ビーリンサイト点滴静注用 35μg
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、アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、モジュール 2 に記載した（表 1.5-1）。また、開発の経緯図を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-1 モジュール 1.5 の内容の記載場所

モジュール 1.5 の内容	モジュール 2 の記載場所
起原又は発見の経緯	モジュール 2.5 第 1.2 項
ALL の病態及び疫学	モジュール 2.5 第 1.1 項
ALL の治療	モジュール 2.5 第 1.1 項
開発の経緯	モジュール 2.5 第 1.3 項
非臨床試験成績	モジュール 2.4
申請効能・効果に対するブリナツモマブの有用性	モジュール 2.5 第 6 項

表 1.5-2　開発の経緯図

品質	製造	原薬	[redacted]
		製剤	
		輸液安定化液	
	規格及び試験方法	原薬	
		製剤	
		輸液安定化液	
	安定性	原薬	
		製剤	
		輸液安定化液	
薬理	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
	薬力学的薬物相互作用試験		
薬物動態	分析法及びバリデーション報告書		
	吸収		
	分布		
	排泄		
	薬物動態学的薬物相互作用		
	その他の薬物動態試験		
毒性	反復投与毒性試験		
	生殖発生毒性試験		
	局所刺激性試験		
	その他の毒性試験		
臨床	急性リンパ性白血病	海外第 III 相試験：00103311	
		国内第 Ib/II 相試験：20130265	
		海外第 II 相試験：MT103-211	
		海外第 II 相試験：MT103-206	
		海外第 II 相試験：20120216	
		海外第 I/II 相試験：MT103-205	
		海外拡大アクセス試験：20130320	
		海外第 II 相試験：MT103-202	
		海外第 II 相試験：MT103-203	
	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	海外第 II 相試験：MT103-208	
	非ホジキンリンパ腫	海外第 I 相試験：MT103-104	
	海外における市販後の使用経験	PBRER_PSUR 03	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

2018 年 6 月 30 日現在、ブリナツモマブは米国及び欧州を含む 56 カ国で承認されている。主要国での承認状況の詳細を表 1.6-1 に示した。

なお、欧州では、[redacted]に[redacted]申請、2017 年 6 月 28 日に生後一カ月以上の患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する適応拡大申請を行った。

表 1.6-1 主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日	効能・効果
米国	BLINCYTO®	2014 年 12 月 3 日（迅速承認）	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2016 年 8 月 30 日	小児患者（体重 45 kg 未満の患者）におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2017 年 7 月 11 日（完全承認）	成人及び小児患者における再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2018 年 3 月 29 日（迅速承認）	成人及び小児患者における 0.1%以上の微小残存病変を有する第一又は第二寛解期の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
欧州	BLINCYTO®	2015 年 11 月 23 日（条件付き承認）	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2018 年 6 月 18 日（完全承認）	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病

1.6.2 主要国の添付文書

米国及び欧州の添付文書の概要を 1.6.2.1 及び 1.6.2.2 に示す。また、米国及び欧州の添付文書の原文、並びに企業中核データシート（CDS）の原文を添付する。

1.6.2.1 米国添付文書の概要（和訳）

米国添付文書の概要を以下に示す。概要の項目番号は原文の項目番号に合わせた。

販売名／販売会社名

BLINCYTO/Amgen Inc.

警告：サイトカイン放出症候群及び神経毒性 · 本剤を投与した患者で、生命を脅かす又は死に至るおそれのあるサイトカイン放出症候群（CRS）が発現した。推奨に従って本剤を中断又は中止すること［用法・用量（第 2.3 項）、警告及び使用上の注意（第 5.1 項）参照］。 · 本剤を投与した患者で、重度で生命を脅かす又は死に至るおそれのある神経毒性が発現した。推奨に従って本剤を中断又は中止すること［用法・用量（第 2.3 項）、警告及び使用上の注意（第 5.2 項）参照］。

1 効能・効果

1.1 微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL

本剤は、0.1%以上の微小残存病変を有する第一又は第二寛解期の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病の成人及び小児の治療を適応とする。

本適応は、MRD 奏効率及び血液学的無再発生存期間のデータに基づき、迅速承認下で承認された。本適応に対する承認の継続は、検証的試験で臨床的有用性を確認することが条件とされている。

1.2 再発又は難治性の B 細胞性 ALL

本剤は、再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（ALL）の成人及び小児の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL の治療

- 治療コースは、導入療法として本剤を 1 サイクル投与した後、最大 3 サイクルまで地固め療法を行う。
- 本剤の導入療法又は地固め療法の 1 サイクルは、28 日間持続静注とこれに続く 14 日間の休薬期間からなる（計 42 日間）。
- 患者体重別の推奨用量及びスケジュールは表 1 を参照のこと。45 kg 以上の患者には固定用量を投与し、45 kg 未満の患者には患者の体表面積（BSA）から投与量を算出する。

表 1　微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL の治療における本剤の推奨用量及びスケジュール

サイクル	患者体重 45 kg 以上 *(固定用量)*	患者体重 45 kg 未満 *(BSA 補正用量)*
導入療法の 1 サイクル目 1～28 日目 29～42 日目	1 日 28 μg 14 日間の休薬期間	1 日 15 μg/m^2 *(1 日 28 μg を超えないこと)* 14 日間の休薬期間
地固め療法の 2～4 サイクル目 1～28 日目 29～42 日目	1 日 28 μg 14 日間の休薬期間	1 日 15 μg/m^2 *(1 日 28 μg を超えないこと)* 14 日間の休薬期間

- 1 サイクル目の最初の 3 日間と 2 サイクル目の最初の 2 日間は、入院が推奨される。以降の全サイクルの開始及び再開（投与を 4 時間以上中断した場合等）については、医療従事者による監視又は入院が推奨される。
- 微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL に対するプレドニゾン又は同等の薬剤による前投与
  - 成人患者の場合、各サイクルの本剤初回投与前、投与開始 1 時間前にプレドニゾン 100 mg 静脈内投与又は同等の薬剤（例：デキサメタゾン 16 mg）を前投与する。
  - 小児患者の場合、1 サイクル目の本剤初回投与前及び 1 サイクル目で 4 時間以上中断後に投与を再開する際は、デキサメタゾン 5 mg/m^2（最大 20 mg）を前投与する。
- 本剤の投与
  - 24 時間又は 48 時間にわたる投与については第 2.5 項を参照のこと。
  - 静菌作用を有する 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP、0.9%ベンジルアルコール含有）を用いた 7 日間投与については第 2.6 項を参照のこと。体重 22 kg 以上の患者に実施することができる。22 kg 未満の患者には推奨しない。

2.2　再発又は難治性の B 細胞性 ALL の治療

- 治療コースは、導入療法として本剤を最大 2 サイクル投与し、さらに 3 サイクルを地固め療法として投与した後、最大 4 サイクルまで継続療法を行う。
- 本剤の導入療法又は地固め療法の 1 サイクルは、28 日間持続静注とこれに続く 14 日間の休薬期間からなる（計 42 日間）。
- 本剤の継続療法の 1 サイクルは、28 日間持続静注とこれに続く 56 日間の休薬期間からなる（計 84 日間）。
- 患者体重別の推奨用量及びスケジュールは表 2 を参照のこと。45 kg 以上の患者には固定用量を投与し、45 kg 未満の患者には患者の体表面積（BSA）から投与量を算出する。

表 2　再発又は難治性の B 細胞性 ALL の治療における本剤の推奨用量及びスケジュール

サイクル	患者体重 45 kg 以上 *(固定用量)*	患者体重 45 kg 未満 *(BSA 補正用量)*
導入療法の 1 サイクル目 1～7 日目 8～28 日目 29～42 日目	 1 日 9 μg 1 日 28 μg 14 日間の休薬期間	 1 日 5 μg/m^2 *(1 日 9 μg を超えないこと)* 1 日 15 μg/m^2 *(1 日 28 μg を超えないこと)* 14 日間の休薬期間
導入療法の 2 サイクル目 1～28 日目 29～42 日目	 1 日 28 μg 14 日間の休薬期間	 1 日 15 μg/m^2 *(1 日 28 μg を超えないこと)* 14 日間の休薬期間
地固め療法の 3～5 サイクル目 1～28 日目 29～42 日目	 1 日 28 μg 14 日間の休薬期間	 1 日 15 μg/m^2 *(1 日 28 μg を超えないこと)* 14 日間の休薬期間
継続療法の 6～9 サイクル目 1～28 日目 29～84 日目	 1 日 28 μg 56 日間の休薬期間	 1 日 15 μg/m^2 *(1 日 28 μg を超えないこと)* 56 日間の休薬期間

- 1 サイクル目の最初の 9 日間と 2 サイクル目の最初の 2 日間は、入院が推奨される。以降の全サイクルの開始及び再開（投与を 4 時間以上中断した場合等）については、医療従事者による監視又は入院が推奨される。
- デキサメタゾンの前投与
  - 成人患者の場合、各サイクルの本剤初回投与前、増量前（1 サイクル目の 8 日目等）、及び 4 時間以上中断後に投与を再開する際は、投与開始 1 時間前にデキサメタゾン 20 mg を前投与する。
  - 小児患者の場合、1 サイクル目の本剤初回投与前、増量前（1 サイクル目の 8 日目等）、及び 1 サイクル目で 4 時間以上中断後に投与を再開する際は、デキサメタゾン 5 mg/m^2（最大 20 mg）を前投与する。
- 本剤の投与
  - 24 時間又は 48 時間にわたる投与については第 2.5 項を参照のこと。
  - 静菌作用を有する 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP、0.9%ベンジルアルコール含有）を用いた 7 日間投与については第 2.6 項を参照のこと。体重 22 kg 以上の患者に実施することができる。22 kg 未満の患者には推奨しない。

2.3　用量調整

有害事象による中断が 7 日以内の場合は、そのサイクルにおける中断前後の日を含めて計 28 日間の投与まで同一サイクルとして継続する。有害事象による中断が 8 日以上の場合は、新たなサイクルを開始する。

表 3　毒性に対する用量調整

毒性	グレード*	45 kg 以上の患者	45 kg 未満の患者
サイトカイン放出症候群（CRS）	グレード 3	回復するまで本剤を中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。	回復するまで本剤を中断し、その後 1 日 5 μg/m^2 で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 15 μg/m^2 まで増量する。
	グレード 4	本剤を完全に中止する。	
神経毒性	痙攣発作	2 回以上発作が起きた場合、本剤を完全に中止する。	
	グレード 3	グレード 1（軽症）以下になるまで本剤を 3 日間以上中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。1 日 9 μg で毒性が認められた場合又は毒性からの回復に 8 日以上を要した場合は、本剤を完全に中止する。	グレード 1（軽症）以下になるまで本剤を 3 日間以上中断し、その後 1 日 5 μg/m^2 で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 15 μg/m^2 まで増量する。1 日 5 μg/m^2 で毒性が認められた場合又は毒性からの回復に 8 日以上を要した場合は、本剤を完全に中止する。
	グレード 4	本剤を完全に中止する。	
その他の臨床的に重要な副作用	グレード 3	グレード 1（軽症）以下になるまで本剤を中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。毒性からの回復に 15 日以上を要した場合は、本剤を完全に中止する。	グレード 1（軽症）以下になるまで本剤を中断し、その後 1 日 5 μg/m^2 で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 15 μg/m^2 まで増量する。毒性からの回復に 15 日以上を要した場合は、本剤を完全に中止する。
	グレード 4	本剤を完全に中止することを検討する。	

＊ 有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づく。グレード 3 は重症、グレード 4 は生命を脅かす事象である。

2.4　調製

投薬過誤（投与不足や過量投与を含む）を最低限に抑えるため、本項に示す調製（混合を含む）及び投与に関する指示に厳密に従うことが極めて重要である［警告及び使用上の注意（第 5.10 項）参照］。

本剤は、24 時間（保存剤非含有）若しくは 48 時間（保存剤非含有）、又は 7 日間（保存剤含有）かけて投与する。持続投与時間は、輸液バッグの交換頻度及び患者の体重を考慮して担当医が選択する。7 日間投与は体重 22 kg 未満の患者には推奨しない。

本剤の調製、溶解、及び投与

- 24 時間又は 48 時間にわたる投与については第 2.5 項を参照のこと。
- 静菌作用を有する 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP、0.9%ベンジルアルコール含有）を用いた 7 日間投与については第 2.6 項を参照のこと。体重 22 kg 以上の患者に実施可能である。22 kg 未満の患者には推奨しない。

本剤の溶解及び調製に関する質問がある場合は 1-800-77-AMGEN（1-800-772-6436）に連絡すること。

2.4.1 無菌調製

本剤バイアルは抗菌性保存剤を含有していないため、注射液を調製する際は無菌操作を厳密に行うこと。偶発的な汚染を防ぐため、以下の無菌基準（ただし、これらに限らない）に従って本剤を調製する。

- USP <797> に適合した施設で本剤を調製する。
- ISO クラス 5 以上の層流フードを用いて本剤を調製する。
- 注射液の混合調製エリアに適切な環境基準が設定されていることを定期的なモニタリングにより確認する。
- 作業者が抗悪性腫瘍薬の無菌操作及び混合調製に関する適切な訓練を受けていることを確認する。
- 作業者が適切な防護服及び手袋を着用していることを確認する。
- 手袋及び表面が消毒されていることを確認する。

2.4.2 パッケージ内容

本剤 1 パッケージには本剤 1 バイアルと輸液安定化液 1 バイアルが含まれている。

- 本剤の溶解に輸液安定化液を使用しないこと。輸液安定化液は、本剤のパッケージに含まれ、本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐため、溶解した本剤を加える前に輸液バッグをコーティングする目的で使用する。
- 処方量を調製するために本剤 2 パッケージ以上を必要とすることがある。

2.4.3 非適合性情報

粒子を形成し、溶液が混濁する可能性があるため、本剤は、フタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）と適合しない。

- ポリオレフィン製、DEHP を含まない PVC 製、又は酢酸エチルビニル（EVA）製の輸液バッグ／ポンプカセットを使用する。
- ポリオレフィン製、DEHP を含まない PVC 製、又は EVA 製の輸液チューブを使用する。

2.5 本剤の 24 時間又は 48 時間投与

2.5.1 24 時間投与用又は 48 時間投与用の本剤輸液バッグの調製

各本剤輸液バッグの処方用量と持続投与時間を確認する。誤差を最小限に抑えるため、表 4～表 6 に示す容量で本剤輸液バッグを調製する。

- 表 4：体重 45 kg 以上の患者
- 表 5 及び表 6：体重 45 kg 未満の患者

1. 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）270 mL を輸液バッグに無菌的に加える。
2. 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）が入った輸液バッグに、輸液安定化液 5.5 mL を無菌的に移す。バッグの内容物を泡立たないよう静かに混和する。未使用の輸液安定化液を含むバイアルは廃棄する。

3. 溶解した本剤を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）と輸液安定化液が入った輸液バッグに無菌的に移す［用法・用量（第 2.5.2 項）参照］。バッグの内容物を泡立たないよう静かに混和する。
   - 溶解した本剤の容量については表 4～6 を参照のこと。
4. 無菌条件下で、0.2 μm 滅菌インラインフィルターを取り付けた輸液バッグに輸液チューブを取り付ける。
   - 輸液チューブは注入ポンプと適合性があることを確認する。
5. 輸液バッグから空気を抜く。これは携帯型注入ポンプと使用する場合は特に重要である。調製した注射液のみで輸液チューブをプライミングすること。0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）でプライミングしてはならない。
6. 直ちに使用しない場合は 2～8°C で保存する［用法・用量（第 2.7 項）参照］。

表 4　体重 45 kg 以上の患者：輸液バッグに加える容量

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP（開始容量）			270 mL
輸液安定化液			5.5 mL
投与量	持続投与時間	投与速度	溶解した本剤
1 日 9 μg	24 時間	10 mL/h	0.83 mL
	48 時間	5 mL/h	1.7 mL
1 日 28 μg	24 時間	10 mL/h	2.6 mL
	48 時間	5 mL/h	5.2 mL*

* 1 日 28 μg の用量を速度 5 mL/h で 48 時間かけて投与する場合は、本剤 2 パッケージが調製に必要である。

表 5　体重 45 kg 未満の患者：1 日 5 μg/m² 投与時に輸液バッグに加える容量

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP（開始容量）				270 mL
輸液安定化液				5.5 mL
投与量	持続投与時間	投与速度	BSA (m^2)	溶解した本剤
1 日 5 μg/m²	24 時間	10 mL/h	1.5 – 1.59	0.7 mL
			1.4 – 1.49	0.66 mL
			1.3 – 1.39	0.61 mL
			1.2 – 1.29	0.56 mL
			1.1 – 1.19	0.52 mL
			1 – 1.09	0.47 mL
			0.9 – 0.99	0.43 mL
			0.8 – 0.89	0.38 mL
			0.7 – 0.79	0.33 mL
			0.6 – 0.69	0.29 mL
			0.5 – 0.59	0.24 mL
			0.4 – 0.49	0.2 mL
1 日 5 μg/m²	48 時間	5 mL/h	1.5 – 1.59	1.4 mL
			1.4 – 1.49	1.3 mL
			1.3 – 1.39	1.2 mL
			1.2 – 1.29	1.1 mL
			1.1 – 1.19	1 mL
			1 – 1.09	0.94 mL
			0.9 – 0.99	0.85 mL
			0.8 – 0.89	0.76 mL
			0.7 – 0.79	0.67 mL
			0.6 – 0.69	0.57 mL
			0.5 – 0.59	0.48 mL
			0.4 – 0.49	0.39 mL

表 6　体重 45 kg 未満の患者：1 日 15 μg/m^2 投与時に輸液バッグに加える容量

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP（開始容量）				270 mL
輸液安定化液				5.5 mL
投与量	持続投与時間	投与速度	BSA (m^2)	溶解した本剤
1 日 15 μg/m^2	24 時間	10 mL/h	1.5 – 1.59	2.1 mL
			1.4 – 1.49	2 mL
			1.3 – 1.39	1.8 mL
			1.2 – 1.29	1.7 mL
			1.1 – 1.19	1.6 mL
			1 – 1.09	1.4 mL
			0.9 – 0.99	1.3 mL
			0.8 – 0.89	1.1 mL
			0.7 – 0.79	1 mL
			0.6 – 0.69	0.86 mL
			0.5 – 0.59	0.72 mL
			0.4 – 0.49	0.59 mL
1 日 15 μg/m^2	48 時間	5 mL/h	1.5 – 1.59	4.2 mL*
			1.4 – 1.49	3.9 mL*
			1.3 – 1.39	3.7 mL*
			1.2 – 1.29	3.4 mL*
			1.1 – 1.19	3.1 mL*
			1 – 1.09	2.8 mL
			0.9 – 0.99	2.6 mL
			0.8 – 0.89	2.3 mL
			0.7 – 0.79	2 mL
			0.6 – 0.69	1.7 mL
			0.5 – 0.59	1.4 mL
			0.4 – 0.49	1.2 mL

* BSA が 1.09 m^2 を超える患者に 1 日 15 μg/m^2 の用量を速度 5 mL/h で 48 時間かけて投与する場合は、本剤 2 パッケージが調製に必要である。

2.5.2　本剤の溶解

1. 保存剤を含有しない注射用水（USP）3 mL を凍結乾燥粉末に直接ではなく、本剤バイアルの壁面に沿わせて加える（本剤の最終濃度は 12.5 μg/mL となる）。
    - 本剤を輸液安定化液で溶解しないこと。
2. 内容物を過度に泡立たないよう、静かに円を描くように混和する。振とうしないこと。
3. 溶解時及び投与前に、溶解後の溶液に粒子状物質や変色がないことを目視により確認する。溶解後の溶液は澄明～わずかに混濁を呈する無色～淡黄色の液となる。溶液が混濁又は沈殿している場合は使用しないこと。

2.5.3　投与

- 本剤は注入ポンプを用いて一定流量で持続静注する。ポンプはプログラム機能を有し、ロックが可能で、エラストマーでなく、アラーム機能を有すること。
- 調製した本剤輸液バッグ［用法・用量（第 2.5.1 項）参照］を 24 時間又は 48 時間かけて投与する。
- 開始容量（270 mL）は、輸液チューブのプライミングに使用するほか、本剤規定量を確実に投与するために、患者に投与する容量（240 mL）を超える量とする。

- 調製したバッグの薬局ラベルの指示に従い、以下に示すいずれかの一定投与速度で本剤の溶液を投与する。
  - 投与速度 10 mL/h で 24 時間、又は
  - 投与速度 5 mL/h で 48 時間
- 本剤の溶液は非発熱性のタンパク低結合性 0.2 μm 滅菌インラインフィルターを取り付けた輸液チューブを介して投与する。
- 重大な注意点：特に輸液バッグ交換時に、本剤の点滴ライン又は静脈内カテーテルをフラッシュしないこと。バッグ交換時又は投与終了時のフラッシングにより過量投与となり、その合併症が生じる可能性がある。マルチルーメン静脈カテーテルを用いて投与する場合は、本剤を専用ルーメンから投与する。
- 投与終了時、本剤の未使用液が輸液バッグ及び輸液チューブに残っている場合は地域ごとの規制に従い廃棄する。

2.6　静菌作用を有する生理食塩液を用いた本剤の 7 日間投与

体重 22 kg 未満の患者には推奨しない［警告及び使用上の注意（第 5.12 項）並びに特別な集団への投与（第 8.4 項）参照］。

2.6.1　本剤の 7 日間投与用輸液バッグの調製

本剤の各輸液バッグの処方量及び持続投与期間を確認する。投薬過誤を最低限に抑えるため、本剤の輸液バッグを調製する際は表 7 に記載された容量を使用する。

1. 静菌作用を有する 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）90 mL を空の輸液バッグに無菌的に加える。
2. 生理食塩液の入った輸液バッグに、輸液安定化液 2.2 mL を無菌的に移す。バッグの内容物を泡立たないよう静かに混和する。未使用の輸液安定化液を含むバイアルは廃棄する。
3. 溶解した本剤を生理食塩液と輸液安定化液を含む輸液バッグに無菌的に移す［用法・用量（第 2.6.2 項）参照］。バッグの内容物を泡立たないよう静かに混和する。
   - 溶解した本剤の容量については表 7 を参照のこと。
4. 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）を最終容量 110 mL となるように輸液バッグに無菌的に加える（ベンジルアルコールの最終濃度は 0.74%となる）。バッグの内容物を泡立たないよう静かに混和する。
   - 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）の容量については表 7 を参照のこと。
5. 無菌条件下で、輸液バッグに輸液チューブを取り付ける。7 日間投与用輸液バッグではインラインフィルターは必要ない。
   - IV チューブは注入ポンプに適合することを確認する。
6. 輸液バッグから空気を抜く。これは携帯型注入ポンプを使用する場合は特に重要である。調製した注射液のみで輸液チューブをプライミングすること。0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）でプライミングしてはならない。
7. 直ちに使用しない場合は 2～8°C で保存する［用法・容量（第 2.7 項）参照］。

