elotuzumab (BMS-901608) in Human Serum by ELISA Assay Validation Report	-	20 年 [] 月 ~ 20 年 [] 月	海外	社内報	参考
	Addendum 01	-	20 年 [] 月 ~ 20 年 [] 月			
	Addendum 02	-	20 年 [] 月 ~ 20 年 [] 月			
5.3.1.4-2	TNJS10-219A: Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Assay Utilizing Sera-Mag Magnetic Microparticles for the Detection of Anti-Elotuzumab Antibodies in Human Serum Assay Validation Report	-	20 年 [] 月 ~ 20 年 [] 月	海外	社内報	参考

5.3.1.4-3	930082728: Investigation Report for the Cross Validation of the Pharmacokinetic Assay for [REDACTED]-081 (elotuzumab) Cross Validation Report	[REDACTED]	-	海外	社内報	参考
5.3.1.4-4	TR07174: Validation of a Method for the Detection, Titer Determination and Confirmation of Antibodies to HuLuc63 in Human Serum by ECLA Validation Report	[REDACTED]	-	海外	社内報	参考
5.3.1.4-5	847: Validation for Characterizing Neutralizing Antibodies to BMS-901608 with a Functional Cell Based Assay Validation Report	[REDACTED]	-	海外	社内報	参考
5.3.1.4-6	RD-14-0759: In Vitro Cytokine Analysis of Elotuzumab-treated Primary Immune Cells Study Report	[REDACTED]	-	海外	社内報	参考
5.3.1.4-7	TR06112: Validation of an ELISA to Quantitate HuLuc63 in Human Serum Study Report Addendum	[REDACTED], [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED]	-	海外	社内報	参考
5.3.1.4-8	TR09294: Validation of a Cell-Based Electrochemiluminescent Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to HuLuc63 (Elotuzumab) in Human Serum Study Report	[REDACTED]	-	海外	社内報	参考

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
(該当なし)

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
(該当なし)

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
(該当なし)

- 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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.2-1	CA204005: Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination with Lenalidomide/low-dose Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan Study Report	-	2011年2月～進行中	国内	社内報	評価
5.3.3.2-2	huluc63-1701: Phase 1, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 antibody) in Subjects with Advanced Multiple Myeloma Study Report (Part A) Study Report (Part B) Erratum	- - -	2006年11月～ 2009年7月	海外	社内報	評価
	TR09312: Elo-1701: Summary of Pharmacodynamic Analysis Performed at Facet Biotech on Lymphophenotyping Results Obtained During a Dose Escalation Monotherapy Study of Elotuzumab Antibody in Multiple Myeloma Study Report	[REDACTED]				
	TR10316: Protocol HuLuc63-1701: Immunogenicity of HuLuc63 in Subjects with Advanced Multiple Myeloma Study Report	[REDACTED], [REDACTED]				
	TR10317: Pharmacokinetic Data Analysis for Clinical Study HuLuc63-1701: A Phase I, Open-Label, Dose Escalation Study of Elotuzumab in Subjects with Advanced Multiple Myeloma Study Report	[REDACTED]				
	TR10319: Protocol HuLuc63-1701: Determination of Serum Concentrations of Cytokines, Chemokines, Growth Factors and Soluble CS1 in Subjects with Advanced Multiple Myeloma Study Report	[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]				

5.3.3.2-3	huluc63-1702: A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects with Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies Study Report	-	2008年5月～ 2012年4月	海外	社内報	参考
	RD-12-1078: Summary of Bioanalytical Methods and Pharmacodynamic/Immunogenicity Results for Study HuLuc63-1702, a Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects with Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies Study Report	[REDACTED]				

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.3-1	CA204007: A Phase 1b Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis Study Report	-	2012年1月～ 2014年3月	海外	社内報	評価

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
(該当なし)

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.5-1	Elotuzumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated With Elotuzumab With or Without Combination Lenalidomide and Dexamethasone	-	-	-	社内報	-

5.3.3.5-2	Elotuzumab Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Subjects Treated With Elotuzumab With or Without Combination Bortezomib and Dexamethasone	-	-	-	社内報	-
-----------	---	---	---	---	-----	---

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
(該当なし)

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.4.2-1	CA204011: A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma Study Report	-	2012年2月～ 2014年5月	海外	社内報	参考

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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.1-1	CA204004: A Phase 3, Ramdomized, Open-Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Study Report (Part A) Study Report (Part B) Study Report (Part C) Study Report (Part D) Study Report (Part E) Study Report (Part F) Addendum 01	-	2011年6月～ 進行中	海外	社内報	評価

5.3.5.1-2	CA204009: A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Study Report (Part A) Study Report (Part B)	-	2012年1月～ 進行中	海外	社内報	参考
-----------	---	---	-----------------	----	-----	----