表 7　7 日間投与：1 日 28 μg 及び 1 日 15 μg/m² を投与するために輸液バッグに加える容量
体重 22 kg 未満の患者には推奨しない。

静菌作用を有する 0.9%塩化ナトリウム注射液、USP（開始容量）	90 mL
輸液安定化液	2.2 mL
溶解した本剤	表内の下記の特定容量
最終容量を 110 mL とするために必要な 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）	
持続投与期間	7 日間
投与速度	0.6 mL/h

患者体重	投与量	BSA (m²)	本剤のパッケージ数	溶解した本剤	0.9%塩化ナトリウム注射液（USP、最終容量 110 mL とするために必要な量）
45 kg 以上（固定用量）	1 日 28 μg		6	16.8 mL	1 mL
22～45 kg（BSA 補正用量）	1 日 15 μg/m²	1.5 – 1.59	5	14 mL	3.8 mL
		1.4 – 1.49	5	13.1 mL	4.7 mL
		1.30 – 1.39	5	12.2 mL	5.6 mL
		1.20 – 1.29	5	11.3 mL	6.5 mL
		1.10 – 1.19	4	10.4 mL	7.4 mL
		1 – 1.09	4	9.5 mL	8.3 mL
		0.9 – 0.99	4	8.6 mL	9.2 mL

2.6.2　本剤の溶解

1. 保存剤を含有しない注射用水（USP）3 mL を凍結乾燥粉末に直接ではなく、本剤バイアルの壁面に沿わせて加える（本剤の最終濃度は 12.5 μg/mL となる）。
   - 本剤を輸液安定化液で溶解しないこと。
2. 内容物を過度に泡立たないよう、静かに円を描くように混和する。振とうしないこと。
3. 溶解時及び投与前に、溶解後の溶液に粒子状物質や変色がないことを目視により確認する。溶解後の溶液は澄明～わずかに混濁を呈する無色～淡黄色の液となる。溶液が混濁又は沈殿している場合は使用しないこと。

2.6.3　投与

- 本剤は注入ポンプを用いて一定流量で持続静注する。ポンプはプログラム機能を有し、ロックが可能で、エラストマーでなく、アラーム機能を有すること。
- 調製した本剤輸液バッグ［用法・用量（第 2.6.1 項）参照］を 7 日間かけて投与する。
- 点滴溶液の最終容量（110 mL）は、輸液チューブのプライミングに使用するほか、本剤規定量を確実に投与するために、患者に投与する容量（100 mL）を超える量とする。
- 調製したバッグの薬局ラベルの指示に従い、本剤の溶液を 0.6 mL/h の投与速度で 7 日間投与する。
- 重大な注意点：特に輸液バッグ交換時に、本剤の点滴ライン又は静脈内カテーテルをフラッシュしないこと。バッグ交換時又は投与終了時のフラッシングにより過量投与となり、その合併

症が生じる可能性がある。マルチルーメン静脈カテーテルを用いて投与する場合は、本剤を専用ルーメンから投与する。

- 投与終了時、本剤の未使用液が輸液バッグ及び輸液チューブに残っている場合は地域ごとの規制に従い廃棄する。

2.7 保存条件

表 8 に溶解した本剤バイアルと調製した輸液バッグの保存期間を示す。

凍結乾燥した本剤バイアルと輸液安定化液バイアルは、遮光のために外箱に入れた状態で、室温で 8 時間まで保存できる［供給/保存及び取扱い方法（第 16.2 項）参照］。

表 8 溶解した本剤バイアルと調製した本剤輸液バッグの保存期間

	最長保存期間	
	室温 23～27°C (73～81°F)	冷蔵 2～8°C (36～46°F)
溶解した本剤バイアル	4 時間	24 時間
調製した本剤輸液バッグ（保存剤非含有）	48 時間*	8 日
調製した本剤輸液バッグ（保存剤含有）	7 日*	14 日

* 保存期間には投与時間も含む。調製した本剤輸液バッグを表示温度で保存期限内に使用しない場合は廃棄すること。再冷蔵してはならない。

4 禁忌

本剤はブリナツモマブ又は含有成分に過敏症の既往がある患者には禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1 サイトカイン放出症候群

本剤を投与した患者で、生命を脅かす又は死に至るおそれのあるサイトカイン放出症候群（CRS）が発現した。CRS 発現までの時間の中央値は投与開始後 2 日であった。CRS の症状として、発熱、頭痛、悪心、無力症、低血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、総ビリルビン増加及び播種性血管内凝固（DIC）が報告された。本剤投与後に発現する CRS の症状は注入部位反応、毛細血管漏出症候群（CLS）、血球貪食性組織球症／マクロファージ活性化症候群（MAS）と重複している。本剤の臨床試験で報告されたこれらの事象すべてを CRS と定義した場合、CRS は再発又は難治性の ALL 患者の 15%、微小残存病変陽性の ALL 患者の 7%に報告されている。

これらの事象の徴候又は症状について、患者をモニタリングすること。本剤を投与中の外来患者に対し、CRS に関連した徴候及び症状が発現した際は医療従事者に連絡するよう指導すること。重篤な CRS が発現した場合は、CRS が回復するまで本剤を中断する。生命を脅かす CRS が発現した場合、本剤を永続的に中止すること［用法・用量（第 2.3 項）参照］。

5.2　神経毒性

臨床試験で本剤を投与したALL患者の約65%に神経毒性が発現した。神経学的事象が発現した患者において、初回事象が発現するまでの期間の中央値は本剤の投与開始後2週間以内であり、大半の事象は回復した。最も多かった（10%以上）神経毒性症状は頭痛と振戦であり、神経毒性プロファイルは年齢層により異なっていた［特別な集団への投与（第8.4項、第8.5項）参照］。本剤の投与開始後、グレード3以上（重症、生命を脅かす又は死に至る）の神経毒性が患者の約13%に発現し、脳症、痙攣、会話障害、意識障害、錯乱及び失見当識、協調運動及び平衡障害であった。発現した神経毒性症状には、脳神経障害も含まれる。大半の神経学的事象は本剤の中断後に回復したが、投与中止に至った事象もあった。

中枢神経系（CNS）の活動性ALL又は神経学的事象の既往を有する患者における本剤の使用経験は限られている。臨床的に重要なCNS症状がある又はその既往を有する患者は臨床試験から除外した。

神経毒性の徴候と症状について、本剤を投与した患者をモニタリングし、本剤を投与中の外来患者に対し、神経毒性の徴候又は症状が発現した際は医療従事者に連絡するよう指導すること。推奨に従って本剤を中断又は中止すること［用法・用量（第2.3項）参照］。

5.3　感染症

臨床試験で本剤を投与したALL患者の約25%に重篤な感染症（敗血症、肺炎、菌血症、日和見感染、カテーテル留置部位感染等）が発現し、生命を脅かす又は死に至る事象もあった。本剤の投与中は必要に応じて予防的抗菌薬を投与し、監視検査を行う。感染症の徴候と症状について患者をモニタリングし、適切な処置を行うこと。

5.4　腫瘍崩壊症候群

本剤を投与した患者で、生命を脅かす又は死に至るおそれのある腫瘍崩壊症候群（TLS）が認められている。本剤の投与中はTLSを予防するため、投与前の非毒性的な腫瘍減量や投与中の水分補給を含む適切な予防法を行う。TLSの徴候又は症状をモニタリングすること。これらの事象の管理として、本剤の一時的な中断又は中止を要する場合がある［用法・用量（第2.3項）参照］。

5.5　好中球減少症及び発熱性好中球減少症

本剤を投与した患者で、生命を脅かす事例を含む好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められている。本剤の投与中は臨床検査パラメータ（白血球数及び好中球絶対数を含むがこれらに限らない）をモニタリングすること。遷延性好中球減少症が発現した場合は本剤を中断する。

5.6　運転及び機械操作能力に対する影響

発作等の神経学的事象が発現する可能性があるため、本剤を投与した患者には意識消失のリスクがある［警告及び使用上の注意（第5.2項）参照］。本剤の投与中は、自動車の運転に加え、危険な職業や重機又は危険な機械の操作といった作業に従事しないよう患者を指導すること。

5.7　肝酵素増加

本剤の投与により肝酵素の一過性の増加が認められた。臨床試験で本剤を投与した ALL 患者において、肝酵素増加が発現するまでの期間の中央値は 3 日であった。

肝酵素のこのような一過性の増加の大半は、CRS 発現下で認められた。CRS 非発現下で認められた事象の発現までの期間の中央値は 19 日であった。CRS を発現していない患者ではグレード 3 以上の肝酵素増加が約 7%で発現し、患者の 1%未満が投与中止に至った。

本剤の投与開始前及び投与中はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、血中総ビリルビンをモニタリングすること。トランスアミナーゼが基準値上限の 5 倍を超えた場合又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超えた場合は、本剤を中断する。

5.8　膵炎

臨床試験及び市販後の使用において、デキサメタゾンと併用して本剤を投与した患者で死に至る膵炎が報告されている［市販後の使用経験（第 6.2 項）参照］。

膵炎の徴候と症状が発現した患者の評価を行うこと。膵炎の管理として、本剤及びデキサメタゾンの一時的な中断又は中止を要する場合がある［用法・用量（第 2.3 項）参照］。

5.9　白質脳症

本剤を投与した患者、特に頭部への放射線療法歴及び白血病に対する化学療法歴（高用量の全身メトトレキサート又はシタラビン髄腔内投与を含む）を有する患者で、白質脳症を示す頭部磁気共鳴画像（MRI）上の変化が認められている。画像上のこのような変化の臨床的意義は不明である。

5.10　調製及び投与過誤

本剤の投与に伴う調製及び投与過誤が生じている。投薬過誤（投与不足や過量投与を含む）を最低限に抑えるため、調製（混合を含む）及び投与に関する指示に厳密に従うこと［用法・用量（第 2.4 項）参照］。

5.11　ワクチン接種

本剤の投与中又は投与後の生ウイルスワクチン接種の安全性については検討されていない。本剤の投与開始前少なくとも 2 週間、投与中、及び本剤最終サイクル後の免疫回復までの間、生ウイルスワクチン接種は推奨されない。

5.12　保存剤のベンジルアルコールに起因する小児患者の重篤な副作用の危険性

本剤（保存剤含有）を含めたベンジルアルコールを保存剤とした薬物を投与された新生児及び乳児に、「あえぎ症候群」などの重篤で死に至る副作用が発現する可能性がある。「あえぎ症候群」は、中枢神経抑制、代謝性アシドーシス、及びあえぎ呼吸を特徴とする。

小児患者に本剤（保存剤含有）を処方する際は、本剤（保存剤含有）（ベンジルアルコール 7.4 mg/mL 含有）、他のベンジルアルコール含有薬物などすべてのベンジルアルコール量を合計し

た 1 日当たりの代謝負荷を考慮する。重篤な副作用が発現するベンジルアルコールの最小量は不明である［特別な集団への投与（第 8.4 項）参照］。

本剤の 7 日間投与用輸液バッグは、静菌作用を有する生理食塩液を加えるため、保存剤としてベンジルアルコールを含有していることから、体重 22 kg 未満の患者での使用は推奨しない［用法・用量（第 2.6 項）及び特別な集団への投与（第 8.4 項）参照］。

6 有害事象

以下の副作用について、添付文書のその他の項に詳述する。

- サイトカイン放出症候群［警告及び使用上の注意（第 5.1 項）参照］
- 神経毒性［警告及び使用上の注意（第 5.2 項）参照］
- 感染症［警告及び使用上の注意（第 5.3 項）参照］
- 腫瘍崩壊症候群［警告及び使用上の注意（第 5.4 項）参照］
- 好中球減少症及び発熱性好中球減少症［警告及び使用上の注意（第 5.5 項）参照］
- 運転及び機械操作能力に対する影響［警告及び使用上の注意（第 5.6 項）参照］
- 肝酵素増加［警告及び使用上の注意（第 5.7 項）参照］
- 膵炎［警告及び使用上の注意（第 5.8 項）参照］
- 白質脳症［警告及び使用上の注意（第 5.9 項）参照］

6.1 臨床試験経験

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を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、また臨床現場での発現率を反映していない可能性もある。

微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL

微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL 患者における本剤の安全性は、137 例の患者に本剤を投与した 2 つの単群臨床試験で検討された。対象被験者集団の年齢の中央値は 45 歳（範囲：18～77 歳）であった。

最も多かった副作用（20%以上）は発熱、注入に伴う反応、頭痛、感染症（詳細不明な感染体による）、振戦及び悪寒であった。重篤な副作用が患者の 61%で報告された。最も多かった重篤な副作用（2%以上）は、発熱、振戦、脳症、失語症、リンパ球減少症、好中球減少症、過量投与、医療機器関連感染、痙攣発作及びブドウ球菌感染であった。グレード 3 以上の副作用が患者の 64%で報告された。本剤を投与した患者の 17%が副作用により投与を中止し、副作用による投与の中止理由として神経学的事象が最も多く報告された。本剤投与終了後 30 日以内に 2 件の死に至る有害事象が発現した（異型肺炎及び硬膜下出血）。

全グレードで発現率 10%以上の副作用又はグレード 3 以上で発現率 5%以上の副作用を表 9 に要約する。

表 9　本剤を投与した微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL 患者に発現した、全グレードで発現率 10%以上の副作用又はグレード 3 以上で発現率 5%以上の副作用（N=137）

副作用	全グレード* n (%)	グレード 3 以上* n (%)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症 [1]	21 (15)	21 (15)
白血球減少症 [2]	19 (14)	13 (9)
血小板減少症 [3]	14 (10)	8 (6)
心臓傷害		
不整脈 [4]	17 (12)	3 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱 [5]	125 (91)	9 (7)
悪寒	39 (28)	0 (0)
感染症および寄生虫症		
詳細不明な感染体による感染症	53 (39)	11 (8)
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応 [6]	105 (77)	7 (5)
臨床検査		
免疫グロブリン減少 [7]	25 (18)	7 (5)
体重増加	14 (10)	1 (<1)
高トランスアミナーゼ血症 [8]	13 (9)	9 (7)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	16 (12)	1 (<1)
神経系障害		
頭痛	54 (39)	5 (4)
振戦 [9]	43 (31)	6 (4)
失語症	16 (12)	1 (<1)
浮動性めまい	14 (10)	1 (<1)
脳症 [10]	14 (10)	6 (4)
精神障害		
不眠症 [11]	24 (18)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	18 (13)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [12]	22 (16)	1 (<1)
血管障害		
低血圧	19 (14)	1 (<1)

* グレード分類は NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.0 に基づく。

[1] 好中球減少症には発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少が含まれる。

[2] 白血球減少症には白血球減少症と白血球数減少が含まれる。

[3] 血小板減少症には血小板数減少と血小板減少症が含まれる。

[4] 不整脈には徐脈、洞性不整脈、洞性徐脈、洞性頻脈、頻脈、心室性期外収縮が含まれる。

[5] 発熱には体温上昇と発熱が含まれる。

[6] 注入に伴う反応は、注入に伴う反応と、投与開始後 48 時間以内に発現し 2 日間まで持続した以下の事象を含む複合語である：サイトカイン放出症候群、眼部腫脹、高血圧、低血圧、筋肉痛、眼窩周囲浮腫、全身性そう痒症、発熱、発疹。

[7] 免疫グロブリン減少には血中免疫グロブリン A 減少、血中免疫グロブリン G 減少、血中免疫グロブリン M 減少、低 γ グロブリン血症、低グロブリン血症、免疫グロブリン減少が含まれる。

[8] 高トランスアミナーゼ血症にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇が含まれる。
[9] 振戦には本態性振戦、企図振戦、振戦が含まれる。
[10] 脳症には認知障害、意識レベルの低下、注意力障害、脳症、嗜眠、白質脳症、記憶障害、傾眠、中毒性脳症が含まれる。
[11] 不眠症には初期不眠症、不眠症、終期不眠症が含まれる。
[12] 発疹には接触皮膚炎、湿疹、紅斑、発疹、斑状丘疹状皮疹が含まれる。

微小残存病変陽性 ALL 患者に発現した、表 9 に記載する基準を満たさないその他の副作用を以下に示す。

*血液およびリンパ系障害：*貧血

*一般・全身障害および投与部位の状態：*末梢性浮腫、疼痛、胸痛（胸痛と筋骨格系胸痛を含む）

*肝胆道系障害：*血中ビリルビン増加

*免疫系障害：*過敏症、サイトカイン放出症候群

*感染症および寄生虫症：*ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症

*傷害、中毒および処置合併症：*投薬過誤、過量投与（過量投与と偶発的過量投与を含む）

*臨床検査：*血中アルカリホスファターゼ増加

*筋骨格系および結合組織障害：*四肢痛、骨痛

*神経系障害：*痙攣発作（痙攣発作と全身性強直性間代性発作を含む）、会話傷害、感覚鈍麻

*精神障害：*錯乱状態、失見当識、うつ病

*呼吸器、胸郭および縦隔障害：*呼吸困難、湿性咳嗽

*血管障害：*高血圧（血圧上昇と高血圧を含む）、潮紅（潮紅とほてりを含む）、毛細血管漏出症候群

再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性 ALL

以下に示す安全性データは、再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性 ALL 患者 376 例に本剤（n = 267）又は標準治療（SOC）の化学療法（n = 109）を投与したランダム化、非盲検、実薬対照臨床試験（TOWER 試験）における曝露量を反映している。本剤を投与した患者の年齢中央値は 37 歳（範囲：18～80 歳）で、60%が男性、84%が白人、7%がアジア人、2%が黒人又はアフリカ系米国人、2%がアメリカインディアン又はアラスカ先住民、5%が複数に該当又はその他であった。

本剤群で最も多かった副作用（20%以上）は、感染症（細菌性及び詳細不明な感染体による）、発熱、頭痛、注入に伴う反応、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、好中球減少症であった。重篤な副作用が患者の 62%で報告された。最も多かった重篤な副作用（2%以上）は、発熱性好中球減少症、発熱、敗血症、肺炎、過量投与、敗血症性ショック、CRS、細菌性敗血症、医療機器関連感染及び菌血症であった。グレード 3 以上の副作用が患者の 87%で報告された。本剤を投与した患者の 12%が副作用により投与を中止し、副作用による投与の中止理由として神経学的事象及び感染症が最も多く報告された。死に至る有害事象が患者の 16%で発現した。死に至る事象の大半は感染症であった。

本剤を投与した患者に 1 サイクル目に発現した、全グレードで発現率 10%以上の副作用又はグレード 3 以上で発現率 5%以上の副作用を表 10 に要約する。

表 10　本剤を投与した患者に 1 サイクル目に発現した、全グレードで発現率 10%以上の副作用又はグレード 3 以上で発現率 5%以上の副作用

副作用	本剤（N = 267）		標準治療（SOC）の化学療法（N = 109）	
	全グレード* n (%)	グレード 3 以上* n (%)	全グレード* n (%)	グレード 3 以上* n (%)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症 [1]	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
貧血 [2]	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
血小板減少症 [3]	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
白血球減少症 [4]	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
心臓障害				
不整脈 [5]	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
浮腫 [6]	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群 [7]	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症				
詳細不明な感染体による感染症	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)
細菌感染症	38 (14)	19 (7)	35 (32)	21 (19)
ウイルス感染症	30 (11)	4 (1)	14 (13)	0 (0)
真菌感染症	27 (10)	13 (5)	15 (14)	9 (8)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応 [8]	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
臨床検査				
高トランスアミナーゼ血症 [9]	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
神経系障害				
頭痛	61 (23)	1 (<1)	30 (28)	3 (3)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [10]	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

* グレード分類は NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.0 に基づく。

[1] 好中球減少症には無顆粒球症、発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少が含まれる。

[2] 貧血には貧血とヘモグロビン減少が含まれる。

[3] 血小板減少症には血小板数減少と血小板減少症が含まれる。

[4] 白血球減少症には白血球減少症と白血球数減少が含まれる。

[5] 不整脈には不整脈、心房細動、心房粗動、徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈が含まれる。

[6] 浮腫には顔面浮腫、体液貯留、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、顔面腫脹が含まれる。

[7] サイトカイン放出症候群にはサイトカイン放出症候群とサイトカインストームが含まれる。

[8] 注入に伴う反応は、注入に伴う反応と、投与開始後 48 時間以内に発現し 2 日間まで持続した以下の事象を含む複合語である：発熱、サイトカイン放出症候群、低血圧、筋肉痛、急性腎障害、高血圧、紅斑性皮疹。

[9] 高トランスアミナーゼ血症にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇が含まれる。

[10] 発疹には紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚剥脱、中毒性皮疹が含まれる。

1 サイクル目に、ベースライン時のグレード 0～2 から投与によりグレード 3～4 まで悪化した主な臨床検査値異常を表 11 に示す。

表 11　1サイクル目に、ベースライン時のグレード0～2から投与により
グレード3～4*まで悪化した主な臨床検査値異常

	本剤 グレード3又は4（%）	標準化学療法 グレード3又は4（%）
血液学的検査		
リンパ球数減少	80	83
白血球数減少	53	97
ヘモグロビン減少	29	43
好中球数減少	57	68
血小板数減少	47	85
血液生化学的検査		
ALT 増加	11	11
ビリルビン増加	5	4
AST 増加	8	4

* ベースライン時に臨床検査値を測定した患者のうち、1サイクル目に少なくとも1回臨床検査値を測定した患者のみを対象とする。

再発又は難治性のB前駆細胞性ALL

再発又は難治性のB前駆細胞性ALLを対象とした試験全体で報告されたその他の重要な副作用を以下に示す。

*血液およびリンパ系障害：*リンパ節症、貪食細胞性組織球症、白血球増加症（白血球増加症と白血球数増加を含む）
*一般・全身障害および投与部位の状態：*悪寒、胸痛（胸部不快感、胸痛、筋骨格系胸痛、非心臓性胸痛を含む）、疼痛、体温上昇、高熱、全身性炎症反応症候群
*肝胆道系障害：*高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加と高ビリルビン血症を含む）
*免疫系障害：*過敏症（過敏症、アナフィラキシー反応、血管浮腫、アレルギー性皮膚炎、薬疹、薬物過敏症、多形紅斑、蕁麻疹を含む）
*傷害、中毒および処置合併症：*投薬過誤、過量投与（過量投与、投薬過誤、偶発的過量投与を含む）
*臨床検査：*体重増加、免疫グロブリン減少（免疫グロブリン減少、血中免疫グロブリンA減少、血中免疫グロブリンG減少、血中免疫グロブリンM減少、低γグロブリン血症を含む）、血中アルカリホスファターゼ増加、高トランスアミナーゼ血症
*代謝および栄養障害：*腫瘍崩壊症候群
*筋骨格系および結合組織障害：*背部痛、骨痛、四肢痛
*神経系障害：*振戦（安静時振戦、企図振戦、本態性振戦、振戦）、意識変容状態（意識変容状態、意識レベルの低下、注意力障害、嗜眠、精神状態変化、昏迷、傾眠を含む）、浮動性めまい、記憶障害、発作（痙攣発作と脱力発作を含む）、失語症、認知障害、会話障害、感覚鈍麻、脳症、脳神経障害（三叉神経痛、三叉神経障害、第6脳神経麻痺、脳神経障害、顔面神経障害、顔面不全麻痺）