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.2-1	huluc63-1703: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma Study Report (Part A) Study Report (Part B)	-	2008年8月～ 進行中	海外	社内報	評価
	RD-14-1313: Summary of Exploratory Biomarker Analysis Examining Soluble CS1 Levels in Serum and CS1 Expression on Multiple Myeloma Plasma Cells in Bone Marrow Aspirates at Study Entry in Relationship to Treatment Responses During the Elo-1703 Trial Study Report					
5.3.5.2-2	CA204010: Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	-	2012年6月～ 進行中	海外	社内報	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.3-1	Integrated Statistical Analysis Plan for Summary of Clinical Safety Elotuzumab, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone for Subjects With Multiple Myeloma Who Received One Line of Therapy	-	-	-	社内報	-
5.3.5.3-2	90 Day Safety Update	-	-	-	社内報	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.4-1	Elotuzumab: From Mechanism to Meaningful Results in Multiple Myeloma	-	-	-	社内報	-

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
(該当なし)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-

5.3.7.5 臨床検査値の変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.5	臨床検査値の変動図	-	-	-	-	-

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
	A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma.	Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al.	-	-	Blood 2012; 120: 552-559.	-
	A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma.	Siegel DS, Martin T, Wang M, et al.	-	-	Blood. 2012;120(14):2817-25.	-
	A potential role for auto-graft immune cell subsets to influence post-transplant outcomes in multiple myeloma.	Cooperider J. Ciarlariello D, Hughes T, et al.	-	-	Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(2):S131.	-
	A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma.	Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al.	-	-	Blood 2006;108:3458-64.	-
	A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide.	Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al.	-	-	Blood 2012;119:2764-7.	-
	Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study.	Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2008;26:4784-90.	-
	Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu.	Tai Y-T, Dillon M, Song W, et al.	-	-	Blood 2008;112(4):1329-37.	-
	Anti-myeloma activity of natural killer lymphocytes.	Frohn C, Hoppner M, Schlenke P, et al.	-	-	Br J Haematol 2002;119:660-4.	-

	Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma.	Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al.	-	-	N Engl J Med. 2005;352:2487-98.	-
	Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.	San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.	-	-	N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906-17.	-
	Carfilzomib vs low-dose corticosteroid and optional cyclophosphamide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: results from a phase 3 study (FOCUS).	Ludwig H, Masszi T, Petrucci MT, et al.	-	-	Ann Oncol 2014;25(suppl 5):1-41.	-
	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.	Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.	-	-	N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.	-
	Changes in activatory and inhibitory natural killer (NK) receptors may induce progression to multiple myeloma: implications for tumor evasion of T and NK cells.	Bernal M, Garrido P, Jiménez P, et al.	-	-	Hum Immunol. 2009 Oct;70(10):854-7.	-
	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al.	-	-	Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.	-
	Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma.	van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, et al.	-	-	Mol Cancer. 2009;8(9):2616-24.	-
	Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma.	Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al.	-	-	N Engl J Med. 2012;366:1759-69.	-
	CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma.	Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al.	-	-	Clin Cancer Res 2008;14(9):2775-84.	-
	CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma.	Veillette A, Guo H.	-	-	Crit Rev Oncol Hematol 2013; 88: 168-177.	-
	CYP mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms, and regulatory implications.	Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al.	-	-	Clin Pharmacokinet 2010;9:295-310.	-

	DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed.	DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors.	-	-	Wolters-Kluwer Health; 2015.	-
	Dissecting the mechanisms of activity of SLAMF7 and the targeting antibody elotuzumab in multiple myeloma.	Glavey S, Reagan M, Manier S, et al.	-	-	Blood 2014;124: published ahead of print December 6. 2014.	-
	Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma.	Kim H, Sohn HJ, Kim S, et al.	-	-	Bone Marrow Transplant 2006;37:1037-42.	-
	Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma.	Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, et al.	-	-	Blood 2001;98:579-85.	-
	Effect of elotuzumab on circulating lymphocytes, chemokines, and cytokines in multiple myeloma patients.	Neyer L, Ding H, Chen D, et al.	-	-	Blood 2010; 116 (Issue 21): Abstract 4070.	-
	Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study.	Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al.	-	-	Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16.	-
	Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study.	San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al.	-	-	Leukemia 2008; 22: 842-849.	-
	Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC.	Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al.	-	-	Cancer Immunol Immunother. 2013 Dec;62(12):1841-9.	-
	Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways.	Balasa B, Yun R, Belmar NA, et al.	-	-	Cancer Immunol Immunother. 2015 Jan;64(1):61-73. doi: 10.1007/s00262-014-1610-3. Epub 2014 Oct 7.	-

	Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma.	Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1953-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2649. Epub 2012 Apr 30.	-
	GLOBOCAN 2012. Available at globocan.iarc.fr/. Accessed 6/5/2015.	-	-	-	-	-
	Guidance for industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. July 2009.	-	-	-	-	-
	Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2010.	-	-	-	-	-
	Hematological malignancies: myeloma.	Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A.	-	-	Ann Oncol, 2006;17(Suppl 10):137-43.	-
	Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma.	Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, et al.	-	-	Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:116-24.	-
	HLA class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells.	Carbone E, Neri P, Mesuraca M, et al.	-	-	Blood. 2005 Jan 1;105(1):251-8.	-
	HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. Prescribing Information. AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A. 2015.	-	-	-	-	-
	Humoral immune deficiency in multiple myeloma patients due to compromised B-cell function.	Pilarski LM, Andrews EJ, Mant MJ, et al.	-	-	J Clin Immunol. 1986 Nov;6(6):491-501.	-
	Immune dysfunction in multiple myeloma. Reduced natural killer cell activity and increased levels of soluble interleukin-2 receptors.	Nielsen H, Nielsen HJ, Tvede N, et al.	-	-	APMIS. 1991 Apr;99(4):340-6.	-

	Immunomodulation of early engrafted natural killer cells with interleukin-2 and interferon-alpha in autologous stem cell transplantation.	Porrata LF, Inwards DJ, Lacy MQ, et al.	-	-	Bone Marrow Transplant 2001;28:673-80.	-
	Impairment of natural killer functions by interleukin 6 increases lymphoblastoid cell tumorigenicity in athymic mice.	Tanner J, Tosato G.	-	-	J Clin Invest. 1991 Jul;88(1):239-47.	-
	Interleukin-2 augments natural killer cell activity.	Henney CS, Kuribayashi K, Kern DE, et al.	-	-	Nature. 1981 May 28;291(5813):335-8.	-
	International Myeloma Working Group Recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease.	Terpos E, Morgan G, Dimopoulos M, et al.	-	-	J Clin Oncol 2013;31(18):2347-2357.	-
	International uniform response criteria for multiple myeloma.	Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al.	-	-	Leukemia. 2006;20:1467-73.	-
	Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma.	McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al.	-	-	N Engl J Med 2012;366:1770-81.	-
	Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma.	Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al.	-	-	N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17.	-
	Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma.	Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al.	-	-	N Engl J Med. 2012;366:1782-91.	-
	Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America.	Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al.	-	-	N Engl J Med. 2007;357:2133-42.	-
	Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma.	Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al.	-	-	N Engl J Med 2007;357:2123-32.	-
	Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.	Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al.	-	-	Leukemia (2009) 23, 2147-52	-

	Lymphocyte subset recovery and outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell myeloma.	Rueff J, Medinger M, Heim D, et al.	-	-	Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Jun;20(6):896-9.	-
	MHC class I chain-related protein A antibodies and shedding are associated with the progression of multiple myeloma.	Jinushi M, Vanneman M, Munshi NC, et al.	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jan 29;105(4):1285-90.	-
	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	-	-	Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558.	-
	Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients.	Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al.	-	-	Haematologica. 2014 Oct 24; pii: haematol.2014.107714. [Epub ahead of print]	-
	Multiple Myeloma Review – Medical Progress.	Palumbo A, Anderson K.	-	-	N Engl J Med 2011;364:1046-60.	-
	Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al.	-	-	Ann Oncol. 2013 Oct 24; Suppl 6:133-7.	-
	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Criteria for Hepatic Dysfunction; Table 1. In: Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, et al. Phase 1 study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. J Clin Oncol 2010;28:4507-08.	-	-	-	-	-
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology Multiple Myeloma. Version 2. 2016.	-	-	-	-	-
	Natural killer cell activity in monoclonal gammopathies: relation to disease activity.	Osterborg A, Nilsson B, Bjorkholm M, et al.	-	-	Eur J Haematol 1990;45:153-7.	-
	Natural killer cell frequency and serum cytokine levels in monoclonal gammopathies: correlation of bone marrow granular lymphocytes to prognosis.	Sawanobori M, Suzuki K, Nakagawa Y, et al.	-	-	Acta Haematol. 1997;98(3):150-4.	-