*精神障害：*不眠症、失見当識、錯乱状態、うつ病（抑うつ気分、うつ病、自殺念慮、自殺既遂を含む）
*呼吸器、胸郭および縦隔障害：*呼吸困難（急性呼吸不全、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼吸不全、呼吸窮迫、気管支痙攣、気管支反応性亢進、頻呼吸、喘鳴を含む）、咳嗽、湿性咳嗽
*血管障害：*低血圧（血圧低下、低血圧、血液量減少性ショック、循環虚脱を含む）、高血圧（血圧上昇、高血圧、高血圧クリーゼを含む）、潮紅（潮紅とほてりを含む）、毛細血管漏出症候群

6.2　市販後の使用経験

本剤承認後の使用で、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は、母数が不明な患者集団からの自発報告であるため、発現頻度の確実な推定や薬剤投与との因果関係の判定が常に可能であるとは限らない。

- デキサメタゾンと併用して本剤を投与した患者において、死に至る膵炎が報告されている［警告及び使用上の注意（第 5.8 項）参照］

6.3　免疫原性

あらゆるタンパク製剤と同様に、免疫原性の可能性がある。本剤の免疫原性は、抗ブリナツモマブ抗体を検出する免疫スクリーニング検査法として、電気化学発光（ECL）検出法又は酵素免疫測定法（ELISA）を用いて評価した。免疫スクリーニング検査で血清陽性の患者には、中和抗体を検出するために in vitro バイオアッセイを実施した。

臨床試験では、本剤を投与した患者の 2%未満が抗ブリナツモマブ抗体陽性であった。抗ブリナツモマブ抗体が発現した患者の 9 例中 7 例（78%）に in vitro で中和活性が認められた。抗ブリナツモマブ抗体産生は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。

臨床的に重要な影響を及ぼす抗ブリナツモマブ抗体の産生が疑われる場合は、Amgen［1-800-77-AMGEN（1-800-772-6436）］に連絡し抗体検査について検討すること。

抗ブリナツモマブ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。また、測定法で認められた抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は測定方法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患を含む複数の要因の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、ブリナツモマブ抗体の発現率とその他の製品に対する抗体の発現率を比較することは、誤解を招くおそれがある。

7　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は行われていない。本剤の投与開始によりサイトカインが一過性に放出され、CYP450 活性が阻害される可能性がある。薬物相互作用リスクは、CYP450 の基質のうちとりわけ治療域が狭いものを併用中の患者において、1 サイクル目の最初の 9 日間と 2 サイクル目の最初の 2 日間で最高となる。これらの患者に対しては毒性（ワルファリン等）又は薬物濃度（シクロスポリン等）をモニタリングし、必要に応じて併用薬の用量を調整すること［臨床薬理（第 12.2 項、第 12.3 項）参照］。

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦

リスクの概要

本剤の作用機序を踏まえると、妊婦に本剤を投与するとB細胞リンパ球減少症等、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある［臨床薬理（第12.1項）参照］。妊婦に本剤を投与したデータはない。動物を用いた生殖発生毒性試験において妊娠マウスにマウス代替抗体を投与したところ、胎盤関門を通過した［データ参照］。妊婦には胎児に対する潜在的リスクについて説明すること。

この集団における重大な先天異常及び流産の自然発現率は不明である。米国の一般集団において、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の背景リスクはそれぞれ2～4%及び15～20%と推定される。

臨床的考察

胎児／新生児における副作用

子宮内で本剤に曝露した乳児にB細胞リンパ球減少症が発現する可能性があるため、生ワクチン接種開始前に乳児のBリンパ球をモニタリングすること［警告及び使用上の注意（第5.11項）参照］。

データ

動物データ

本剤の動物生殖試験は行われていない。胚・胎児発生毒性試験において、器官形成期に妊娠マウスにマウス代替抗体を静脈内投与したところ、胎盤関門を通過したが胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。B細胞及びT細胞の予測された減少が妊娠マウスで認められたが、胎児で血液系に対する影響は評価しなかった。

8.2　授乳婦

リスクの概要

本剤のヒト母乳中への移行、授乳児への影響、及び母乳産生への影響に関するデータはない。多くの薬剤がヒト母乳中に分泌されること、またB細胞リンパ球減少症等、本剤による重篤な副作用が乳児に発現するおそれがあることから、本剤の投与中及び投与後少なくとも48時間は授乳しないよう患者に指導すること。

8.3　生殖能力を有する女性及び男性

本剤の作用機序を踏まえると、妊婦に本剤を投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある［特別な集団への投与（第8.1項）参照］。

妊娠検査

本剤の投与開始前に、生殖能力を有する女性に対して妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

生殖能力を有する女性に対し、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 48 時間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

8.4　小児への投与

本剤の安全性及び有効性は再発又は難治性の B 前駆細胞性 ALL の小児患者で確認されている。本剤の使用は、再発又は難治性の B 前駆細胞性 ALL の小児患者を対象とした単群試験により裏付けられている。本試験は以下の年齢群の小児患者を対象とした：乳幼児 10 例（1 カ月～2 歳未満）、児童 40 例（2～12 歳未満）、青少年 20 例（12～18 歳未満）。各年齢サブグループで有効性に差は認められなかった。本剤の有効性は、微小残存病変陽性 B 前駆細胞性 ALL の成人患者を対象とした適切かつ十分に管理された試験の外挿からも確認されている。

全体として、本剤を投与した再発又は難治性の B 前駆細胞性 ALL の小児患者と成人患者に発現した副作用の種類は類似していた［有害事象（第 6.1 項）参照］。小児患者で成人患者よりも多く認められた副作用（10%以上の差）は、発熱（80%対 61%）、高血圧（26%対 8%）、貧血（41%対 24%）、注入に伴う反応（49%対 34%）、血小板減少症（34%対 21%）、白血球減少症（24%対 11%）、体重増加（17%対 6%）であった。

2 歳未満の小児患者（乳幼児）では、その他の年齢群と比較して神経毒性の発現率に有意差はなかったが、症状は異なっており、激越、頭痛、不眠症、傾眠、易刺激性のみが報告された事象であった。また、乳児は低カリウム血症の発現率（50%）がその他の小児年齢コホート（15～20%）又は成人（17%）よりも高かった。

BSA 換算用量を投与したところ、定常状態における本剤の濃度は成人患者と小児患者で同程度であった。

<u>小児患者におけるベンジルアルコールの毒性</u>

保存剤としてベンジルアルコールを含有する薬物を投与された、新生児集中治療室の低出生体重児及び乳児に、死に至る反応を含む重篤な副作用及び「あえぎ症候群」が発現した。これらの症例では、1 日 99～234 mg/kg のベンジルアルコール投与により血中及び尿中に高濃度のベンジルアルコール及びその代謝物が生成された（ベンジルアルコールの血中濃度は 0.61～1.378 mmol/L）。その他の副作用は、緩徐な神経機能低下、発作、頭蓋内出血、血液学的異常、皮膚の異常、肝不全、腎不全、低血圧、徐脈、及び心血管虚脱であった。早産の低出生体重児は、ベンジルアルコールを代謝する能力が低いため、これらの反応を発現しやすい可能性がある。

小児患者に本剤（保存剤含有）を処方する際は、本剤（保存剤含有）（ベンジルアルコール 7.4 mg/mL 含有）、他のベンジルアルコール含有薬物などすべてのベンジルアルコール量を合計した 1 日当たりの代謝負荷を考慮する。重篤な副作用が発現するベンジルアルコールの最小量は不明である［警告及び使用上の注意（第 5.12 項）参照］。

本剤の 7 日間投与用輸液バッグは、静菌作用を有する生理食塩液を加えるため、ベンジルアルコールを含有していることから、体重 22 kg 未満の患者での使用は推奨しない。22 kg 未満の患者に用いる場合は、保存剤を含有しない生理食塩液（24 時間バッグ又は 48 時間バッグ）で本剤の点滴溶液を調製する［用法・用量（第 2.5 項）参照］。

8.5　高齢者への投与

臨床試験において本剤を投与したALL患者のうち、約12%が65歳以上、2%が75歳以上であった。全体として、これらの患者と若齢患者で安全性及び有効性に差は認められず、その他に報告された臨床使用経験でも高齢患者と若齢患者で反応に差は認められていない。ただし、高齢患者の方が認知障害、脳症及び錯乱を含む重篤な感染症及び神経毒性の発現率が高かった［警告及び使用上の注意（第5.2項、第5.3項）参照］。

10　過量投与

過量投与が認められており、1例の成人患者は短期間に本剤を推奨治療用量の133倍投与された。

再発又は難治性のB前駆細胞性ALLの小児及び青年期の患者を対象とした第I/II相試験の用量評価期に、1日30 μg/m^2の用量（最大耐量／推奨用量より高用量）を投与した1例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群（CRS）発現下で死に至る心不全事象が認められた［警告及び使用上の注意（第5.1項）及び有害事象（第6項）参照］。

過量投与により推奨治療用量で認められた反応と一致する副作用が発現し、発熱、振戦、頭痛であった。過量投与時は投与を中断し、毒性の徴候について患者をモニタリングすると共に、対症療法を行うこと［警告及び使用上の注意（第5.10項）参照］。すべての毒性から回復し、投与中断から少なくとも12時間が経過してから、正確な治療用量で本剤を再開することを検討する［用法・用量（第2.1項）参照］。

1.6.2.2 欧州添付文書の概要（和訳）

欧州添付文書の概要を以下に示す。概要の項目番号は原文の項目番号に合わせた。

販売名／販売会社名

BLINCYTO/Amgen Europe B.V.

4 臨床上の特徴

4.1 効能・効果

本剤は再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（ALL）の成人の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

血液学的悪性疾患の治療経験がある医師の指示下で治療を開始し、監督下に置くこと。

少なくとも 1 サイクル目の最初の 9 日間、2 サイクル目の最初の 2 日間は入院することが推奨される。

臨床的に重要な中枢神経系（CNS）症状がある又はその既往を有する患者（第 4.4 項参照）は、1 サイクル目の最初の少なくとも 14 日間は入院することが推奨される。2 サイクル目では 2 日間以上の入院が推奨され、1 サイクル目での本剤に対する忍容性に基づいて臨床的に判断する。2 サイクル目で初回の神経学的事象が遅発性に発現した事例が認められているため、注意が必要である。

以降の全サイクルの開始及び再開（投与を 4 時間以上中断した場合等）については、医療従事者による監視又は入院が推奨される。

本剤の輸液バッグを調製し、24、48、72 又は 96 時間かけて投与する。用法を参照のこと。

<u>用量</u>

患者は 2 サイクルの治療を受けることができる。1 サイクルは 28 日間（4 週間）の持続静注とする。各サイクル間に 14 日間（2 週間）の休薬期間を設ける。

2 サイクル目後に完全寛解（CR/CRh*）を達成した患者は、個々のリスク・ベネフィット評価に基づき、本剤の地固め療法をさらに最大 3 サイクルまで受けることができる。

推奨用量（体重 45 kg 以上の患者）：

<table>
<tr><td colspan="2">1 サイクル目</td><td rowspan="3">2 週間の休薬期間
（29～42 日目）</td><td rowspan="2">2 サイクル目以降のサイクル
（1～28 日目）</td></tr>
<tr><td>開始用量
1～7 日目</td><td>その後の用量
8～28 日目</td></tr>
<tr><td>持続静注により
1 日 9 μg</td><td>持続静注により
1 日 28 μg</td><td>持続静注により 1 日 28 μg</td></tr>
</table>

前投薬及び追加投与の推奨

本剤による治療の各サイクルの開始前 1 時間に、デキサメタゾン 20 mg を静脈内投与する。

各サイクル開始後 48 時間以内の発熱を抑える目的で、解熱薬（パラセタモール等）の使用が推奨される。

本剤の投与前及び投与中は、中枢神経系における ALL 再発を予防する目的で、髄腔内化学療法の実施が推奨される。

腫瘍量が多い患者における前治療

骨髄中の白血病性芽球の割合が 50%以上又は末梢血中の白血病性芽球数が 15,000/μL を超える患者に対しては、デキサメタゾンによる治療を行う（24 mg/日を超えないこと）。

用量調整

以下の重症（グレード 3）又は生命を脅かす（グレード 4）毒性（サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群、神経毒性、肝酵素増加、その他の臨床的に重要な毒性）が発現した場合は、必要に応じて本剤を一時的又は完全に中止することを検討すること（第 4.4 項参照）。

有害事象による投与中断が 7 日以内の場合は、そのサイクルにおける中断前後の日を含めて計 28 日間の投与まで同一サイクルとして継続する。有害事象による中断が 8 日以上の場合は、新たなサイクルを開始する。下表に別途記載する場合を除き、毒性からの回復に 15 日以上を要した場合は、本剤を完全に中止する。

毒性	グレード*	処置
サイトカイン放出症候群、腫瘍崩壊症候群	グレード 3	回復するまで本剤を中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。
	グレード 4	本剤を完全に中止する。
神経毒性	痙攣	2 回以上痙攣が起きた場合は、本剤を完全に中止する。
	グレード 3	グレード 1（軽度）以下になるまで本剤を 3 日間以上中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。再開する場合は、デキサメタゾン 24 mg を前投与し、その後、4 日間かけてデキサメタゾンを段階的に減量する。1 日 9 μg で毒性が認められた場合又は毒性からの回復に 8 日以上を要した場合は、本剤を完全に中止する。
	グレード 4	本剤を完全に中止する。
肝酵素増加	グレード 3	臨床的に重要な場合はグレード 1（軽度）以下になるまで本剤を中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。
	グレード 4	本剤を完全に中止することを検討する。
その他の臨床的に重要な（担当医の判断による）副作用	グレード 3	グレード 1（軽度）以下になるまで本剤を中断し、その後 1 日 9 μg で再開する。毒性が再発しない場合は、7 日後に 1 日 28 μg まで増量する。
	グレード 4	本剤を完全に中止することを検討する。

*NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.0 に基づく。グレード 3 は重症、グレード 4 は生命を脅かす。

特別な集団

高齢者

高齢患者（65 歳以上）では用量調整は必要ない、第 5.1 項を参照すること。75 歳以上の患者における本剤の使用経験は限られている。

腎機能障害

薬物動態解析に基づき、軽度～中等度の腎機能障害患者では用量調節は必要ない（第 5.2 項参照）。本剤の安全性及び有効性は、重度の腎機能障害患者では検討されていない。

肝機能障害

薬物動態解析に基づき、ベースライン時の肝機能はブリナツモマブ投与に影響しないと考えられるため、開始用量の調整は必要ない（第 5.2 項参照）。本剤の安全性及び有効性は、重度の肝機能障害患者では検討されていない。

小児

小児患者における本剤の安全性及び有効性はまだ確立されていない。

現在得られているデータを第 4.8 項に示す。ただし、用量に関する推奨はできない。

用法

重大な注意点：患者への点滴ラインをフラッシュしないこと（不注意により大量の本剤が急速に注入される原因となるため）。本剤は専用ルーメンから投与する。

投与前の医薬品の取扱い及び調製に関する指示については、第 6.6 項を参照のこと。

本剤の点滴溶液は、最長 96 時間かけて注入ポンプを用いて一定流量で持続静注する。

本剤の点滴溶液は、非発熱性のタンパク低結合性 0.2 μm 滅菌インラインフィルター付き輸液チューブを介して投与する。

本剤の点滴溶液計 240 mL を以下に示す 4 つの一定投与速度と持続投与時間のいずれかにより、1 日 9 μg 又は 1 日 28 μg の用量で患者に投与する。

- 投与速度 10 mL/h で 24 時間
- 投与速度 5 mL/h で 48 時間
- 投与速度 3.3 mL/h で 72 時間
- 投与速度 2.5 mL/h で 96 時間

持続投与時間は輸液バッグの交換頻度を考慮して担当医が選択する。本剤の目標治療用量は変更しない。

輸液バッグの交換

無菌状態を保つために、輸液バッグは少なくとも 96 時間ごとに医療従事者が交換する。

4.3　禁忌

- 本剤の有効成分又は第 6.1 項に挙げる添加物に過敏症を有する患者
- 授乳婦（第 4.6 項参照）

4.4　特別な警告及び使用上の注意

神経学的事象

死に至る転帰を伴う事象を含む神経学的事象が認められている。本剤の投与開始後に発現したグレード 3（CTCAE バージョン 4.0）以上の（重症又は生命を脅かす）神経学的事象は、脳症、発作、会話障害、意識障害、錯乱及び失見当識、協調運動及び平衡障害であった。神経学的事象を発現した患者において、初回事象発現までの期間の中央値は投与開始から 2 週間以内であった。事象の多くは投与中断後に回復し、本剤の投与中止に至ったものはまれであった。

高齢患者の方が認知障害、脳症、錯乱を含む重篤な神経学的事象を発現しやすい可能性がある。

神経学的な徴候と症状（浮動性めまい、感覚鈍麻、反射減弱、振戦、異常感覚、錯感覚、記憶障害等）の既往を有する患者の方が神経学的事象（振戦、浮動性めまい、錯乱状態、脳症、運動失調等）の発現率が高かった。これらの患者において、初回の神経学的事象が発現するまでの期間の中央値は治療の 1 サイクル目の期間内であった。

臨床的に重要な中枢神経系（CNS）症状（てんかん、痙攣発作、不全麻痺、失語症、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神病等）がある又はその既往を有する患者は臨床試験から除外されたため、これらの患者における使用経験は限られている。本集団では神経学的事象のリスクが高い可能性がある。これらの患者に本剤を投与する場合は、投与による潜在的ベネフィットと神経学的事象のリスクを慎重に比較検討すべきであり、細心の注意が必要である。

CNS 又は脳脊髄液（CSF）において活動性 ALL と診断された患者における本剤の使用経験は限られている。ただし、患者は CNS 病変に対する治療（髄腔内化学療法等）により CSF 中の芽球が消失した後、臨床試験で本剤の投与を受けている。したがって、CSF 中の芽球を除去した時点で本剤の投与を開始することができる。

本剤の投与開始前に神経学的検査を実施し、神経学的事象の徴候と症状について患者を臨床的にモニタリングすることが推奨される（書字検査等）。これらの徴候と症状が回復するまでの管理として、本剤の一時的な中断又は完全な中止を要する場合がある（第 4.2 項参照）。痙攣発作が発現した場合は、適切な抗痙攣薬（レベチラセタム等）による二次予防が推奨される。

感染症

ブリナツモマブを投与した患者で重篤な感染症（敗血症、肺炎、菌血症、日和見感染、カテーテル留置部位感染等）が認められており、生命を脅かす又は死に至る事象もあった。ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 2 の患者は、ECOG performance status が 1 以下の患者と比較して重篤な感染症の発現率が高かった。コントロール不良の活動性感染症を有する患者における本剤の使用経験は限られている。

感染症の徴候と症状について、本剤を投与した患者を注意深くモニタリングし、適切な処置を行うこと。感染症の管理として、本剤の一時的な中断又は中止を要する場合がある（第 4.2 項参照）。

サイトカイン放出症候群及び infusion reaction

本剤を投与した患者で、生命を脅かす又は死に至るおそれのあるサイトカイン放出症候群（CRS）（グレード 4 以上）が報告されている（第 4.8 項参照）。

CRS の徴候と症状と考えられる重篤な有害事象は、発熱、無力症、頭痛、低血圧、総ビリルビン増加、悪心であり、頻度は低いが、これらの事象により本剤の中止に至った例がある。CRS 事象が発現するまでの期間の中央値は 2 日であった。これらの事象の徴候又は症状について、患者を注意深くモニタリングすること。

播種性血管内凝固（DIC）と毛細血管漏出症候群（CLS：低血圧、低アルブミン血症、浮腫、血液濃縮等）は CRS と関連している場合が多い（第 4.8 項参照）。患者に毛細血管漏出症候群が認められた場合は、直ちに対処すること。

頻度は低いが、CRS 発現下での血球貪食性組織球症／マクロファージ活性化症候群（MAS）が報告されている。

Infusion reaction は CRS の症状と臨床的に鑑別できない可能性がある（第 4.8 項参照）。Infusion reaction はほとんどの場合で急速に発現し、投与開始後 48 時間以内に認められた。ただし、一部の患者では infusion reaction が遅延して又は後のサイクルにおいて発現した。特に 1 サイクル目及び 2 サイクル目の開始時は infusion reaction について患者を注意深く観察し、適切な処置を行うこと。各サイクル開始後 48 時間以内の発熱を抑える目的で、解熱薬（パラセタモール等）の使用が推奨される。CRS のリスクを軽減するため、第 4.2 項の推奨開始用量で本剤を開始することが重要である（1 サイクル目の 1～7 日目）。

これらの事象の管理には、本剤の一時的な中断又は中止を要する場合がある（第 4.2 項参照）。

腫瘍崩壊症候群

本剤を投与した患者で、生命を脅かす又は死に至るおそれのある（グレード 4 以上）腫瘍崩壊症候群（TLS）が報告されている。

本剤の投与中は、特に白血球が多い又は腫瘍量が多い患者には、TLS を予防及び治療するため積極的な水分補給や抗高尿酸血症治療薬（アロプリノール又はラスブリカーゼ等）を含む適切な予防法を行う。初回投与開始後 48 時間における腎機能及び体液バランスを含め、TLS の徴候又は症状について、患者を注意深くモニタリングすること。臨床試験において、中等度の腎機能障害患者は、軽度の腎機能障害患者又は正常腎機能患者と比較して TLS 発現率が高いことが示された。これらの事象の管理には、本剤の一時的な中断又は中止を要する場合がある（第 4.2 項参照）。

好中球減少症及び発熱性好中球減少症

本剤を投与した患者で、生命を脅かす事象を含む好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められている。本剤の投与中、特に 1 サイクル目の最初の 9 日間は常に臨床検査パラメータ（白血球数及び好中球絶対数を含むがこれらに限らない）をモニタリングし、適切な処置を行うこと。

肝酵素増加

本剤の投与は肝酵素の一過性の増加と関連していた。事象の多くは投与開始後 1 週間以内に認められ、本剤の中断や中止を要することはなかった（第 4.8 項参照）。

本剤の投与開始前及び投与中、特に最初の 2 サイクル開始後 48 時間はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、血中総ビリルビンをモニタリングすること。これらの事象の管理には、本剤の一時的な中断又は中止を要する場合がある（第 4.2 項参照）。

膵炎

臨床試験及び市販後の使用において、本剤を投与した患者で生命を脅かす又は死に至る膵炎が報告されている。一部の患者では、高用量ステロイド投与が膵炎の一因となった可能性がある。

膵炎の徴候と症状について、患者を注意深くモニタリングすること。患者の評価には理学的検査、血清アミラーゼ及び血清リパーゼに関する臨床検査、腹部画像検査（超音波及びその他の適切な診断法等）が含まれる。膵炎の管理として、本剤の一時的な中断又は中止を要する場合がある（第 4.2 項参照）。

進行性多巣性白質脳症を含む白質脳症

本剤を投与した患者、特に頭部照射及び抗白血病化学療法歴（高用量の全身メトトレキサート又はシタラビン髄腔内投与を含む）を有する患者で、白質脳症を示す頭部磁気共鳴画像（MRI）上の変化が認められている。画像上のこのような変化の臨床的意義は不明である。

進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性があるため、徴候と症状について、患者をモニタリングすること。疑わしい事象の場合は神経科医との協議、脳 MRI や脳脊髄液（CSF）検査を検討する（第 4.8 項参照）。

ワクチン接種

本剤の投与中又は投与後の生ウイルスワクチン接種の安全性については検討されていない。本剤の投与開始前少なくとも 2 週間、投与中、及び最終サイクル後に B リンパ球が基準範囲に回復するまでの間、生ウイルスワクチン接種は推奨されない。

妊娠中の本剤への曝露により、新生児の B 細胞が減少する可能性があるため、B 細胞の減少について新生児をモニタリングし、生ウイルスワクチン接種は乳児の B 細胞数が回復するまで延期すること（第 4.6 項参照）。

避妊

妊娠可能な女性は、本剤の投与中及び投与後少なくとも 48 時間は有効な避妊法を用いなければならない（第 4.6 項参照）。

投薬過誤

本剤の投与に伴う投薬過誤が認められている。投薬過誤（投与不足や過量投与を含む）を最低限に抑えるため、調製（溶解と希釈を含む）及び投与に関する指示に厳密に従うことが極めて重要である（第 4.2 項参照）。

添加物による既知の影響

本剤の 24 時間投与に含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であることから、実質的にナトリウムは含有していない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施していない。ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験の結果から、本剤は CYP450 酵素活性に影響を及ぼさなかったことが示唆されている。

本剤の投与開始により、投与初期に CYP450 酵素を抑制する可能性があるサイトカインが一過性に放出される。この期間中、治療域が狭い、CYP450 及びトランスポーターの基質になる薬剤を投与中の患者に対しては、副作用（ワルファリン等）又は薬物濃度（シクロスポリン等）をモニタリングすること。必要に応じて併用薬の用量を調整する必要がある。

4.6　生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。マウスを用いて実施した胚・胎児発生毒性試験において、マウス代替抗体は胎盤を通過したが、胎児毒性及び催奇形性を引き起こさなかった（第 5.3 項参照）。B 細胞及び T 細胞の予測された減少が妊娠マウスで認められたが、胎児において血液系に対する影響は評価しなかった。

本剤を妊婦に投与したデータはない。

潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回らない限り、妊娠中に本剤を使用してはならない。

妊娠可能な女性は、本剤の投与中及び投与後少なくとも 48 時間は有効な避妊法を用いなければならない（第 4.4 項参照）。

妊娠中に曝露した場合、本剤の薬理学的特性により新生児の B 細胞が減少することが予想される。そのため、B 細胞の減少について新生児をモニタリングし、生ウイルスワクチン接種は乳児の B 細胞数が回復するまで延期すること（第 4.4 項参照）。

授乳

本剤又は代謝物がヒト母乳中に分泌されるかどうかは不明である。本剤の薬理学的特性から、乳児に対するリスクは除外できない。したがって、本剤の投与中及び投与後少なくとも 48 時間は安全を期して授乳は禁忌とする。

生殖能

本剤の生殖能への影響を検討する試験は実施していない。マウス代替抗体による 13 週間反復投与毒性試験において、雄マウス及び雌マウスの生殖器に有害な影響は認められなかった（第 5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械操作能力への影響

ブリナツモマブは、自動車運転及び機械操作能力に大きな影響を及ぼす可能性がある。錯乱、失見当識、協調運動および平衡障害、発作のリスク並びに意識障害が起こることがある（第 4.4 項参照）。神経学的事象が発現するおそれがあるため、ブリナツモマブの投与を受ける患者は、投与中は自動車の運転に加え、危険な職業や重機又は危険な機械の操作といった作業に従事すべきではない。患者に対し、神経学的事象発現の可能性について知らせること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性 ALL の成人を対象とした第 III 相ランダム化臨床試験（N=267）及び第 II 相単群臨床試験（N=189）において、本項に示す副作用が認められた。

本剤投与中に発現する可能性のある最も重篤な副作用には以下が含まれる：感染症（29.6%）、好中球減少症／発熱性好中球減少症（11.6%）、神経学的事象（11.6%）、サイトカイン放出症候群（2.4%）、腫瘍崩壊症候群（0.9%）。

最も高頻度であった副作用は、感染症（63.6%）、発熱（60.1%）、注入に伴う反応（32.0%）、頭痛（31.1%）、発熱性好中球減少症（25.7%）、貧血（24.8%）、浮腫（24.1%）、好中球減少症（22.1%）、血小板減少症（20.4%）、肝酵素上昇（16.7%）、咳嗽（16.2%）、発疹（16.0%）であった。

副作用一覧表

副作用を器官別大分類別及び発現頻度の分類別に以下に示す。発現頻度の分類は、再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性 ALL の成人を対象とした第 III 相ランダム化臨床試験（N=267）及び第 II 相単群臨床試験（N=189）の各副作用で報告された粗発現率に基づいた。器官別大分類ごとに、副作用を重篤度の高い順に示す。

MedDRA 器官別大分類	極めて高頻度 （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）
感染症および寄生虫症	細菌感染 [a, b] 真菌感染 [a, b] ウイルス感染 [a, b] 詳細不明な感染体による感染症	敗血症 肺炎	
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症 貧血 [1] 好中球減少症 [11] 血小板減少症 [16] 白血球減少症 [9]	白血球増加症 [8] リンパ球減少症 [10] リンパ節症	貪食細胞性組織球症
免疫系障害	サイトカイン放出症候群 [a]	過敏症	サイトカインストーム
代謝および栄養障害		腫瘍崩壊症候群	
精神障害	不眠症	錯乱状態 [a] 失見当識	
神経系障害	頭痛 振戦 [a]	脳症 [a] 失語症 錯感覚 痙攣発作 認知障害 記憶障害 傾眠 感覚鈍麻 浮動性めまい 運動失調	会話障害 脳神経障害 [b]
心臓障害	頻脈 [15]		
血管障害	低血圧 [7]	高血圧 [6] 潮紅	毛細血管漏出症候群
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸困難 呼吸不全 喘鳴 湿性咳嗽	急性呼吸不全 労作性呼吸困難
胃腸障害			膵炎 [a]
肝胆道系障害		高ビリルビン血症 [5]	
皮膚および皮下組織障害	発疹 [14]		
筋骨格系および結合組織障害	背部痛 四肢痛 骨痛		
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱 [13] 浮腫 [12] 悪寒	胸痛 [2] 疼痛	
臨床検査	肝酵素上昇 [a, 4] 免疫グロブリン減少 [3]	血中アルカリホスファターゼ増加 体重増加	
傷害、中毒および処置合併症	注入に伴う反応 [17]		

a 追加情報を「主な副作用に関する記述」に示す。

b MedDRA 高位グループ用語（MedDRA バージョン 18.1）

同一の医学的概念又は症状を表す事象用語はまとめて同一の有害事象として上表に報告した。該当する有害事象に分類された用語を以下に示す：

[1] 貧血には貧血とヘモグロビン減少が含まれる。

[2] 胸痛には胸部不快感、胸痛、筋骨格系胸痛、非心臓性胸痛が含まれる。

[3] 免疫グロブリン減少には血中免疫グロブリン G 減少、グロブリン減少、低γグロブリン血症、低グロブリン血症、免疫グロブリン減少が含まれる。

[4] 肝酵素上昇にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇が含まれる。

[5] 高ビリルビン血症には血中ビリルビン増加と高ビリルビン血症が含まれる。

[6] 高血圧には血圧上昇と高血圧が含まれる。

[7] 低血圧には血圧低下と低血圧が含まれる。

[8] 白血球増加症には白血球増加症と白血球数増加が含まれる。

[9] 白血球減少症には白血球減少症と白血球数減少が含まれる。

[10] リンパ球減少症にはリンパ球数減少とリンパ球減少症が含まれる。

[11] 好中球減少症には好中球減少症と好中球数減少が含まれる。

[12] 浮腫には顔面浮腫、全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫が含まれる。

[13] 発熱には体温上昇と発熱が含まれる。

[14] 発疹には紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹が含まれる。

[15] 頻脈には洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈が含まれる。

[16] 血小板減少症には血小板数減少と血小板減少症が含まれる。

[17] 注入に伴う反応は、注入に伴う反応と、投与開始後 48 時間以内に発現し 2 日間まで持続した以下の事象を含む複合語である：発熱、サイトカイン放出症候群、低血圧、筋肉痛、急性腎障害、高血圧、紅斑性皮疹。

主な副作用に関する記述

神経学的事象

第 III 相ランダム化臨床試験（N=267）及び第 II 相単群臨床試験（N=189）で本剤の投与を受けた患者の 66.0%に神経学的副作用（精神障害を含む）が 1 件以上認められ、主に中枢神経系と関連していた。重篤及びグレード 3 以上の神経学的副作用はそれぞれ患者の 11.6%及び 12.1%で認められ、最も多かった重篤な副作用は脳症、振戦、失語症及び錯乱状態であった。神経学的事象の大半（80.5%）は臨床的に可逆性であり、本剤の中断後に回復した。事象が初回発現するまでの期間の中央値は投与開始から 2 週間以内であった。死に至る脳症がより早期の第 II 相単群臨床試験で報告されている。神経学的事象の臨床管理については、第 4.4 項を参照すること。

感染症

本剤を投与した患者で、生命を脅かす又は死亡に至る（グレード 4 以上）ウイルス感染、細菌感染、真菌感染が報告されている。また、ウイルス感染（ポリオーマ［BK］等）の再活性化も第 II 相臨床試験で認められている。ベースライン時の ECOG performance status が 2 の患者は、ECOG performance status が 1 以下の患者と比較して重篤な感染の発現率が高かった。感染症の臨床管理については、第 4.4 項を参照すること。

サイトカイン放出症候群（CRS）

第 III 相ランダム化臨床試験（N=267）及び第 II 相単群臨床試験（N=189）で本剤の投与を受けた患者の 2.4%で重篤な CRS が報告され、発現までの期間の中央値は 2 日であった。毛細血管漏出症候群が第 II 相臨床試験の患者 1 例に認められた。CRS の臨床管理については、第 4.4 項を参照すること。

肝酵素増加

第 III 相ランダム化臨床試験（N=267）及び第 II 相単群臨床試験（N=189）で本剤の投与を受けた患者の 22.4%で肝酵素増加及び関連する徴候・症状が報告された。重篤及びグレード 3 以上の副作用（ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加等）はそれぞれ患者の 1.5%及び 13.6%で認められた。本剤の投与開始から初回事象発現までの期間の中央値は 4 日であった。肝関連の副作用の持続期間は一般に短期で速やかに回復し、多くの場合は本剤の投与を中断することなく継続した。肝酵素増加の臨床管理については、第 4.4 項を参照すること。

膵炎

臨床試験及び市販後の使用において、本剤を投与した患者で生命を脅かす又は死に至る膵炎が報告されている。発現までの期間の中央値は 7.5 日であった。膵炎の臨床管理については、第 4.4 項を参照すること。

進行性多巣性白質脳症を含む白質脳症

白質脳症が報告されている。白質脳症と一致する脳 MRI/CT 所見が認められた患者は錯乱状態、振戦、認知障害、脳症、痙攣を含む重篤な有害事象を併発した。進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性もあるが、第 III 相臨床試験で PML と確定診断された事例は報告されていない。

小児

小児患者における使用経験は限られている。本剤は再発又は難治性の B 前駆細胞性 ALL 小児患者を対象に、第 I/II 相用量漸増／評価試験で検討されている。成人患者に対する推奨用量を超える用量を投与した場合に、生命を脅かすサイトカイン放出症候群（CRS）及び腫瘍崩壊症候群（TLS）発現下で、1 件の死に至る心不全が発現した（第 4.4 項参照）。

その他の特別な集団

75 歳以上の患者における本剤の使用経験は限られている。一般に、本剤を投与した高齢患者（65 歳以上）と 65 歳未満の患者で安全性は同様であった。ただし、高齢患者の方が認知障害、脳症、錯乱等の重篤な神経学的事象を来しやすいと考えられる。

本剤の安全性は、重度の腎機能障害患者では検討されていない。

免疫原性

成人 ALL 患者に本剤を投与した臨床試験において、本剤を投与した患者の 3%未満が抗ブリナツモマブ抗体陽性であった。うち 6 例に in vitro で中和活性を示す抗ブリナツモマブ中和抗体が認められた。

臨床的に重要な影響を及ぼす抗ブリナツモマブ抗体の産生が疑われる場合は、抗体検査の実施について検討するために製造販売業者に連絡すること。連絡先は package leaflet の第 6 項参照。

4.9　過量投与

過量投与が認められており、1 例は短期間に本剤を推奨治療用量の 133 倍投与された。過量投与により推奨治療用量で認められた反応と一致する副作用が発現し、発熱、振戦、頭痛であった。過量投与時は投与を一時的に中断し、患者をモニタリングすること。すべての毒性から回復し、投与中断から少なくとも 12 時間が経過してから、正確な治療用量で本剤を再開することを検討する（第 4.2 項参照）。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BLINCYTO® safely and effectively. See full prescribing information for BLINCYTO.

BLINCYTO® (blinatumomab) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2014

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGICAL TOXICITIES
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), which may be life-threatening or fatal, occurred in patients receiving BLINCYTO. Interrupt or discontinue BLINCYTO as recommended. (2.3, 5.1)**
- **Neurological toxicities, which may be severe, life-threatening, or fatal, occurred in patients receiving BLINCYTO. Interrupt or discontinue BLINCYTO as recommended. (2.3, 5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	3/2018
Dosage and Administration, Treatment of MRD-positive B-cell Precursor ALL (2.1)	3/2018
Dosage and Administration, Dosage, Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL (2.2)	7/2017
Dosage and Administration (2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7)	5/2017
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.7, 5.12)	3/2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------
BLINCYTO is a bispecific CD19-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adults and children with:
- B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1%. This indication is approved under accelerated approval based on MRD response rate and hematological relapse-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1.1)
- Relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- **For the treatment of MRD-positive B-cell Precursor ALL**
  - See Full Prescribing Information for recommended dose by patient weight and schedule. (2.1)
  - Hospitalization is recommended for the first 3 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle. (2.1)
  - Premedicate with prednisone or equivalent dexamethasone. (2.1)
- **For the treatment of Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL**
  - See Full Prescribing Information for recommended dose by patient weight and schedule. (2.2)
  - Hospitalization is recommended for the first 9 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle. (2.2)
  - Premedicate with dexamethasone. (2.2)
- Refer to Full Prescribing Information for important preparation and administration information. (2.4, 2.5, 2.6)
- Administer as a continuous intravenous infusion at a constant flow rate using an infusion pump. (2.5, 2.6)
  - See Section 2.5 for infusion over 24 hours or 48 hours.
  - See Section 2.6 for infusion over 7 days using Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (containing 0.9% benzyl alcohol). This option is not recommended for patients weighing less than 22 kg.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For injection: 35 mcg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
Known hypersensitivity to blinatumomab or to any component of the product formulation. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Infections: Monitor patients for signs or symptoms; treat appropriately. (5.3)
- Effects on Ability to Drive and Use Machines: Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities such as operating heavy or potentially dangerous machinery while BLINCYTO is being administered. (5.6)
- Pancreatitis: Evaluate patients who develop signs and symptoms of pancreatitis. Management of pancreatitis may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO. (5.8)
- Preparation and Administration Errors: Strictly follow instructions for preparation (including admixing) and administration. (5.10)
- Risk of Serious Adverse Reactions in Pediatric Patients due to Benzyl Alcohol Preservative: Use BLINCYTO prepared with preservative-free saline for patients weighing less than 22 kg. (5.12, 8.4)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (≥ 20%) were infections (bacterial and pathogen unspecified), pyrexia, headache, infusion-related reactions, anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, and neutropenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 5/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGICAL TOXICITIES
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 MRD-positive B-cell Precursor ALL
1.2 Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Treatment of MRD-positive B-cell Precursor ALL
2.2 Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL
2.3 Dosage Adjustments
2.4 Preparation
2.5 24-Hour or 48-Hour Infusion of BLINCYTO
2.6 7-Day Infusion of BLINCYTO using Bacteriostatic Saline
2.7 Storage Requirements
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Cytokine Release Syndrome
5.2 Neurological Toxicities
5.3 Infections
5.4 Tumor Lysis Syndrome
5.5 Neutropenia and Febrile Neutropenia
5.6 Effects on Ability to Drive and Use Machines
5.7 Elevated Liver Enzymes
5.8 Pancreatitis
5.9 Leukoencephalopathy
5.10 Preparation and Administration Errors
5.11 Immunization
5.12 Risk of Serious Adverse Reactions in Pediatric Patients due to Benzyl Alcohol Preservative
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
6.3 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
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
14.1 MRD-positive B-cell Precursor ALL
14.2 Relapsed/Refractory B-cell Precursor ALL
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGICAL TOXICITIES

- **Cytokine Release Syndrome (CRS), which may be life-threatening or fatal, occurred in patients receiving BLINCYTO. Interrupt or discontinue BLINCYTO as recommended *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1)]*.**

- **Neurological toxicities, which may be severe, life-threatening, or fatal, occurred in patients receiving BLINCYTO. Interrupt or discontinue BLINCYTO as recommended *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 MRD-positive B-cell Precursor ALL

BLINCYTO is indicated for the treatment of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1% in adults and children.

This indication is approved under accelerated approval based on MRD response rate and hematological relapse-free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

1.2 Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

BLINCYTO is indicated for the treatment of relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Treatment of MRD-positive B-cell Precursor ALL

- A treatment course consists of 1 cycle of BLINCYTO for induction followed by up to 3 additional cycles for consolidation.

- A single cycle of treatment of BLINCYTO induction or consolidation consists of 28 days of continuous intravenous infusion followed by a 14-day treatment-free interval (total 42 days).

- See Table 1 for the recommended dose by patient weight and schedule. Patients greater than or equal to 45 kg receive a fixed-dose. For patients less than 45 kg, the dose is calculated using the patient's body surface area (BSA).

Table 1. Recommended BLINCYTO Dosage and Schedule for the Treatment of MRD-positive B-cell Precursor ALL

Cycle	Patient Weight Greater Than or Equal to 45 kg *(Fixed-dose)*	Patient Weight Less Than 45 kg *(BSA-based dose)*
Induction Cycle 1		
Days 1-28	28 mcg/day	15 mcg/m^2/day *(not to exceed 28 mcg/day)*
Days 29-42	14-day treatment-free interval	14-day treatment-free interval
Consolidation Cycles 2-4		
Days 1-28	28 mcg/day	15 mcg/m^2/day *(not to exceed 28 mcg/day)*
Days 29-42	14-day treatment-free interval	14-day treatment-free interval

- Hospitalization is recommended for the first 3 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle. For all subsequent cycle starts and re-initiations (e.g., if treatment is interrupted for 4 or more hours), supervision by a healthcare professional or hospitalization is recommended.
- Premedicate with prednisone or equivalent for MRD-positive B-cell Precursor ALL
  - For adult patients, premedicate with prednisone 100 mg intravenously or equivalent (e.g., dexamethasone 16 mg) 1 hour prior to the first dose of BLINCYTO in each cycle.
  - For pediatric patients, premedicate with 5 mg/m^2 of dexamethasone, to a maximum dose of 20 mg prior to the first dose of BLINCYTO in the first cycle and when restarting an infusion after an interruption of 4 or more hours in the first cycle.
- For administration of BLINCYTO:
  - See Section 2.5 for infusion over 24 hours or 48 hours.
  - See Section 2.6 for infusion over 7 days using Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (containing 0.9% benzyl alcohol). This option is available for patients weighing greater than or equal to 22 kg. It is not recommended for use in patients weighing less than 22 kg.

2.2 Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

- A treatment course consists of up to 2 cycles of BLINCYTO for induction followed by 3 additional cycles for consolidation and up to 4 additional cycles of continued therapy.
- A single cycle of treatment of BLINCYTO induction or consolidation consists of 28 days of continuous intravenous infusion followed by a 14-day treatment-free interval (total 42 days).
- A single cycle of treatment of BLINCYTO continued therapy consists of 28 days of continuous intravenous infusion followed by a 56-day treatment-free interval (total 84 days).

- See Table 2 for the recommended dose by patient weight and schedule. Patients greater than or equal to 45 kg receive a fixed-dose and for patients less than 45 kg, the dose is calculated using the patient's body surface area (BSA).

Table 2. Recommended BLINCYTO Dosage and Schedule for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

Cycle	**Patient Weight Greater Than or Equal to 45 kg** ***(Fixed-dose)***	**Patient Weight Less Than 45 kg** ***(BSA-based dose)***
Induction Cycle 1		
Days 1-7	9 mcg/day	5 mcg/m^2/day *(not to exceed 9 mcg/day)*
Days 8-28	28 mcg/day	15 mcg/m^2/day *(not to exceed 28 mcg/day)*
Days 29-42	14-day treatment-free interval	14-day treatment-free interval
Induction Cycle 2		
Days 1-28	28 mcg/day	15 mcg/m^2/day *(not to exceed 28 mcg/day)*
Days 29-42	14-day treatment-free interval	14-day treatment-free interval
Consolidation Cycles 3-5		
Days 1-28	28 mcg/day	15 mcg/m^2/day *(not to exceed 28 mcg/day)*
Days 29-42	14-day treatment-free interval	14-day treatment-free interval
Continued Therapy Cycles 6-9		
Days 1-28	28 mcg/day	15 mcg/m^2/day *(not to exceed 28 mcg/day)*
Days 29-84	56-day treatment-free interval	56-day treatment-free interval

- Hospitalization is recommended for the first 9 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle. For all subsequent cycle starts and re-initiation (e.g., if treatment is interrupted for 4 or more hours), supervision by a healthcare professional or hospitalization is recommended.
- Premedicate with dexamethasone.
  - For adult patients, premedicate with 20 mg dexamethasone 1 hour prior to the first dose of BLINCYTO of each cycle, prior to a step dose (such as Cycle 1 Day 8), and when restarting an infusion after an interruption of 4 or more hours.