	NK cell recovery and costimulatory molecule profiles after autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) in multiple myeloma (MM) patients.	Hut M, Gallez-Hawkins G, Palmer J, et al.	-	-	Blood 2014; 124 (21):2039.	-
	Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomized, double-blind phase 3 trial.	San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al.	-	-	Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1195-206.	-
	PD-1 Blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.	Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al.	-	-	N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9.	-
	Pharmacokinetic aspects of biotechnology products.	Tang L, Persky AM, Hochhau G, et al.	-	-	J Pharm Sci. 2004; 93: 2184-2204.	-
	Pharmacokinetics and biodistribution of genetically engineered antibodies.	Batra S, Jain M, Wittel UA, et al.	-	-	Curr Opin Biotechnol 2002; 13: 603-8.	-
	Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges.	Vugmeyster Y, Xu X, Theil F-P, et al.	-	-	World J Biol Chem 2012; 3: 73-92.	-
	Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma.	Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1960-5. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7069. Epub 2012 Jan 30.	-
	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	-	-	Pharm Res 1993;10:1093-95.	-
	Plasma membrane proteomics identifies biomarkers associated with MMSET overexpression in T(4;14) multiple myeloma.	Xie Z, Gunaratne J, Cheong LL, et al.	-	-	Oncotarget. 2013 Jul;4(7):1008-18.	-
	Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study.	Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al.	-	-	Blood. 2014 Mar 20;123(12):1826-32.	-
	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial.	San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al.	-	-	Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11):1055-66.	-

	Profile of elotuzumab and its potential in the treatment of multiple myeloma.	Liu T-C, Szmania S, van Rhee R.	-	-	Blood Lymph Can Targ Ther 2014; 4: 15-27.	-
	Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression.	Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al.	-	-	J Clin Oncol 2007;25:3892-901.	-
	Reduced immune effector cell NKG2D expression and increased levels of soluble NKG2D ligands in multiple myeloma may not be causally linked.	von Lilienfeld-Toal M, Frank S, Leyendecker C, et al.	-	-	Cancer Immunol Immunother. 2010 Jun;59(6):829-39.	-
	Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data.	Cartier S, Zhang B, Rosen VM, et al.	-	-	Oncol Res Treat. 2015;38(3):88-94.	-
	Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma.	Clark AD, Shetty A, Soutar R.	-	-	Blood Rev 1999;13:79-90.	-
	Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications.	Alexanian R, Barlogie B, Dixon D.	-	-	Arch Intern Med 1990;150:1693-95.	-
	Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution.	Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al.	-	-	Arch Intern Med 1998;158:1889-93.	-
	Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group.	Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E.	-	-	Eur J Haematol 2000;65:175-81.	-
	Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.	Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.	-	-	Mayo Clin Proc. 2003;78:21-33.	-
	Rice AG, Dillon MBC, Van Abbema AM, et al. HuLuc63 in combination regimens with conventional and targeted therapies has additive and synergistic anti-tumor activity in pre-clinical models of myeloma.	Rice AG, Dillon MBC, Van Abbema AM, et al.	-	-	Blood 2007; 110: Abstract 2517.	

	Second primary malignancies after the treatment of multiple myeloma.	Makita S, Maruyama D.	-	-	Nihon Rinsho. 2015;73(1):162-6. in Japanese.	-
	SEER fact sheet: Myeloma. 2015. Available at seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Accessed 11/9/2015.	-	-	-	-	-
	Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.	Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al.	-	-	J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2475-82.	-
	Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma.	Kawano Y, Moschetta M, Manier S, et al.	-	-	Immunol Rev. 2015 Jan;263(1):160-72.	-
	Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma.	Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al.	-	-	N Engl J Med 2006;354: 1021-30.	-
	The 39th David A. Karnofsky Lecture: Bench-to-Bedside Translation of Targeted Therapies in Multiple Myeloma.	Anderson KC.	-	-	J Clin Oncol 2012; 30: 445-452.	-
	The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma.	Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, et al.	-	-	Leukemia 2004;18:1085-92.	-
	The safety and side effects of monoclonal antibodies.	Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al.	-	-	Nat Rev 2010; 9:325-338.	-
	Transforming growth factor beta from multiple myeloma cells inhibits proliferation and IL-2 responsiveness in T lymphocytes.	Cook G, Campbell JD, Carr CE, et al.	-	-	J Leukoc Biol. 1999 Dec;66(6):981-8.	-

	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. S6 Addendum to preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. May 2012.	-	-	-	-	-	-
	がん対策情報センター がん情報サービス; http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html .	-	-	-	-	-	-
	ファリーダック®カプセル10mg及び15mg: 適正使用ガイド. ノバルティス ファーマ株式会社, 2015年8月改訂.	-	-	-	-	-	-
	ポマリスト®カプセル1mg、2mg、3mg及び4mg: 適正使用ガイド. セルジーン株式会社, 2015年9月改訂.	-	-	-	-	-	-
	レナリドミドの免疫調整作用.	半田 寛, 斎藤 貴之, 村上 博和.	-	-	日本臨床 2015; 73: 156-161.	-	-
	レブラミド®カプセル5mg 添付文書. 第9版, セルジーン株式会社, 2015年2月改訂.	-	-	-	-	-	-
	日本骨髄腫学会（編）. 多発性骨髄腫の診療指針. 第3版. 文光堂; 2012.	-	-	-	-	-	-