- For pediatric patients, premedicate with 5 mg/m^2 of dexamethasone, to a maximum dose of 20 mg prior to the first dose of BLINCYTO in the first cycle, prior to a step dose (such as Cycle 1 Day 8), and when restarting an infusion after an interruption of 4 or more hours in the first cycle.

- For administration of BLINCYTO:
  - See Section 2.5 for infusion over 24 hours or 48 hours.
  - See Section 2.6 for infusion over 7 days using Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (containing 0.9% benzyl alcohol). This option is available for patients weighing greater than or equal to 22 kg. It is not recommended for use in patients weighing less than 22 kg.

2.3 Dosage Adjustments

If the interruption after an adverse event is no longer than 7 days, continue the same cycle to a total of 28 days of infusion inclusive of days before and after the interruption in that cycle. If an interruption due to an adverse event is longer than 7 days, start a new cycle.

Table 3. Dose Modifications for Toxicity

Toxicity	Grade*	Patients Greater Than or Equal to 45 kg	Patients Less Than 45 kg
Cytokine Release Syndrome (CRS)	Grade 3	Withhold BLINCYTO until resolved, then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur.	Withhold BLINCYTO until resolved, then restart BLINCYTO at 5 mcg/m^2/day. Escalate to 15 mcg/m^2/day after 7 days if the toxicity does not recur.
	Grade 4	Discontinue BLINCYTO permanently.	
Neurological Toxicity	Seizure	Discontinue BLINCYTO permanently if more than one seizure occurs.	
	Grade 3	Withhold BLINCYTO until no more than Grade 1 (mild) and for at least 3 days, then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur. If the toxicity occurred at 9 mcg/day, or if the toxicity takes more than 7 days to resolve, discontinue BLINCYTO permanently.	Withhold BLINCYTO until no more than Grade 1 (mild) and for at least 3 days, then restart BLINCYTO at 5 mcg/m^2/day. Escalate to 15 mcg/m^2/day after 7 days if the toxicity does not recur. If the toxicity occurred at 5 mcg/m^2/day, or if the toxicity takes more than 7 days to resolve, discontinue BLINCYTO permanently.

Table 3. Dose Modifications for Toxicity

Toxicity	Grade*	Patients Greater Than or Equal to 45 kg	Patients Less Than 45 kg
	Grade 4	Discontinue BLINCYTO permanently.	
Other Clinically Relevant Adverse Reactions	Grade 3	Withhold BLINCYTO until no more than Grade 1 (mild), then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur. If the toxicity takes more than 14 days to resolve, discontinue BLINCYTO permanently.	Withhold BLINCYTO until no more than Grade 1 (mild), then restart BLINCYTO at 5 mcg/m^2/day. Escalate to 15 mcg/m^2/day after 7 days if the toxicity does not recur. If the toxicity takes more than 14 days to resolve, discontinue BLINCYTO permanently.
	Grade 4	Consider discontinuing BLINCYTO permanently.	

* Based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Grade 3 is severe, and Grade 4 is life-threatening.

2.4 Preparation

It is very important that the instructions for preparation (including admixing) and administration provided in this section are strictly followed to minimize medication errors (including underdose and overdose) *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

BLINCYTO can be infused over 24 hours (preservative-free) or 48 hours (preservative-free), or 7 days (with preservative). The choice between these options for the infusion duration should be made by the treating physician considering the frequency of the infusion bag changes and the weight of the patient. The 7-day infusion is not recommended for patients weighing less than 22 kg.

For preparation, reconstitution, and administration of BLINCYTO:

- See Section 2.5 for infusion over 24 hours or 48 hours.
- See Section 2.6 for infusion over 7 days using Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (containing 0.9% benzyl alcohol). This option is available for patients weighing greater than or equal to 22 kg. It is not recommended for patients weighing less than 22 kg.

Call 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) if you have questions about the reconstitution and preparation of BLINCYTO.

2.4.1 Aseptic Preparation

Strictly observe aseptic technique when preparing the solution for infusion since BLINCYTO vials do not contain antimicrobial preservatives. To prevent accidental contamination, prepare BLINCYTO according to aseptic standards, including but not limited to:

- Prepare BLINCYTO in a USP <797> compliant facility.
- Prepare BLINCYTO in an ISO Class 5 laminar flow hood or better.
- Ensure that the admixing area has appropriate environmental specifications, confirmed by periodic monitoring.
- Ensure that personnel are appropriately trained in aseptic manipulations and admixing of oncology drugs.
- Ensure that personnel wear appropriate protective clothing and gloves.
- Ensure that gloves and surfaces are disinfected.

2.4.2 Package Content

1 package BLINCYTO includes 1 vial of BLINCYTO and 1 vial of IV Solution Stabilizer.

- **Do not use IV Solution Stabilizer for reconstitution of BLINCYTO.** IV Solution Stabilizer is provided with the BLINCYTO package and is used to coat the IV bag prior to addition of reconstituted BLINCYTO to prevent adhesion of BLINCYTO to IV bags and IV tubing.
- More than 1 package of BLINCYTO may be needed to prepare some of the prescribed doses.

2.4.3 Incompatibility Information

BLINCYTO is incompatible with di-ethylhexylphthalate (DEHP) due to the possibility of particle formation, leading to a cloudy solution.

- Use polyolefin, PVC DEHP-free, or ethyl vinyl acetate (EVA) infusion bags/pump cassettes.
- Use polyolefin, PVC DEHP-free, or EVA IV tubing sets.

2.5 24-Hour or 48-Hour Infusion of BLINCYTO

2.5.1 Preparation of BLINCYTO Infusion Bag for 24- or 48-Hour Infusion

Verify the prescribed dose and infusion duration for each BLINCYTO infusion bag. To minimize errors, **use the specific volumes described in Tables 4 to 6 to prepare the BLINCYTO infusion bag.**

- Table 4 for patients weighing greater than or equal to 45 kg
- Tables 5 and 6 for patients weighing less than 45 kg

1. **Aseptically add 270 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to the IV bag.**
2. **Aseptically transfer 5.5 mL IV Solution Stabilizer to the IV bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.** Gently mix the contents of the bag to avoid foaming. Discard the vial containing the unused IV Solution Stabilizer.
3. **Aseptically transfer reconstituted BLINCYTO** *[see Dosage and Administration (2.5.2)]* into the IV bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP and IV Solution Stabilizer. Gently mix the contents of the bag to avoid foaming.
    - Refer to Tables 4 to 6 for the specific volume of reconstituted BLINCYTO.
4. Under aseptic conditions, attach the IV tubing to the IV bag with the sterile 0.2 micron in-line filter.
    - Ensure that the IV tubing is compatible with the infusion pump.
5. Remove air from the IV bag. This is particularly important for use with an ambulatory infusion pump. **<u>Prime the IV tubing only with the prepared solution for infusion</u>. Do not prime with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.**
6. Store at 2°C to 8°C if not used immediately *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Table 4. For Patients Weighing Greater Than or Equal to 45 kg: Volumes to Add to IV Bag

0.9% Sodium Chloride Injection, USP (starting volume)			270 mL
IV Solution Stabilizer			5.5 mL
Dose	**Infusion Duration**	**Infusion Rate**	**Reconstituted BLINCYTO**
9 mcg/day	24 hours	10 mL/hour	0.83 mL
	48 hours	5 mL/hour	1.7 mL
28 mcg/day	24 hours	10 mL/hour	2.6 mL
	48 hours	5 mL/hour	5.2 mL*

* 2 packages of BLINCYTO are needed for preparation of 28 mcg/day dose infused over 48 hours at a rate of 5 mL/hour.

Table 5. For Patients Weighing Less Than 45 kg: Volumes to Add to IV Bag for 5 mcg/m^2/day Dose

0.9% Sodium Chloride Injection, USP (starting volume)				270 mL
IV Solution Stabilizer				5.5 mL
Dose	**Infusion Duration**	**Infusion Rate**	**BSA (m^2)**	**Reconstituted BLINCYTO**
5 mcg/m^2/day	24 hours	10 mL/hour	1.5 – 1.59	0.7 mL
			1.4 – 1.49	0.66 mL
			1.3 – 1.39	0.61 mL
			1.2 – 1.29	0.56 mL
			1.1 – 1.19	0.52 mL
			1 – 1.09	0.47 mL
			0.9 – 0.99	0.43 mL
			0.8 – 0.89	0.38 mL
			0.7 – 0.79	0.33 mL
			0.6 – 0.69	0.29 mL
			0.5 – 0.59	0.24 mL
			0.4 – 0.49	0.2 mL
5 mcg/m^2/day	48 hours	5 mL/hour	1.5 – 1.59	1.4 mL
			1.4 – 1.49	1.3 mL
			1.3 – 1.39	1.2 mL
			1.2 – 1.29	1.1 mL
			1.1 – 1.19	1 mL
			1 – 1.09	0.94 mL
			0.9 – 0.99	0.85 mL
			0.8 – 0.89	0.76 mL
			0.7 – 0.79	0.67 mL
			0.6 – 0.69	0.57 mL
			0.5 – 0.59	0.48 mL
			0.4 – 0.49	0.39 mL

Table 6. For Patients Weighing Less Than 45 kg: Volumes to Add to IV Bag for 15 mcg/m²/day Dose

0.9% Sodium Chloride Injection, USP (starting volume)				270 mL
IV Solution Stabilizer				5.5 mL
Dose	**Infusion Duration**	**Infusion Rate**	**BSA (m^2)**	**Reconstituted BLINCYTO**
15 mcg/m²/day	24 hours	10 mL/hour	1.5 – 1.59	2.1 mL
			1.4 – 1.49	2 mL
			1.3 – 1.39	1.8 mL
			1.2 – 1.29	1.7 mL
			1.1 – 1.19	1.6 mL
			1 – 1.09	1.4 mL
			0.9 – 0.99	1.3 mL
			0.8 – 0.89	1.1 mL
			0.7 – 0.79	1 mL
			0.6 – 0.69	0.86 mL
			0.5 – 0.59	0.72 mL
			0.4 – 0.49	0.59 mL
15 mcg/m²/day	48 hours	5 mL/hour	1.5 – 1.59	4.2 mL*
			1.4 – 1.49	3.9 mL*
			1.3 – 1.39	3.7 mL*
			1.2 – 1.29	3.4 mL*
			1.1 – 1.19	3.1 mL*
			1 – 1.09	2.8 mL
			0.9 – 0.99	2.6 mL
			0.8 – 0.89	2.3 mL
			0.7 – 0.79	2 mL
			0.6 – 0.69	1.7 mL
			0.5 – 0.59	1.4 mL
			0.4 – 0.49	1.2 mL

* 2 packages of BLINCYTO are needed for preparation of 15 mcg/m²/day dose infused over 48 hours at a rate of 5 mL/hour for patients with a BSA greater than 1.09 m^2.

2.5.2 Reconstitution of BLINCYTO

1. Add 3 mL of preservative-free Sterile Water for Injection, USP by directing the water along the walls of the BLINCYTO vial and not directly on the lyophilized powder (resulting in a final BLINCYTO concentration of 12.5 mcg/mL).
    - **Do <u>not</u> reconstitute BLINCYTO with IV Solution Stabilizer.**
2. Gently swirl contents to avoid excess foaming. **Do <u>not</u> shake.**
3. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and discoloration during reconstitution and prior to infusion. The resulting solution should be clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow. **Do <u>not</u> use if solution is cloudy or has precipitated.**

2.5.3 Administration

- Administer BLINCYTO as a continuous intravenous infusion at a constant flow rate using an infusion pump. The pump should be programmable, lockable, non-elastomeric, and have an alarm.
- Prepared BLINCYTO infusion bags *[see Dosage and Administration (2.5.1)]* should be infused over 24 hours or 48 hours.
- The starting volume (270 mL) is more than the volume administered to the patient (240 mL) to account for the priming of the IV tubing and to ensure that the patient will receive the full dose of BLINCYTO.
- Infuse BLINCYTO solution according to the instructions on the pharmacy label on the prepared bag at one of the following constant infusion rates:
  - Infusion rate of 10 mL/hour for a duration of 24 hours, OR
  - Infusion rate of 5 mL/hour for a duration of 48 hours
- The BLINCYTO solution must be administered using IV tubing that contains a sterile, non-pyrogenic, low protein-binding, 0.2 micron in-line filter.
- **Important Note: Do not flush the BLINCYTO infusion line or intravenous catheter, especially when changing infusion bags. Flushing when changing bags or at completion of infusion can result in excess dosage and complications thereof. When administering via a multi-lumen venous catheter, BLINCYTO should be infused through a dedicated lumen.**
- At the end of the infusion, any unused BLINCYTO solution in the IV bag and IV tubing should be disposed of in accordance with local requirements.

2.6 7-Day Infusion of BLINCYTO using Bacteriostatic Saline

This option is not recommended for use in patients weighing less than 22 kg *[see Warnings and Precautions (5.12) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

2.6.1 Preparation of BLINCYTO Infusion Bag for 7-Day Infusion

Verify the prescribed dose and infusion duration for each BLINCYTO infusion bag. To minimize errors, **use the specific volumes described in Table 7 to prepare the BLINCYTO infusion bag.**

1. **Aseptically add 90 mL Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to the empty IV bag.**
2. **Aseptically transfer 2.2 mL IV Solution Stabilizer to the IV bag containing the saline solution.** Gently mix the contents of the bag to avoid foaming. Discard the vial containing the unused IV Solution Stabilizer.
3. **Aseptically transfer reconstituted BLINCYTO** *[see Dosage and Administration (2.6.2)]* into the IV bag containing the saline solution and IV Solution Stabilizer. Gently mix the contents of the bag to avoid foaming.
   - Refer to Table 7 for the specific volume of reconstituted BLINCYTO.
4. **Aseptically add 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to the IV bag to a final volume of 110 mL resulting in 0.74% benzyl alcohol.** Gently mix the contents of the bag to avoid foaming.
   - Refer to Table 7 for the specific volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
5. Under aseptic conditions, attach the IV tubing to the IV bag. An in-line filter is not required for a 7-day bag.
   - Ensure that the IV tubing is compatible with the infusion pump.
6. Remove air from the IV bag. This is particularly important for use with an ambulatory infusion pump. **<u>Prime the IV tubing only with the prepared solution for infusion</u>. Do not prime with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.**

7. Store at 2°C to 8°C if not used immediately *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Table 7. For 7-Day Infusion: Volumes to Add to IV Bag for 28 mcg/day and 15 mcg/m^2/day; Not Recommended for Patients Less Than 22 kg

Bacteriostatic 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (starting volume)	90 mL
IV Solution Stabilizer	2.2 mL
Reconstituted BLINCYTO	Specific volume listed below in table
Quantity Sufficient (qs) with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to a Final Volume of 110 mL	
Infusion Duration	7 days
Infusion Rate	0.6 mL/hour

Patient Weight	**Dose**	**BSA (m^2)**	**Number of BLINCYTO Packages**	**Reconstituted BLINCYTO**	**0.9% Sodium Chloride Injection, USP to qs to a Final Volume of 110 mL**
Greater than or equal to 45 kg *(fixed-dose)*	28 mcg/day		6	16.8 mL	1 mL
22-45 kg *(BSA-based dose)*	15 mcg/m^2/day	1.5 – 1.59	5	14 mL	3.8 mL
		1.4 – 1.49	5	13.1 mL	4.7 mL
		1.30 – 1.39	5	12.2 mL	5.6 mL
		1.20 – 1.29	5	11.3 mL	6.5 mL
		1.10 – 1.19	4	10.4 mL	7.4 mL
		1 – 1.09	4	9.5 mL	8.3 mL
		0.9 – 0.99	4	8.6 mL	9.2 mL

2.6.2 Reconstitution of BLINCYTO

1. Add 3 mL of preservative-free Sterile Water for Injection, USP by directing the water along the walls of the BLINCYTO vial and not directly on the lyophilized powder (resulting in a final BLINCYTO concentration of 12.5 mcg/mL).
   - **Do not reconstitute BLINCYTO with IV Solution Stabilizer.**
2. Gently swirl contents to avoid excess foaming. **Do not shake**.
3. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and discoloration during reconstitution and prior to infusion. The resulting solution should be clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow. **Do not use if solution is cloudy or has precipitated.**

2.6.3 Administration

- Administer BLINCYTO as a continuous intravenous infusion at a constant flow rate using an infusion pump. The pump should be programmable, lockable, non-elastomeric, and have an alarm.
- Prepared BLINCYTO infusion bags *[see Dosage and Administration (2.6.1)]* should be infused over 7 days.
- The final volume of infusion solution (110 mL) will be more than the volume administered to the patient (100 mL) to account for the priming of the IV tubing and to ensure that the patient will receive the full dose of BLINCYTO.
- Infuse BLINCYTO solution according to the instructions on the pharmacy label on the prepared bag at an infusion rate of 0.6 mL/hour for a duration of 7 days.
- **Important Note: Do not flush the BLINCYTO infusion line or intravenous catheter, especially when changing infusion bags. Flushing when changing bags or at completion of infusion can result in excess dosage and complications thereof. When administering via a multi-lumen venous catheter, BLINCYTO should be infused through a dedicated lumen.**
- At the end of the infusion, any unused BLINCYTO solution in the IV bag and IV tubing should be disposed of in accordance with local requirements.

2.7 Storage Requirements

The information in Table 8 indicates the storage time for the reconstituted BLINCYTO vial and prepared infusion bag.

Store lyophilized BLINCYTO and IV Solution Stabilizer vials for a maximum of 8 hours at room temperature in the original carton to protect from light *[see How Supplied/Storage and Handling (16.2)]*.

Table 8. Storage Time for Reconstituted BLINCYTO Vial and Prepared BLINCYTO Infusion Bag

	Maximum Storage Time	
	Room Temperature 23°C to 27°C (73°F to 81°F)	Refrigerated 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
Reconstituted BLINCYTO Vial	4 hours	24 hours
Prepared BLINCYTO Infusion Bag ***(Preservative-Free)***	48 hours*	8 days
Prepared BLINCYTO Infusion Bag ***(with Preservative)***	7 days*	14 days

* Storage time includes infusion time. If the prepared BLINCYTO infusion bag is not administered within the time frames and temperatures indicated, it must be discarded; it should not be refrigerated again.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 35 mcg of lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

BLINCYTO is contraindicated in patients with known hypersensitivity to blinatumomab or to any component of the product formulation.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

Cytokine Release Syndrome (CRS), which may be life-threatening or fatal, occurred in patients receiving BLINCYTO. The median time to onset of CRS was 2 days after the start of infusion. Manifestations of CRS include fever, headache, nausea, asthenia, hypotension, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, increased total bilirubin, and disseminated intravascular coagulation (DIC). The manifestations of CRS after treatment with BLINCYTO overlap with those of infusion reactions, capillary leak syndrome (CLS), and hemophagocytic histiocytosis/macrophage activation syndrome (MAS). Using all of these terms to define CRS in clinical trials of BLINCYTO, CRS was reported in 15% of patients with relapsed or refractory ALL and in 7% of patients with MRD-positive ALL.

Monitor patients for signs or symptoms of these events. Advise outpatients on BLINCYTO to contact their healthcare professional for signs and symptoms associated with CRS. If severe CRS occurs, interrupt BLINCYTO until CRS resolves. Discontinue BLINCYTO permanently if life-threatening CRS occurs *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Neurological Toxicities

In patients with ALL receiving BLINCYTO in clinical studies, neurological toxicities have occurred in approximately 65% of patients. Among patients that experienced a neurologic event, the median time to the first event was within the first 2 weeks of BLINCYTO treatment and the majority of events resolved. The most common (≥ 10%) manifestations of neurological toxicity were headache, and tremor; the neurological toxicity profile varied by age group *[see Use in Specific Populations (8.4, 8.5)]*. Grade 3 or higher (severe, life-threatening, or fatal) neurological toxicities following initiation of BLINCYTO administration occurred in approximately 13% of patients and included encephalopathy, convulsions, speech disorders, disturbances in consciousness, confusion and disorientation, and coordination and balance disorders. Manifestations of neurological toxicity included cranial nerve disorders. The majority of neurologic events resolved following interruption of BLINCYTO, but some resulted in treatment discontinuation.

There is limited experience with BLINCYTO in patients with active ALL in the central nervous system (CNS) or a history of neurologic events. Patients with a history or presence of clinically relevant CNS pathology were excluded from clinical studies.

Monitor patients receiving BLINCYTO for signs and symptoms of neurological toxicities. Advise outpatients on BLINCYTO to contact their healthcare professional if they develop signs or symptoms of neurological toxicities. Interrupt or discontinue BLINCYTO as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Infections

In patients with ALL receiving BLINCYTO in clinical studies, serious infections such as sepsis, pneumonia, bacteremia, opportunistic infections, and catheter-site infections were observed in

approximately 25% of patients, some of which were life-threatening or fatal. As appropriate, administer prophylactic antibiotics and employ surveillance testing during treatment with BLINCYTO. Monitor patients for signs and symptoms of infection and treat appropriately.

5.4 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS), which may be life-threatening or fatal, has been observed in patients receiving BLINCYTO. Appropriate prophylactic measures, including pretreatment nontoxic cytoreduction and on-treatment hydration, should be used for the prevention of TLS during BLINCYTO treatment. Monitor for signs or symptoms of TLS. Management of these events may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Neutropenia and Febrile Neutropenia

Neutropenia and febrile neutropenia, including life-threatening cases, have been observed in patients receiving BLINCYTO. Monitor laboratory parameters (including, but not limited to, white blood cell count and absolute neutrophil count) during BLINCYTO infusion. Interrupt BLINCYTO if prolonged neutropenia occurs.

5.6 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Due to the potential for neurologic events, including seizures, patients receiving BLINCYTO are at risk for loss of consciousness *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities such as operating heavy or potentially dangerous machinery while BLINCYTO is being administered.

5.7 Elevated Liver Enzymes

Treatment with BLINCYTO was associated with transient elevations in liver enzymes. In patients with ALL receiving BLINCYTO in clinical studies, the median time to onset of elevated liver enzymes was 3 days.

The majority of these transient elevations in liver enzymes were observed in the setting of CRS. For the events that were observed outside the setting of CRS, the median time to onset was 19 days. Grade 3 or greater elevations in liver enzymes occurred in approximately 7% of patients outside the setting of CRS and resulted in treatment discontinuation in less than 1% of patients.

Monitor alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), and total blood bilirubin prior to the start of and during BLINCYTO treatment. Interrupt BLINCYTO if the transaminases rise to greater than 5 times the upper limit of normal or if total bilirubin rises to more than 3 times the upper limit of normal.

5.8 Pancreatitis

Fatal pancreatitis has been reported in patients receiving BLINCYTO in combination with dexamethasone in clinical studies and the postmarketing setting *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

Evaluate patients who develop signs and symptoms of pancreatitis. Management of pancreatitis may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO and dexamethasone *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.9 Leukoencephalopathy

Cranial magnetic resonance imaging (MRI) changes showing leukoencephalopathy have been observed in patients receiving BLINCYTO, especially in patients with prior treatment with cranial irradiation and antileukemic chemotherapy (including systemic high-dose methotrexate or intrathecal cytarabine). The clinical significance of these imaging changes is unknown.

5.10 Preparation and Administration Errors

Preparation and administration errors have occurred with BLINCYTO treatment. Follow instructions for preparation (including admixing) and administration strictly to minimize medication errors (including underdose and overdose) *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.11 Immunization

The safety of immunization with live viral vaccines during or following BLINCYTO therapy has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 2 weeks prior to the start of BLINCYTO treatment, during treatment, and until immune recovery following last cycle of BLINCYTO.

5.12 Risk of Serious Adverse Reactions in Pediatric Patients due to Benzyl Alcohol Preservative

Serious and fatal adverse reactions including "gasping syndrome" can occur in neonates and infants treated with benzyl alcohol-preserved drugs, including BLINCYTO (with preservative). The "gasping syndrome" is characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, and gasping respirations.

When prescribing BLINCYTO (with preservative) for pediatric patients, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including BLINCYTO (with preservative) (contains 7.4 mg of benzyl alcohol per mL) and other drugs containing benzyl alcohol. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Due to the addition of bacteriostatic saline, 7-day bags of BLINCYTO solution for infusion with preservative contain benzyl alcohol and are not recommended for use in any patients weighing less than 22 kg *[see Dosage and Administration (2.6) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Cytokine Release Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neurological Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Neutropenia and Febrile Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Effects on Ability to Drive and Use Machines *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Elevated Liver Enzymes *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

- Leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

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.

MRD-positive B-cell Precursor ALL

The safety of BLINCYTO in patients with MRD-positive B-cell precursor ALL was evaluated in two single-arm clinical studies in which 137 patients were treated with BLINCYTO. The median age of the study population was 45 years (range: 18 to 77 years).

The most common adverse reactions (≥ 20%) were pyrexia, infusion related reactions, headache, infections (pathogen unspecified), tremor, and chills. Serious adverse reactions were reported in 61% of patients. The most common serious adverse reactions (≥ 2%) included pyrexia, tremor, encephalopathy, aphasia, lymphopenia, neutropenia, overdose, device related infection, seizure, and staphylococcal infection. Adverse reactions of Grade 3 or higher were reported in 64% of patients. Discontinuation of therapy due to adverse reactions occurred in 17% of patients; neurologic events were the most frequently reported reasons for discontinuation. There were 2 fatal adverse events that occurred within 30 days of the end of BLINCYTO treatment (atypical pneumonia and subdural hemorrhage).

Table 9 summarizes the adverse reactions occurring at a ≥ 10% incidence for any grade or ≥ 5% incidence for Grade 3 or higher.

Table 9. Adverse Reactions Occurring at ≥ 10% Incidence for Any Grade or ≥ 5% Incidence for Grade 3 or Higher in BLINCYTO-Treated Patients with MRD-Positive B-cell Precursor ALL (N=137)

Adverse Reaction	Any Grade* n (%)	≥ Grade 3* n (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia[1]	21 (15)	21 (15)
Leukopenia[2]	19 (14)	13 (9)
Thrombocytopenia[3]	14 (10)	8 (6)
Cardiac disorders		
Arrhythmia[4]	17 (12)	3 (2)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia[5]	125 (91)	9 (7)
Chills	39 (28)	0 (0)
Infections and infestations		
Infections - pathogen unspecified	53 (39)	11 (8)
Injury, poisoning and procedural complications		
Infusion related reaction[6]	105 (77)	7 (5)
Investigations		
Decreased immunoglobulins[7]	25 (18)	7 (5)
Weight increased	14 (10)	1 (<1)

Table 9. Adverse Reactions Occurring at ≥ 10% Incidence for Any Grade or ≥ 5% Incidence for Grade 3 or Higher in BLINCYTO-Treated Patients with MRD-Positive B-cell Precursor ALL (N=137)

Adverse Reaction	Any Grade* n (%)	≥ Grade 3* n (%)
Hypertransaminasemia[8]	13 (9)	9 (7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	16 (12)	1 (<1)
Nervous system disorders		
Headache	54 (39)	5 (4)
Tremor[9]	43 (31)	6 (4)
Aphasia	16 (12)	1 (<1)
Dizziness	14 (10)	1 (<1)
Encephalopathy[10]	14 (10)	6 (4)
Psychiatric disorders		
Insomnia[11]	24 (18)	1 (<1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	18 (13)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[12]	22 (16)	1 (<1)
Vascular disorders		
Hypotension	19 (14)	1 (<1)

* Grading based on NCI Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

1 Neutropenia includes febrile neutropenia, neutropenia, and neutrophil count decreased.

2 Leukopenia includes leukopenia and white blood cell count decreased.

3 Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.

4 Arrhythmia includes bradycardia, sinus arrhythmia, sinus bradycardia, sinus tachycardia, tachycardia and ventricular extrasystoles.

5 Pyrexia includes body temperature increased and pyrexia.

6 Infusion-related reaction is a composite term that includes the term infusion-related reaction and the following events occurring with the first 48 hours of infusion and the event lasted ≤ 2 days: cytokine release syndrome, eye swelling, hypertension, hypotension, myalgia, periorbital edema, pruritus generalized, pyrexia, and rash.

7 Decreased immunoglobulins includes blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin M decreased, hypogammaglobulinemia, hypoglobulinemia, and immunoglobulins decreased.

8 Hypertransaminasemia includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, and hepatic enzyme increased.

9 Tremor includes essential tremor, intention tremor, and tremor.

10 Encephalopathy includes cognitive disorder, depressed level of consciousness, disturbance in attention, encephalopathy, lethargy, leukoencephalopathy, memory impairment, somnolence, and toxic encephalopathy.

11 Insomnia includes initial insomnia, insomnia, and terminal insomnia.

12 Rash includes dermatitis contact, eczema, erythema, rash, and rash maculopapular.

Additional adverse reactions in patients with MRD-positive ALL that did not meet the threshold criteria for inclusion in Table 9 were:

Blood and lymphatic system disorders: anemia
General disorders and administration site conditions: edema peripheral, pain, and chest pain (includes chest pain and musculoskeletal chest pain)
Hepatobiliary disorders: blood bilirubin increased
Immune system disorders: hypersensitivity and cytokine release syndrome
Infections and infestations: viral infectious disorders, bacterial infectious disorders, and fungal infectious disorders
Injury, poisoning and procedural complications: medication error and overdose (includes overdose and accidental overdose)
Investigations: blood alkaline phosphatase increased
Musculoskeletal and connective tissue disorders: pain in extremity and bone pain
Nervous system disorders: seizure (includes seizure and generalized tonic-clonic seizure), speech disorder, and hypoesthesia
Psychiatric disorders: confusional state, disorientation, and depression
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea and productive cough
Vascular disorders: hypertension (includes blood pressure increased and hypertension) flushing (includes flushing and hot flush), and capillary leak syndrome

Philadelphia Chromosome-negative Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

The safety data described below reflect exposure to BLINCYTO in a randomized, open-label, active-controlled clinical study (TOWER Study) in which 376 patients with Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL were treated with BLINCYTO (n = 267) or standard of care (SOC) chemotherapy (n = 109). The median age of BLINCYTO-treated patients was 37 years (range: 18 to 80 years), 60% were male, 84% were White, 7% Asian, 2% were Black or African American, 2% were American Indian or Alaska Native, and 5% were Multiple/Other.

The most common adverse reactions (≥ 20%) in the BLINCYTO arm were infections (bacterial and pathogen unspecified), pyrexia, headache, infusion-related reactions, anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, and neutropenia. Serious adverse reactions were reported in 62% of patients. The most common serious adverse reactions (≥ 2%) included febrile neutropenia, pyrexia, sepsis, pneumonia, overdose, septic shock, CRS, bacterial sepsis, device related infection, and bacteremia. Adverse reactions of Grade 3 or higher were reported in 87% of patients. Discontinuation of therapy due to adverse reactions occurred in 12% of patients treated with BLINCYTO; neurologic events and infections were the most frequently reported reasons for discontinuation of treatment due to an adverse reaction. Fatal adverse events occurred in 16% of patients. The majority of the fatal events were infections.

The adverse reactions occurring at a ≥ 10% incidence for any grade or ≥ 5% incidence for Grade 3 or higher in the BLINCYTO-treated patients in first cycle of therapy are summarized in Table 10.

Table 10. Adverse Reactions Occurring at ≥ 10% Incidence for Any Grade or ≥ 5% Incidence for Grade 3 or Higher in BLINCYTO-treated Patients in First Cycle of Therapy

Adverse Reaction	BLINCYTO (N = 267)		Standard of Care (SOC) Chemotherapy (N = 109)	
	Any Grade* n (%)	≥ Grade 3* n (%)	Any Grade* n (%)	≥ Grade 3* n (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia[1]	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
Anemia[2]	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
Thrombocytopenia[3]	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
Leukopenia[4]	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
Cardiac disorders				
Arrhythmia[5]	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
Edema[6]	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
Immune system disorders				
Cytokine release syndrome[7]	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations				
Infections - pathogen unspecified	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)
Bacterial infectious disorders	38 (14)	19 (7)	35 (32)	21 (19)
Viral infectious disorders	30 (11)	4 (1)	14 (13)	0 (0)
Fungal infectious disorders	27 (10)	13 (5)	15 (14)	9 (8)
Injury, poisoning and procedural complications				
Infusion-related reaction[8]	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
Investigations				
Hypertransaminasemia[9]	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
Nervous system disorders				
Headache	61 (23)	1 (<1)	30 (28)	3 (3)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[10]	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

* Grading based on NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

1 Neutropenia includes agranulocytosis, febrile neutropenia, neutropenia, and neutrophil count decreased

2 Anemia includes anemia and hemoglobin decreased.

3 Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.

4 Leukopenia includes leukopenia and white blood cell count decreased.

5 Arrhythmia includes arrhythmia, atrial fibrillation, atrial flutter, bradycardia, sinus bradycardia, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, and tachycardia.

6 Edema includes face edema, fluid retention, edema, edema peripheral, peripheral swelling, and swelling face

7 Cytokine release syndrome includes cytokine release syndrome and cytokine storm.

8 Infusion-related reaction is a composite term that includes the term infusion-related reaction and the following events occurring with the first 48 hours of infusion and the event lasted ≤ 2 days: pyrexia, cytokine release syndrome, hypotension, myalgia, acute kidney injury, hypertension, and rash erythematous.

9 Hypertransaminasemia includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, and transaminases increased.

10 Rash includes erythema, rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, skin exfoliation, and toxic skin eruption.

Selected laboratory abnormalities worsening from baseline Grade 0-2 to treatment-related maximal Grade 3-4 in first cycle of therapy are shown in Table 11.

Table 11. Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Grade 0-2 to Treatment-related Maximal Grade 3-4* in First Cycle of Therapy

	BLINCYTO Grade 3 or 4 (%)	**SOC Chemotherapy** Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Decreased lymphocyte count	80	83
Decreased white blood cell count	53	97
Decreased hemoglobin	29	43
Decreased neutrophil count	57	68
Decreased platelet count	47	85
Chemistry		
Increased ALT	11	11
Increased bilirubin	5	4
Increased AST	8	4

* Includes only patients who had both baseline and at least one laboratory measurement during first cycle of therapy available.

Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

Other important adverse reactions from pooled relapsed or refractory B-cell precursor ALL studies were:
Blood and lymphatic system disorders: lymphadenopathy, hematophagic histiocytosis, and leukocytosis (includes leukocytosis and white blood cell count increased)
General disorders and administration site conditions: chills, chest pain (includes chest discomfort, chest pain, musculoskeletal chest pain, and non-cardiac chest pain), pain, body temperature increased, hyperthermia, and systemic inflammatory response syndrome
Hepatobiliary disorders: hyperbilirubinemia (includes blood bilirubin increased and hyperbilirubinemia)
Immune system disorders: hypersensitivity (includes hypersensitivity, anaphylactic reaction, angioedema, dermatitis allergic, drug eruption, drug hypersensitivity, erythema multiforme, and urticaria)
Injury, poisoning and procedural complications: medication error and overdose (includes overdose, medication error, and accidental overdose)
Investigations: weight increased, decreased immunoglobulins (includes immunoglobulins decreased, blood immunoglobulin A decreased, blood immunoglobulin G decreased, blood immunoglobulin M decreased, and hypogammaglobulinemia), blood alkaline phosphatase increased, and hypertransaminasemia
Metabolism and nutrition disorders: tumor lysis syndrome
Musculoskeletal and connective tissue disorders: back pain, bone pain, and pain in extremity
Nervous system disorders: tremor (resting tremor, intention tremor, essential tremor, and tremor), altered state of consciousness (includes altered state of consciousness, depressed level of consciousness, disturbance in attention, lethargy, mental status changes, stupor, and somnolence), dizziness, memory impairment, seizure (includes seizure, and atonic seizure), aphasia, cognitive disorder, speech disorder, hypoesthesia, encephalopathy, and cranial nerve disorders (trigeminal neuralgia, trigeminal nerve disorder, sixth nerve paralysis, cranial nerve disorder, facial nerve disorder, and facial paresis).
Psychiatric disorders: insomnia, disorientation, confusional state, and depression (includes depressed mood, depression, suicidal ideation, and completed suicide)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea (includes acute respiratory failure, dyspnea, dyspnea exertional, respiratory failure, respiratory distress, bronchospasm, bronchial hyperreactivity, tachypnea, and wheezing), cough, and productive cough
Vascular disorders: hypotension (includes blood pressure decreased, hypotension, hypovolemic shock, and circulatory collapse), hypertension (includes blood pressure increased, hypertension, and hypertensive crisis), flushing (includes flushing and hot flush), and capillary leak syndrome

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of BLINCYTO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Fatal pancreatitis has been reported in patients receiving BLINCYTO in combination with dexamethasone *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The immunogenicity of BLINCYTO has been evaluated using either an electrochemiluminescence detection technology (ECL) or an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) screening immunoassay for the detection of binding anti-blinatumomab antibodies. For patients whose sera tested positive in the screening immunoassay, an *in vitro* biological assay was performed to detect neutralizing antibodies.

In clinical studies, less than 2% of patients treated with BLINCYTO tested positive for binding anti-blinatumomab antibodies. Of patients who developed anti-blinatumomab antibodies, 7 out of 9 (78%) had *in vitro* neutralizing activity. Anti-blinatumomab antibody formation may affect pharmacokinetics of BLINCYTO.

If formation of anti-blinatumomab antibodies with a clinically significant effect is suspected, contact Amgen at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) to discuss antibody testing.

The detection of anti-blinatumomab 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 the incidence of antibodies to blinatumomab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted with BLINCYTO. Initiation of BLINCYTO treatment causes transient release of cytokines that may suppress CYP450 enzymes. The highest drug-drug interaction risk is during the first 9 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle in patients who are receiving concomitant CYP450 substrates, particularly those with a narrow therapeutic index. In these patients, monitor for toxicity (eg, warfarin) or drug concentrations (eg, cyclosporine). Adjust the dose of the concomitant drug as needed *[see Clinical Pharmacology (12.2, 12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, BLINCYTO may cause fetal harm including B-cell lymphocytopenia when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no data on the use of BLINCYTO in pregnant women. In animal reproduction studies, a murine surrogate molecule administered to pregnant mice crossed the placental barrier *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background rate of major birth defects and miscarriage is unknown for the indicated population. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Due to the potential for B-cell lymphocytopenia in infants following exposure to BLINCYTO in-utero, the infant's B lymphocytes should be monitored before the initiation of live virus vaccination *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Data

Animal Data
Animal reproduction studies have not been conducted with blinatumomab. In embryo-fetal developmental toxicity studies, a murine surrogate molecule was administered intravenously to pregnant mice during the period of organogenesis. The surrogate molecule crossed the placental barrier and did not cause embryo-fetal toxicity or teratogenicity. The expected depletions of B and T cells were observed in the pregnant mice, but hematological effects were not assessed in fetuses.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of blinatumomab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from BLINCYTO, including B-cell lymphocytopenia, advise patients not to breastfeed during and for at least 48 hours after treatment with BLINCYTO.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on its mechanism of action, BLINCYTO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing
Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BLINCYTO treatment.

Contraception

Females
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 48 hours after the last dose of BLINCYTO.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of BLINCYTO have been established in pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL. Use of BLINCYTO is supported by a single-arm trial in pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL. This study included pediatric patients in the following age groups: 10 infants (1 month up to less than 2 years), 40 children (2 years up to less than 12 years), and 20 adolescents (12 years to less than 18 years). No differences in efficacy were observed between the different age subgroups. The efficacy has also been established based on extrapolation from adequate and well-controlled studies in adults with MRD-positive B-cell precursor ALL.

In general, the adverse reactions in BLINCYTO-treated pediatric patients were similar in type to those seen in adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Adverse reactions that were observed more frequently (≥ 10% difference) in the pediatric population compared to the adult population were pyrexia (80% vs. 61%), hypertension (26% vs. 8%), anemia (41% vs. 24%), infusion-related reaction (49% vs. 34%), thrombocytopenia (34% vs. 21%), leukopenia (24% vs. 11%), and weight increased (17% vs. 6%).

In pediatric patients less than 2 years old (infants), the incidence of neurologic toxicities was not significantly different than for the other age groups, but its manifestations were different; the only event terms reported were agitation, headache, insomnia, somnolence, and irritability. Infants also had an increased incidence of hypokalemia (50%) compared to other pediatric age cohorts (15-20%) or adults (17%).

The steady-state concentrations of blinatumomab were comparable in adult and pediatric patients at the equivalent dose levels based on BSA-based regimens.

Benzyl Alcohol Toxicity in Pediatric Patients
Serious adverse reactions including fatal reactions and the “gasping syndrome” occurred in premature neonates and infants in the neonatal intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 to 1.378 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, low-birth weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol.

When prescribing BLINCYTO (with preservative) in pediatric patients, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including BLINCYTO (with preservative) (contains 7.4 mg of benzyl alcohol per mL) and other drugs containing benzyl alcohol. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Due to the addition of bacteriostatic saline, 7-day bags of BLINCYTO solution for infusion contain benzyl alcohol and are not recommended for use in patients weighing less than 22 kg. Prepare

BLINCYTO solution for infusion with preservative-free saline (24- or 48-hour bags) for use in patients weighing less than 22 kg *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients with ALL treated in clinical studies of BLINCYTO approximately 12% were 65 and over, while 2% were 75 and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. However, elderly patients experienced a higher rate of serious infections and neurological toxicities, including cognitive disorder, encephalopathy, and confusion *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Overdoses have been observed, including one adult patient who received 133-fold the recommended therapeutic dose of BLINCYTO delivered over a short duration.

In the dose evaluation phase of the Phase 1/2 study in pediatric and adolescent patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL, one patient experienced a fatal cardiac failure event in the setting of life-threatening cytokine release syndrome (CRS) at a 30 mcg/m^2/day (higher than the maximum tolerated/recommended) dose *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6)]*.

Overdoses resulted in adverse reactions, which were consistent with the reactions observed at the recommended therapeutic dose and included fever, tremors, and headache. In the event of overdose, interrupt the infusion, monitor the patient for signs of toxicity, and provide supportive care *[see Warnings and Precautions (5.10)]*. Consider re-initiation of BLINCYTO at the correct therapeutic dose when all toxicities have resolved and no earlier than 12 hours after interruption of the infusion *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

11 DESCRIPTION

BLINCYTO (blinatumomab) is a bispecific CD19-directed CD3 T-cell engager that binds to CD19 (expressed on cells of B-lineage origin) and CD3 (expressed on T cells). BLINCYTO is produced in Chinese hamster ovary cells. It consists of 504 amino acids and has a molecular weight of approximately 54 kilodaltons.

Each BLINCYTO package contains 1 vial BLINCYTO and 1 vial IV Solution Stabilizer.

BLINCYTO is supplied in a single-dose vial as a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder for intravenous administration. Each single-dose vial of BLINCYTO contains 35 mcg blinatumomab, citric acid monohydrate (3.35 mg), lysine hydrochloride (23.23 mg), polysorbate 80 (0.64 mg), trehalose dihydrate (95.5 mg), and sodium hydroxide to adjust pH to 7.0. After reconstitution with 3 mL of preservative-free Sterile Water for Injection, USP, the resulting concentration is 12.5 mcg/mL blinatumomab.

IV Solution Stabilizer is supplied in a single-dose vial as a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, clear solution. Each single-dose vial of IV Solution Stabilizer contains citric acid monohydrate (52.5 mg), lysine hydrochloride (2283.8 mg), polysorbate 80 (10 mg), sodium hydroxide to adjust pH to 7.0, and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Blinatumomab is a bispecific CD19-directed CD3 T-cell engager that binds to CD19 expressed on the surface of cells of B-lineage origin and CD3 expressed on the surface of T cells. It activates endogenous T cells by connecting CD3 in the T-cell receptor (TCR) complex with CD19 on benign and malignant B cells. Blinatumomab mediates the formation of a synapse between the T-cell and the tumor cell, upregulation of cell adhesion molecules, production of cytolytic proteins, release of inflammatory cytokines, and proliferation of T cells, which result in redirected lysis of CD19+ cells.

12.2 Pharmacodynamics

During the continuous intravenous infusion over 4 weeks, the pharmacodynamic response was characterized by T-cell activation and initial redistribution, reduction in peripheral B cells, and transient cytokine elevation.

Peripheral T-cell redistribution (ie, T-cell adhesion to blood vessel endothelium and/or transmigration into tissue) occurred after start of BLINCYTO infusion or dose escalation. T-cell counts initially declined within 1 to 2 days and then returned to baseline levels within 7 to 14 days in the majority of patients. Increase of T-cell counts above baseline (T-cell expansion) was observed in few patients.

Peripheral B cell counts decreased to less than or equal to 10 cells/microliter during the first treatment cycle at doses ≥ 5 mcg/m^2/day or ≥ 9 mcg/day in the majority of patients. No recovery of peripheral B-cell counts was observed during the 2-week BLINCYTO-free period between treatment cycles. Incomplete depletion of B cells occurred at doses of 0.5 mcg/m^2/day and 1.5 mcg/m^2/day and in a few patients at higher doses.

Cytokines including IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, and IFN-γ were measured, and IL-6, IL-10, and IFN-γ were elevated. The highest elevation of cytokines was observed in the first 2 days following start of BLINCYTO infusion. The elevated cytokine levels returned to baseline within 24 to 48 hours during the infusion. In subsequent treatment cycles, cytokine elevation occurred in fewer patients with lesser intensity compared to the initial 48 hours of the first treatment cycle.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of blinatumomab appear linear over a dose range from 5 to 90 mcg/m^2/day (approximately equivalent to 9 to 162 mcg/day) in adult patients. Following continuous intravenous infusion, the steady-state serum concentration (C_{ss}) was achieved within a day and remained stable over time. The increase in mean C_{ss} values was approximately proportional to the dose in the range tested. At the clinical doses of 9 mcg/day and 28 mcg/day for the treatment of relapsed or refractory ALL, the mean (SD) C_{ss} was 228 (356) pg/mL and 616 (537) pg/mL, respectively.

Distribution
The estimated mean (SD) volume of distribution based on terminal phase (V_z) was 4.35 (2.45) L with continuous intravenous infusion of blinatumomab.

Metabolism
The metabolic pathway of blinatumomab has not been characterized. Like other protein therapeutics, BLINCYTO is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways.

Elimination
The estimated mean (SD) systemic clearance with continuous intravenous infusion in patients receiving blinatumomab in clinical studies was 3.11 (2.98) L/hour. The mean (SD) half-life was 2.10 (1.41) hours. Negligible amounts of blinatumomab were excreted in the urine at the tested clinical doses.

Gender, Age, and Body Surface Area
Results of population pharmacokinetic analyses indicate that age (0.62 to 80 years of age) and gender do not influence the pharmacokinetics of blinatumomab. Body surface area (0.4 to 2.70 m^2) influences the pharmacokinetics of blinatumomab, however, the clinical relevance of this effect is unknown.

Hepatic Impairment
No formal pharmacokinetic studies using BLINCYTO have been conducted in patients with hepatic impairment.

Renal Impairment
No formal pharmacokinetic studies of blinatumomab have been conducted in patients with renal impairment.

Pharmacokinetic analyses showed an approximately 2-fold difference in mean blinatumomab clearance values between patients with moderate renal impairment (CrCL ranging from 30 to 59 mL/min, N = 21) and normal renal function (CrCL more than 90 mL/min, N = 215). However, high interpatient variability was discerned (CV% up to 96.8%), and clearance values in renal impaired patients were essentially within the range observed in patients with normal renal function. There is no information available in patients with severe renal impairment (CrCL less than 30 mL/min) or patients on hemodialysis.

Drug Interactions
Transient elevation of cytokines may suppress CYP450 enzyme activities *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Specific Populations
Pediatrics: The pharmacokinetics of blinatumomab appear linear over a dose range from 5 to 30 mcg/m^2/day in pediatric patients. At the recommended doses, the mean (SD) steady-state concentration (C_{ss}) values were 162 (179) and 533 (392) pg/mL at 5 and 15 mcg/m^2/day doses, respectively. The estimated mean (SD) volume of distribution (V_z), clearance (CL), and terminal half-life ($t_{1/2,z}$) were 3.14 (2.97) L/m^2, 1.88 (1.90) L/hour/m^2, and 2.04 (1.35) hours, respectively.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with blinatumomab.

No studies have been conducted to evaluate the effects of blinatumomab on fertility. A murine surrogate molecule had no adverse effects on male and female reproductive organs in a 13-week repeat-dose toxicity study in mice.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 MRD-positive B-cell Precursor ALL

BLAST Study

The efficacy of BLINCYTO was evaluated in an open-label, multicenter, single-arm study (BLAST Study) [NCT01207388] that included patients who were ≥ 18 years of age, had received at least 3 chemotherapy blocks of standard ALL therapy, were in hematologic complete remission (defined as < 5% blasts in bone marrow, absolute neutrophil count > 1 Gi/L, platelets > 100 Gi/L) and had MRD at a level of ≥ 0.1% using an assay with a minimum sensitivity of 0.01%. BLINCYTO was administered at a constant dose of 15 mcg/m^2/day (equivalent to the recommended dosage of 28 mcg/day) intravenously for all treatment cycles. Patients received up to 4 cycles of treatment. Dose adjustment was possible in case of adverse events.

The treated population included 86 patients in first or second hematologic complete remission (CR1 or CR2). The demographics and baseline characteristics are shown in Table 12. The median number of treatment cycles was 2 (range: 1 to 4). Following treatment with BLINCYTO, 45 out of 61 (73.8%) patients in CR1 and 14 out of 25 (56.0%) patients in CR2 underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in continuous hematologic complete remission.

Table 12. Demographics and Baseline Characteristics in BLAST Study

Characteristic	BLINCYTO (N = 86)
Age	
Median, years (min, max)	43 (18, 76)
≥ 65 years, n (%)	10 (12)
Males, n (%)	50 (58)
Race, n (%)	
Asian	1 (1)
Other (mixed)	0 (0)
White	76 (88)
Unknown	9 (11)
Philadelphia chromosome disease status, n (%)	
Positive	1 (1)
Negative	85 (99)
Relapse history, n (%)	
Patients in 1st CR	61 (71)
Patients in 2nd CR	25 (29)

Table 12. Demographics and Baseline Characteristics in BLAST Study

Characteristic	BLINCYTO (N = 86)
MRD level at baseline*, n (%)	
≥ 10%	7 (8)
≥ 1% and < 10%	34 (40)
≥ 0.1% and < 1%	45 (52)

* Assessed centrally using an assay with minimum sensitivity of 0.01%.

Efficacy was based on achievement of undetectable MRD within one cycle of BLINCYTO treatment and hematological relapse-free survival (RFS). The assay used to assess MRD response had a sensitivity of 0.01% for 6 patients and ≤ 0.005% for 80 patients. Overall, undetectable MRD was achieved by 70 patients (81.4%: 95% CI: 71.6%, 89.0%). The median hematological RFS was 22.3 months. Table 13 shows the MRD response and hematological RFS by remission number.

Table 13. Efficacy Results in Patients ≥ 18 Years of Age With MRD-positive B-cell Precursor ALL (BLAST Study)

	Patients in CR1 (n=61)	Patients in CR2 (n=25)
Complete MRD response[1], n (%), [95% CI]	52 (85.2) [73.8, 93.0]	18 (72.0) [50.6, 87.9]
Median hematological relapse-free survival[2] in months (range)	35.2 (0.4, 53.5)	12.3 (0.7, 42.3)

1. Complete MRD response was defined as the absence of detectable MRD confirmed in an assay with minimum sensitivity of 0.01%.
2. Relapse was defined as either hematological or extramedullary relapse, secondary leukemia, or death due to any cause; Includes time after transplantation; Kaplan Meier estimate.

Undetectable MRD was achieved by 65 of 80 patients (81.3%: 95% CI: 71.0%, 89.1%) with an assay sensitivity of at least 0.005%. The estimated median hematological RFS among the 80 patients using the higher sensitivity assay was 24.2 months (95% CI: 17.9, NE).

14.2 Relapsed/Refractory B-cell Precursor ALL

TOWER Study

The efficacy of BLINCYTO was compared to standard of care (SOC) chemotherapy in a randomized, open-label, multicenter study (TOWER Study) [NCT02013167]. Eligible patients were ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL [> 5% blasts in the bone marrow and refractory to primary induction therapy or refractory to last therapy, untreated first relapse with first remission duration < 12 months, untreated second or later relapse, or relapse at any time after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT)]. BLINCYTO was administered at 9 mcg/day on Days 1-7 and 28 mcg/day on Days 8-28 for Cycle 1, and 28 mcg/day on Days 1-28 for Cycles 2-5 in 42-day cycles and for Cycles 6-9 in 84-day cycles. Dose adjustment was possible in case of adverse events. SOC

chemotherapy included fludarabine, cytarabine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor (FLAG); high-dose cytarabine arabinoside (HiDAC); high-dose methotrexate- (HDMTX) based combination; or clofarabine/clofarabine-based regimens.

There were 405 patients randomized 2:1 to receive BLINCYTO or investigator-selected SOC chemotherapy. Randomization was stratified by age (< 35 years vs. ≥ 35 years of age), prior salvage therapy (yes vs. no), and prior alloHSCT (yes vs. no) as assessed at the time of consent. The demographics and baseline characteristics were well-balanced between the two arms (see Table 14).

Table 14. Demographics and Baseline Characteristics in TOWER Study

Characteristic	BLINCYTO (N = 271)	Standard of Care (SOC) Chemotherapy (N = 134)
Age		
Median, years (min, max)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
< 35 years, n (%)	124 (46)	60 (45)
≥ 35 years, n (%)	147 (54)	74 (55)
≥ 65 years, n (%)	33 (12)	15 (11)
≥ 75 years, n (%)	10 (4)	2 (2)
Males, n (%)	162 (60)	77 (58)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	4 (2)	1 (1)
Asian	19 (7)	9 (7)
Black (or African American)	5 (2)	3 (2)
Multiple	2 (1)	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0)	1 (1)
Other	12 (4)	8 (6)
White	228 (84)	112 (84)
Prior salvage therapy	171 (63)	70 (52)
Prior alloHSCT[1]	94 (35)	46 (34)
Eastern Cooperative Group Status - n (%)		
0	96 (35)	52 (39)
1	134 (49)	61 (46)
2	41 (15)	20 (15)
Unknown	0	1 (1)
Refractory to salvage treatment - n (%)		
Yes	87 (32)	34 (25)
No	182 (67)	99 (74)
Unknown	2 (1)	1 (1)
Maximum of central/local bone marrow blasts - n (%)		
≤ 5%	0	0
> 5 to < 10%	9 (3)	7 (5)
10 to < 50%	60 (22)	23 (17)
≥ 50%	201 (74)	104 (78)
Unknown	1 (0)	0

[1] alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Of the 271 patients randomized to the BLINCYTO arm, 267 patients received BLINCYTO treatment. The median number of treatment cycles was two (range: 1 to 9 cycles); 267 (99%) received Cycles 1-2 (induction), 86 (32%) received Cycles 3-5 (consolidation), and 27 (10%) received Cycles 6-9 (continued therapy). Of the 134 patients on the SOC arm, 25 dropped out prior to start of study treatment, and 109 patients received a median of 1 treatment cycle (range: 1 to 4 cycles).

The determination of efficacy was based on overall survival (OS). The study demonstrated statistically significant improvement in OS for patients treated with BLINCYTO as compared to SOC chemotherapy.

See Figure 1 and Table 15 below for efficacy results from the TOWER Study.

Figure 1. Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in TOWER Study

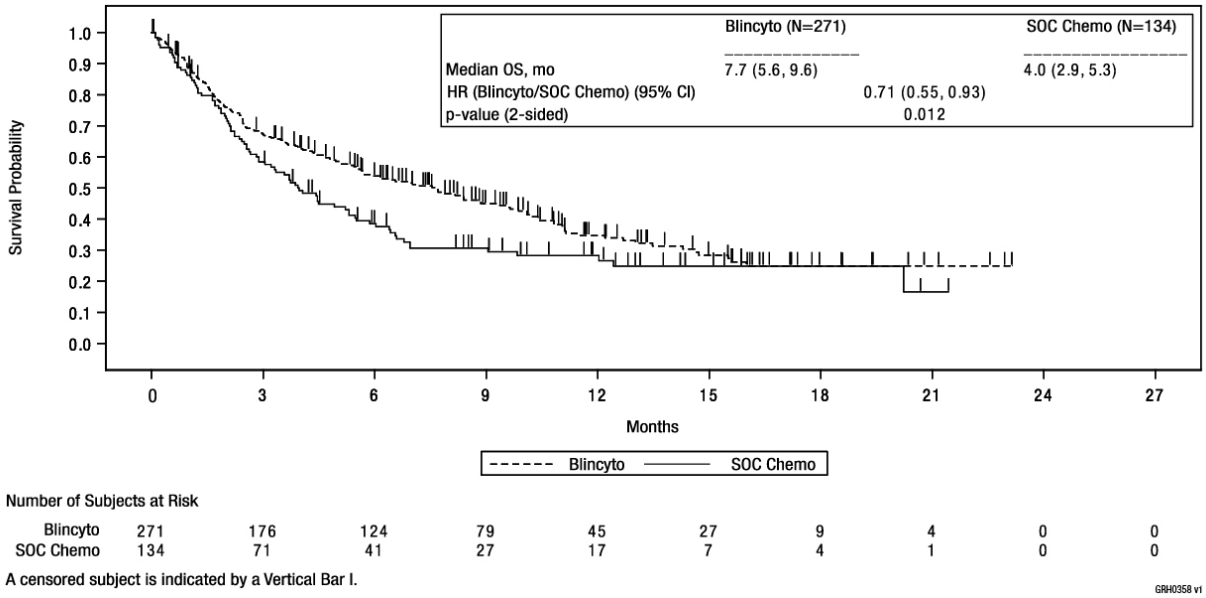


Table 15. Efficacy Results in Patients ≥ 18 Years of Age With Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL (TOWER Study)

	BLINCYTO (N = 271)	**SOC Chemotherapy** (N = 134)
Overall Survival		
Number of deaths (%)	164 (61)	87 (65)
Median, months [95% CI]	7.7 [5.6, 9.6]	4.0 [2.9, 5.3]
Hazard Ratio [95% CI][1]	0.71 [0.55, 0.93]	
p-value[2]	0.012	
Overall Response		
CR[4]/CRh*[5], n (%) [95% CI]	115 (42) [37, 49]	27 (20) [14, 28]
Treatment difference [95% CI]	22 [13, 31]	
p-value[3]	< 0.001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (34) [28, 40]	21 (16) [10, 23]
Treatment difference [95% CI]	18 [10, 26]	
p-value[3]	< 0.001	
MRD Response[6] for CR/CRh*		
n1/n2 (%)[7] [95% CI]	73/115 (64) [54, 72]	14/27 (52) [32, 71]

1 Based on stratified Cox's model.
2 The p-value was derived using stratified log rank test.
3 The p-value was derived using Cochran-Mantel-Haenszel test.
4 CR (complete remission) was defined as ≤ 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] > 1,000/microliter).
5 CRh* (complete remission with partial hematologic recovery) was defined as ≤ 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/microliter and ANC > 500/microliter).
6 MRD (minimum residual disease) response was defined as MRD by PCR or flow cytometry < 1×10^{-4} (0.01%).
7 n1: number of patients who achieved MRD response and CR/CRh*; n2: number of patients who achieved CR/CRh* and had a postbaseline assessment.

Study MT103-211

Study MT103-211 [NCT01466179] was an open-label, multicenter, single-arm study. Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL (relapsed with first remission duration of ≤ 12 months in first salvage or relapsed or refractory after first salvage therapy or relapsed within 12 months of alloHSCT, and had ≥ 10% blasts in bone marrow).

BLINCYTO was administered as a continuous intravenous infusion. The recommended dose for this study was determined to be 9 mcg/day on Days 1-7 and 28 mcg/day on Days 8-28 for Cycle 1, and 28 mcg/day on Days 1-28 for subsequent cycles. Dose adjustment was possible in case of adverse events. The treated population included 185 patients who received at least 1 infusion of BLINCYTO; the median number of treatment cycles was 2 (range: 1 to 5). Patients who responded to BLINCYTO but later relapsed had the option to be retreated with BLINCYTO. Among treated patients, the median age was 39 years (range: 18 to 79 years), 63 out of 185 (34.1%) had undergone HSCT prior to receiving BLINCYTO, and 32 out of 185 (17.3%) had received more than 2 prior salvage therapies.

Efficacy was based on the complete remission (CR) rate, duration of CR, and proportion of patients with an MRD-negative CR/CR with partial hematological recovery (CR/CRh*) within 2 cycles of treatment with BLINCYTO. Table 16 shows the efficacy results from this study. The HSCT rate among those who achieved CR/CRh* was 39% (30 out of 77).

Table 16. Efficacy Results in Patients ≥ 18 Years of Age With Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL (Study MT103-211)

	N = 185		
	CR[1]	**CRh*[2]**	**CR/CRh***
n (%) [95% CI]	60 (32.4) [25.7 – 39.7]	17 (9.2) [5.4 – 14.3]	77 (41.6) [34.4 – 49.1]
MRD response[3]			
n1/n2 (%)[4] [95% CI]	48/60 (80.0) [67.7 – 89.2]	10/17 (58.8) [32.9 – 81.6]	58/77 (75.3) [64.2 – 84.4]
DOR/RFS[5]			
Median (months) (range)	6.7 (0.46 – 16.5)	5.0 (0.13 – 8.8)	5.9 (0.13 – 16.5)

1 CR (complete remission) was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] > 1,000/microliter).

2 CRh* (complete remission with partial hematological recovery) was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/microliter and ANC > 500/microliter).

3 MRD (minimal residual disease) response was defined as MRD by PCR < 1 x 10^{-4} (0.01%).

4 n1: number of patients who achieved MRD response and the respective remission status; n2: number of patients who achieved the respective remission status. Six CR/CRh* responders with missing MRD data were considered as MRD-nonresponders.

5 DOR (duration of response)/RFS (relapse-free survival) was defined as time since first response of CR or CRh* to relapse or death, whichever is earlier. Relapse was defined as hematological relapse (blasts in bone marrow greater than 5% following CR) or an extramedullary relapse.

ALCANTARA Study

The efficacy of BLINCYTO for treatment of Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor ALL was evaluated in an open-label, multicenter, single-arm study (ALCANTARA Study) [NCT02000427]. Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor ALL, relapsed or refractory to at least 1 second generation or later tyrosine kinase inhibitor (TKI), or intolerant to second generation TKI, and intolerant or refractory to imatinib mesylate.

BLINCYTO was administered at 9 mcg/day on Days 1-7 and 28 mcg/day on Days 8-28 for Cycle 1, and 28 mcg/day on Days 1-28 for subsequent cycles. Dose adjustment was possible in case of adverse events.

The treated population included 45 patients who received at least one infusion of BLINCYTO; the median number of treatment cycles was 2 (range: 1 to 5). The demographics and baseline characteristics are shown in Table 17.

Table 17. Demographics and Baseline Characteristics in ALCANTARA Study

Characteristic	BLINCYTO (N = 45)
Age	
Median, years (min, max)	55 (23, 78)
≥ 65 years and < 75 years, n (%)	10 (22)
≥ 75 years, n (%)	2 (4)
Males, n (%)	24 (53)
Race, n (%)	
Asian	1 (2)
Black (or African American)	3 (7)
Other	2 (4)
White	39 (87)
Disease History	
Prior TKI treatment[1], n (%)	
1	7 (16)
2	21 (47)
≥ 3	17 (38)
Prior salvage therapy	31 (62)
Prior alloHSCT[2]	20 (44)
Bone marrow blasts[3]	
≥ 50% to < 75%	6 (13)
≥ 75%	28 (62)

[1] Number of patients that failed ponatinib = 23 (51%)
[2] alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
[3] centrally assessed

Efficacy was based on the complete remission (CR) rate, duration of CR, and proportion of patients with an MRD-negative CR/CR with partial hematological recovery (CR/CRh*) within 2 cycles of treatment with BLINCYTO. Table 18 shows the efficacy results from ALCANTARA Study. Five of the 16 responding (31%) patients underwent allogeneic HSCT in CR/CRh* induced with BLINCYTO. There were 10 patients with documented T315I mutation; four achieved CR within 2 cycles of treatment with BLINCYTO.

Table 18. Efficacy Results in Patients ≥ 18 Years of Age With Philadelphia Chromosome-Positive Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL (ALCANTARA Study)

	N = 45		
	CR[1]	**CRh*[2]**	**CR/CRh***
n (%) [95% CI]	14 (31) [18 – 47]	2 (4) [1 – 15]	16 (36) [22 – 51]
MRD response[3]			
n1/n2 (%)[4] [95% CI]	12/14 (86) [57 – 98]	2/2 (100) [16, 100]	14/16 (88) [62 – 98]
DOR/RFS[5]			
Median (months) (range)	6.7 (3.6 – 12.0)	NE[6] (3.7 – 9.0)	6.7 (3.6 – 12.0)

1 CR (complete remission) was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] > 1,000/microliter).

2 CRh* (complete remission with partial hematological recovery) was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/microliter and ANC > 500/microliter).

3 MRD (minimal residual disease) response was defined as MRD by PCR < 1 x 10^{-4} (0.01%).

4 n1: number of patients who achieved MRD response and the respective remission status; n2: number of patients who achieved the respective remission status. Six CR/CRh* responders with missing MRD data were considered as MRD-nonresponders.

5 DOR (duration of response)/RFS (relapse-free survival) was defined as time since first response of CR or CRh* to relapse or death, whichever is earlier. Relapse was defined as hematological relapse (blasts in bone marrow greater than 5% following CR) or an extramedullary relapse.

6 NE = not estimable

Study MT103-205

Study MT103-205 [NCT01471782] was an open-label, multicenter, single-arm study in pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL (second or later bone marrow relapse, any marrow relapse after allogeneic HSCT, or refractory to other treatments, and had > 25% blasts in bone marrow). BLINCYTO was administered at 5 mcg/m^2/day on Days 1-7 and 15 mcg/m^2/day on Days 8-28 for Cycle 1, and 15 mcg/m^2/day on Days 1-28 for subsequent cycles. Dose adjustment was possible in case of adverse events. Patients who responded to BLINCYTO but later relapsed had the option to be retreated with BLINCYTO.

Among the 70 treated patients, the median age was 8 years (range: 7 months to 17 years), 40 out of 70 (57.1%) had undergone allogeneic HSCT prior to receiving BLINCYTO, and 39 out of 70 (55.7%) had refractory disease. The median number of treatment cycles was 1 (range: 1 to 5).

Twenty-three out of 70 (32.9%) patients achieved CR/CRh* within the first 2 treatment cycles with 17 out of 23 (73.9%) occurring within Cycle 1 of treatment. See Table 19 for the efficacy results from the study. The HSCT rate among those who achieved CR/CRh* was 48% (11 out of 23).

Table 19. Efficacy Results in Patients < 18 Years of Age With Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL (Study MT103-205)

	N = 70		
	CR[1]	**CRh*[2]**	**CR/CRh***
n (%) [95% CI]	12 (17.1) [9.2 – 28.0]	11 (15.7) [8.1 – 26.4]	23 (32.9) [22.1 – 45.1]
MRD response[3]			
n1/n2 (%)[4] [95% CI]	6/12 (50.0) [21.1 – 78.9]	4/11 (36.4) [10.9 – 69.2]	10/23 (43.5) [23.2 – 65.5]
DOR/RFS[5]			
Median (months) (range)	6.0 (0.5 – 12.1)	3.5 (0.5 – 16.4)	6.0 (0.5 – 16.4)

1 CR (complete remission) was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of circulating blasts or extra-medullary disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microliter and absolute neutrophil counts [ANC] > 1,000/microliter).

2 CRh* (complete remission with partial hematological recovery) was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of circulating blasts or extramedullary disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/microliter and ANC > 500/microliter).

3 MRD (minimal residual disease) response was defined as MRD by PCR or flow cytometry < 1 x 10^{-4} (0.01%).

4 n1: number of patients who achieved MRD response and the respective remission status; n2: number of patients who achieved the respective remission status. One CR/CRh* responder with missing MRD data was considered as a MRD-nonresponder.

5 DOR (duration of response)/RFS (relapse-free survival) was defined as time since first response of CR or CRh* to relapse or death, whichever is earlier. Relapse was defined as hematological relapse (blasts in bone marrow greater than 5% following CR) or an extramedullary relapse.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Each BLINCYTO package (NDC 55513-160-01) contains:

- One BLINCYTO 35 mcg single-dose vial containing a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder and
- One IV Solution Stabilizer 10 mL single-dose glass vial containing a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow, clear solution. **Do <u>not</u> use the IV Solution Stabilizer to reconstitute BLINCYTO.**

16.2 Storage and Handling

Store BLINCYTO and IV Solution Stabilizer vials in the original package refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) and protect from light until time of use. Do not freeze.

Store and transport the prepared IV bag containing BLINCYTO solution for infusion at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) conditions. Ship in packaging that has been validated to maintain temperature of the contents at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).
<u>Cytokine Release Syndrome (CRS)</u>

Advise patients of the risk of CRS and infusion reactions, and to contact their healthcare professional for signs and symptoms associated with CRS or infusion reactions (pyrexia, fatigue, nausea, vomiting, chills, hypotension, rash, and wheezing) *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Neurological Toxicities
Advise patients of the risk of neurological toxicities, and to contact their healthcare professional for signs and symptoms associated with this event (convulsions, speech disorders, and confusion) *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Infections
Advise patients of the risk of infections, and to contact their healthcare professional for signs or symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Inform patients of the importance of keeping the skin clean around the intravenous catheter to reduce the risk of infection.

Pancreatitis
Advise patients of the risk of pancreatitis and to contact their healthcare provider for signs or symptoms of pancreatitis, which include severe and persistent stomach pain, with or without nausea and vomiting *[see Warnings and Precautions (5.8) and Adverse Reactions (6.2)]*.

Driving and Engaging in Hazardous Occupations
Advise patients to refrain from driving and engaging in hazardous occupations or activities such as operating heavy or potentially dangerous machinery while BLINCYTO is being administered. Patients should be advised that they may experience neurological events *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Infusion Pump Errors
Inform patients they should not adjust the setting on the infusion pump. Any changes to pump function may result in dosing errors. If there is a problem with the infusion pump or the pump alarms, patients should contact their doctor or nurse immediately.

AMGEN®

BLINCYTO® (blinatumomab)

Manufactured by:
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799
U.S. License No. 1080

Patent: http://pat.amgen.com/blincyto/

© 2014-2018 Amgen Inc. All rights reserved.
v8

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

BLINCYTO 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder contains 38.5 micrograms blinatumomab.

Reconstitution with water for injections results in a final blinatumomab concentration of 12.5 micrograms/mL.

Blinatumomab is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate and solution for solution for infusion.

BLINCYTO powder (powder for concentrate): White to off-white powder.

Solution (stabiliser): Colourless-to-slightly yellow, clear solution with a pH of 7.0.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

BLINCYTO is indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the direction of and supervised by physicians experienced in the treatment of haematological malignancies.

Hospitalisation is recommended for initiation at a minimum for the first 9 days of the first cycle and the first 2 days of the second cycle.

In patients with a history or presence of clinically relevant central nervous system (CNS) pathology (see section 4.4), hospitalisation is recommended at a minimum for the first 14 days of the first cycle. In the second cycle, hospitalisation is recommended at a minimum for 2 days, and clinical judgment should be based on tolerance to BLINCYTO in the first cycle. Caution should be exercised as cases of late occurrence of first neurological events in the second cycle have been observed.

For all subsequent cycle starts and reinitiation (e.g. if treatment is interrupted for 4 or more hours), supervision by a healthcare professional or hospitalisation is recommended.

BLINCYTO infusion bags should be prepared to infuse over 24 hours, 48 hours, 72 hours, or 96 hours. See method of administration.

Posology

Patients may receive 2 cycles of treatment. A single cycle of treatment is 28 days (4 weeks) of continuous infusion. Each cycle of treatment is separated by a 14 day (2 week) treatment-free interval.

Patients who have achieved complete remission (CR/CRh*) after 2 treatment cycles may receive up to 3 additional cycles of BLINCYTO consolidation treatment, based on an individual benefits-risks assessment.

Recommended dose (for patients at least 45 kg in weight):

Cycle 1		2 week-treatment-free interval (Days 29 – 42)	Cycle 2 and subsequent cycles (Days 1 - 28)
Starting dose Days 1 - 7	Subsequent dose Days 8 - 28		
9 mcg/day via continuous infusion	28 mcg/day via continuous infusion		28 mcg/day via continuous infusion

Premedication and additional medication recommendations

Dexamethasone 20 mg intravenous should be administered 1 hour prior to initiation of each cycle of BLINCYTO therapy.

Anti-pyretic use (e.g. paracetamol) is recommended to reduce pyrexia during the first 48 hours of each treatment cycle.

Intrathecal chemotherapy prophylaxis is recommended before and during BLINCYTO therapy to prevent central nervous system ALL relapse.

Pre-phase treatment for patients with high tumour burden

For patients with ≥ 50% leukaemic blasts in bone marrow or > 15,000/microlitre peripheral blood leukaemic blast counts treat with dexamethasone (not to exceed 24 mg/day).

Dose adjustments

Consideration to discontinue BLINCYTO temporarily or permanently as appropriate should be made in the case of the following severe (grade 3) or life-threatening (grade 4) toxicities (see section 4.4): cytokine release syndrome, tumour lysis syndrome, neurological toxicity, elevated liver enzymes and any other clinically relevant toxicities.

If the interruption of treatment after an adverse event is no longer than 7 days, continue the same cycle to a total of 28 days of infusion inclusive of days before and after the interruption in that cycle. If an interruption due to an adverse event is longer than 7 days, start a new cycle. If the toxicity takes more than 14 days to resolve, discontinue BLINCYTO permanently, except if described differently in the table below.

Toxicity	Grade*	Action
Cytokine release syndrome, tumour lysis syndrome	Grade 3	Interrupt BLINCYTO until resolved, then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur.
	Grade 4	Discontinue BLINCYTO permanently.
Neurological toxicity	Convulsion	Discontinue BLINCYTO permanently if more than one convulsion occurs.
	Grade 3	Interrupt BLINCYTO until no more than grade 1 (mild) and for at least 3 days, then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur. For re-initiation, premedicate with a 24 mg dose of dexamethasone. Then reduce dexamethasone step-wise over 4 days. If the toxicity occurred at 9 mcg/day, or if the toxicity takes more than 7 days to resolve, discontinue BLINCYTO permanently.
	Grade 4	Discontinue BLINCYTO permanently.
Elevated liver enzymes	Grade 3	If clinically relevant, interrupt BLINCYTO until no more than grade 1 (mild), then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur.
	Grade 4	Consider discontinuing BLINCYTO permanently.
Other clinically relevant (as determined by treating physician) adverse reactions	Grade 3	Interrupt BLINCYTO until no more than grade 1 (mild), then restart BLINCYTO at 9 mcg/day. Escalate to 28 mcg/day after 7 days if the toxicity does not recur.
	Grade 4	Consider discontinuing BLINCYTO permanently.

*Based on the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Grade 3 is severe, and grade 4 is life-threatening.

<u>*Special populations*</u>

Elderly

No dose adjustment is necessary in elderly patients (≥ 65 years of age), see section 5.1. There is limited experience with BLINCYTO in patients ≥ 75 years of age.

Renal impairment

Based on pharmacokinetic analyses, dose adjustment is not necessary in patients with mild to moderate renal dysfunction (see section 5.2). The safety and efficacy of BLINCYTO have not been studied in patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

Based on pharmacokinetic analyses, no effect of baseline liver function on blinatumomab exposure is expected and adjustment of the initial dose is not necessary (see section 5.2). The safety and efficacy of BLINCYTO have not been studied in patients with severe hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of BLINCYTO in paediatric patients have not yet been established.

Currently available data are described in section 4.8 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Important note: Do not flush infusion lines into the patient, as it will cause an inadvertent bolus of BLINCYTO to be administered. BLINCYTO should be infused through a dedicated lumen.

For instructions on the handling and preparation of the medicinal product before administration, see section 6.6.

BLINCYTO solution for infusion is administered as a continuous intravenous infusion delivered at a constant flow rate using an infusion pump over a period of up to 96 hours.

The BLINCYTO solution for infusion must be administered using intravenous tubing that contains a sterile, non-pyrogenic, low protein-binding 0.2 micrometre in-line filter.

A therapeutic dose of 9 mcg/day or 28 mcg/day should be administered to the patient by infusing a total of 240 mL BLINCYTO solution for infusion at one of 4 constant infusion rates and associated infusion durations:

- Infusion rate of 10 mL/h for a duration of 24 hours
- Infusion rate of 5 mL/h for a duration of 48 hours
- Infusion rate of 3.3 mL/h for a duration of 72 hours
- Infusion rate of 2.5 mL/h for a duration of 96 hours

The choice of the infusion duration should be made by the treating physician considering the frequency of the infusion bag changes. The target therapeutic dose of BLINCYTO delivered does not change.

Change of infusion bag

The infusion bag must be changed at least every 96 hours by a health care professional for sterility reasons.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Neurologic events

Neurologic events including events with a fatal outcome have been observed. Grade 3 (CTCAE version 4.0) or higher (severe or life-threatening) neurologic events following initiation of blinatumomab administration included encephalopathy, seizures, speech disorders, disturbances in consciousness, confusion and disorientation, and coordination and balance disorders. Among patients that experienced a neurologic event, the median time to the first event was within the first two weeks of treatment and the majority of events resolved after treatment interruption and infrequently led to BLINCYTO treatment discontinuation.

Elderly patients may be more susceptible to serious neurologic events such as cognitive disorder, encephalopathy, and confusion.

Patients with a medical history of neurologic signs and symptoms (such as dizziness, hypoaesthesia, hyporeflexia, tremor, dysaesthesia, paraesthesia, memory impairment) demonstrated a higher rate of

neurologic events (such as tremor, dizziness, confusional state, encephalopathy and ataxia). Among these patients, the median time to the first neurologic event was within the first cycle of treatment.

There is limited experience in patients with a history or presence of clinically relevant central nervous system (CNS) pathology (e.g. epilepsy, seizure, paresis, aphasia, stroke, severe brain injuries, dementia, Parkinson's disease, cerebellar disease, organic brain syndrome, psychosis) as they were excluded from clinical trials. There is a possibility of a higher risk of neurologic events in this population. The potential benefits of treatment should be carefully weighed against the risk of neurologic events and heightened caution should be exercised when administering BLINCYTO to these patients.

There is limited experience with blinatumomab in patients with documented active ALL in the CNS or cerebrospinal fluid (CSF). However patients have been treated with blinatumomab in clinical studies after clearance of CSF blasts with CNS directed therapy (such as intrathecal chemotherapy). Therefore once the CSF is cleared, treatment with BLINCYTO may be initiated.

It is recommended that a neurological examination be performed in patients prior to starting BLINCYTO therapy and that patients be clinically monitored for signs and symptoms of neurologic events (e.g. writing test). Management of these signs and symptoms to resolution may require either temporary interruption or permanent discontinuation of BLINCYTO (see section 4.2). In the event of a seizure, secondary prophylaxis with appropriate anticonvulsant medicinal products (e.g. levetiracetam) is recommended.

Infections

In patients receiving blinatumomab, serious infections, including sepsis, pneumonia, bacteraemia, opportunistic infections and catheter site infections have been observed, some of which were life-threatening or fatal. Patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status at baseline of 2 experienced a higher incidence of serious infections compared to patients with ECOG performance status of < 2. There is limited experience with BLINCYTO in patients with an active uncontrolled infection.

Patients receiving BLINCYTO should be clinically monitored for signs and symptoms of infection and treated appropriately. Management of infections may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO (see section 4.2).

Cytokine release syndrome and infusion reactions

Cytokine release syndrome (CRS) which may be life-threatening or fatal (grade ≥ 4) has been reported in patients receiving BLINCYTO (see section 4.8).

Serious adverse events that may be signs and symptoms of CRS included pyrexia, asthenia, headache, hypotension, total bilirubin increased, and nausea; uncommonly, these events led to BLINCYTO discontinuation. The median time to onset of a CRS event was 2 days. Patients should be closely monitored for signs or symptoms of these events.

Disseminated intravascular coagulation (DIC) and capillary leak syndrome (CLS, e.g. hypotension, hypoalbuminaemia, oedema and haemoconcentration) have been commonly associated with CRS (see section 4.8). Patients experiencing capillary leak syndrome should be managed promptly.

Haemophagocytic histiocytosis/macrophage activation syndrome (MAS) has been uncommonly reported in the setting of CRS.

Infusion reactions may be clinically indistinguishable from manifestations of CRS (see section 4.8). The infusion reactions were generally rapid, occurring within 48 hours after initiating infusion. However some patients reported delayed onset of infusion reactions or in later cycles. Patients should be observed closely for infusion reactions, especially during the initiation of the first and second

treatment cycles and treated appropriately. Anti-pyretic use (e.g. paracetamol) is recommended to help reduce pyrexia during the first 48 hours of each cycle. To mitigate the risk of CRS, it is important to initiate BLINCYTO (cycle 1, days 1-7) at the recommended starting dose in section 4.2.

Management of these events may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO (see section 4.2).

Tumour lysis syndrome

Tumour lysis syndrome (TLS), which may be life-threatening or fatal (grade ≥ 4) has been observed in patients receiving BLINCYTO.

Appropriate prophylactic measures including aggressive hydration and anti-hyperuricaemic therapy (such as allopurinol or rasburicase) should be used for the prevention and treatment of TLS during BLINCYTO treatment, especially in patients with higher leukocytosis or a high tumour burden. Patients should be closely monitored for signs or symptoms of TLS, including renal function and fluid balance in the first 48 hours after the first infusion. In clinical studies, patients with moderate renal impairment showed an increased incidence of TLS compared with patients with mild renal impairment or normal renal function. Management of these events may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO (see section 4.2).

Neutropenia and febrile neutropenia

Neutropenia and febrile neutropenia, including life-threatening cases, have been observed in patients receiving BLINCYTO. Laboratory parameters (including, but not limited to white blood cell count and absolute neutrophil count) should be monitored routinely during BLINCYTO infusion, especially during the first 9 days of the first cycle, and treated appropriately.

Elevated liver enzymes

Treatment with BLINCYTO was associated with transient elevations in liver enzymes. The majority of the events were observed within the first week of treatment initiation and did not require interruption or discontinuation of BLINCYTO (see section 4.8).

Monitoring of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), and total blood bilirubin prior to the start of and during BLINCYTO treatment especially during the first 48 hours of the first 2 cycles should be performed. Management of these events may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO (see section 4.2).

Pancreatitis

Pancreatitis, life-threatening or fatal, has been reported in patients receiving BLINCYTO in clinical trials and the post-marketing setting. High-dose steroid therapy may have contributed, in some cases, to the pancreatitis.

Patients should be closely monitored for signs and symptoms of pancreatitis. Patient evaluation may include physical examination, laboratory evaluation for serum amylase and serum lipase, and abdominal imaging, such as ultrasound and other appropriate diagnostic measures. Management of pancreatitis may require either temporary interruption or discontinuation of BLINCYTO (see section 4.2).

Leukoencephalopathy including progressive multifocal leukoencephalopathy

Cranial magnetic resonance imaging (MRI) changes showing leukoencephalopathy have been observed in patients receiving BLINCYTO, especially in patients with prior treatment with cranial irradiation and anti-leukaemic chemotherapy (including systemic high dose methotrexate or intrathecal cytarabine). The clinical significance of these imaging changes is unknown.

Due to the potential for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), patients should be monitored for signs and symptoms. In case of suspicious events consider consultation with a neurologist, brain MRI and examination of cerebral spinal fluid (CSF), see section 4.8.

Immunisations

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following BLINCYTO therapy has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 2 weeks prior to the start of BLINCYTO treatment, during treatment, and until recovery of B lymphocytes to normal ranges following last treatment cycle.

Due to the potential depletion of B-cells in newborns following exposure to blinatumomab during pregnancy, newborns should be monitored for B-cell depletion and vaccinations with live virus vaccines should be postponed until the infant's B-cell count has recovered (see section 4.6).

Contraception

Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for at least 48 hours, after treatment with BLINCYTO (see section 4.6).

Medication errors

Medication errors have been observed with BLINCYTO treatment. It is very important that the instructions for preparation (including reconstitution and dilution) and administration are strictly followed to minimise medication errors (including underdose and overdose) (see section 4.2).

Excipients with known effect

This medicinal product provides less than 1 mmol (23 mg) sodium over a 24 hour infusion i.e. "essentially sodium free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug interaction studies have been performed. Results from an *in vitro* test in human hepatocytes suggest that blinatumomab did not affect CYP450 enzyme activities.

Initiation of BLINCYTO treatment causes transient release of cytokines during the first days of treatment that may suppress CYP450 enzymes. Patients who are receiving medicinal products that are CYP450 and transporter substrates with a narrow therapeutic index should be monitored for adverse effects (e.g. warfarin) or drug concentrations (e.g. cyclosporine) during this time. The dose of the concomitant medicinal product should be adjusted as needed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Reproductive toxicity studies have not been conducted with blinatumomab. In an embryo-foetal developmental toxicity study conducted in mice, the murine surrogate molecule crossed the placenta and did not induce embryotoxicity, or teratogenicity (see section 5.3). The expected depletions of B and T-cells were observed in the pregnant mice but haematological effects were not assessed in foetuses.

There are no data from the use of blinatumomab in pregnant women.

Blinatumomab should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for at least 48 hours after treatment with blinatumomab (see section 4.4).

In case of exposure during pregnancy, depletion of B-cells may be expected in newborns due to the pharmacological properties of the product. Consequently, newborns should be monitored for B-cell depletion and vaccinations with live virus vaccines should be postponed until the infant's B-cell count has recovered (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether blinatumomab or metabolites are excreted in human milk. Based on its pharmacological properties, a risk to the suckling child cannot be excluded. Consequently, as a precautionary measure, breast-feeding is contra-indicated during and for at least 48 hours after treatment with blinatumomab.

Fertility

No studies have been conducted to evaluate the effects of blinatumomab on fertility. No adverse effects on male or female mouse reproductive organs in 13 week toxicity studies with the murine surrogate molecule (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Blinatumomab has major influence on the ability to drive and use machines. Confusion and disorientation, coordination and balance disorders, risk of seizures and disturbances in consciousness can occur (see section 4.4). Due to the potential for neurologic events, patients receiving blinatumomab should refrain from driving, engaging in hazardous occupations or activities such as driving or operating heavy or potentially dangerous machinery while blinatumomab is being administered. Patients must be advised that they may experience neurologic events.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section were identified in the randomised phase III clinical study (N = 267) and in the single-arm phase II study (N = 189) in adults with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor ALL.

The most serious adverse reactions that may occur during blinatumomab treatment include: infections (29.6%), neutropenia/febrile neutropenia (11.6%), neurologic events (11.6%), cytokine release syndrome (2.4%), and tumour lysis syndrome (0.9%).

The most common adverse reactions were: infections (63.6%), pyrexia (60.1%), infusion-related reactions (32.0%), headache (31.1%), febrile neutropenia (25.7%), anaemia (24.8%), oedema (24.1%), neutropenia (22.1%), thrombocytopenia (20.4%), increased liver enzymes (16.7%), cough (16.2%) and rash (16.0%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are presented below by system organ class and frequency category. Frequency categories were determined from the crude incidence rate reported for each adverse reaction in the randomised phase III clinical study (N = 267) and in the single-arm phase II study (N = 189) in adults with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor ALL. Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA system organ class	**Very common (≥ 1/10)**	**Common (≥ 1/100 to < 1/10)**	**Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)**
Infections and infestations	Bacterial infections[a, b] Fungal infections[a, b] Viral infections[a, b] Infections – pathogen unspecified	Sepsis Pneumonia	
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia Anaemia[1] Neutropenia[11] Thrombocytopenia[16] Leukopenia[9]	Leukocytosis[8] Lymphopenia[10] Lymphadenopathy	Histiocytosis haematophagic
Immune system disorders	Cytokine release syndrome[a]	Hypersensitivity	Cytokine storm
Metabolism and nutrition disorders		Tumour lysis syndrome	
Psychiatric disorders	Insomnia	Confusional state[a] Disorientation	
Nervous system disorders	Headache Tremor[a]	Encephalopathy[a] Aphasia Paraesthesia Seizure Cognitive disorder Memory impairment Somnolence Hypoaesthesia Dizziness Ataxia	Speech disorder Cranial nerve disorder [b]
Cardiac disorders	Tachycardia[15]		
Vascular disorders	Hypotension[7]	Hypertension[6] Flushing	Capillary leak syndrome
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Dyspnoea Respiratory failure Wheezing Productive cough	Acute respiratory failure Dyspnoea exertional
Gastrointestinal disorders			Pancreatitis[a]
Hepatobiliary disorders		Hyperbilirubinaemia[5]	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[14]		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain Pain in extremity Bone pain		

MedDRA system organ class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia[13] Oedema[12] Chills	Chest pain[2] Pain	
Investigations	Hepatic enzyme increased[a, 4] Decreased immunoglobulins[3]	Blood alkaline phosphatase increased Weight increased	
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reactions[17]		

[a] Additional information is provided in "Description of selected adverse reactions".
[b] MedDRA high level group terms (MedDRA version 18.1).

Event terms that represent the same medical concept or condition were grouped together and reported as a single adverse reaction in the table above. The terms contributing to the relevant adverse reaction are indicated below:
[1] Anaemia includes anaemia and haemoglobin decreased.
[2] Chest pain includes chest discomfort, chest pain, musculoskeletal chest pain and non-cardiac chest pain.
[3] Decreased immunoglobulins includes blood immunoglobulin G decreased, globulins decreased, hypogammaglobulinaemia, hypoglobulinaemia and immunoglobulins decreased.
[4] Hepatic enzyme increased includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased and transaminases increased.
[5] Hyperbilirubinaemia includes blood bilirubin increased and hyperbilirubinaemia.
[6] Hypertension includes blood pressure increased and hypertension.
[7] Hypotension includes blood pressure decreased and hypotension.
[8] Leukocytosis includes leukocytosis and white blood cell count increased.
[9] Leukopenia includes leukopenia and white blood cell count decreased.
[10] Lymphopenia includes lymphocyte count decreased and lymphopenia.
[11] Neutropenia includes neutropenia and neutrophil count decreased.
[12] Oedema includes face oedema, generalised oedema, oedema and oedema peripheral.
[13] Pyrexia includes body temperature increased and pyrexia.
[14] Rash includes erythema, rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular and rash pruritic.
[15] Tachycardia includes sinus tachycardia, supraventricular tachycardia and tachycardia.
[16] Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia.
[17] Infusion-related reactions is a composite term that includes the term infusion-related reaction and the following events occurring with the first 48 hours of infusion and event lasted <=2 days: pyrexia, cytokine release syndrome, hypotension, myalgia, acute kidney injury, hypertension, and rash erythematous.

Description of selected adverse reactions

Neurologic events

In BLINCYTO-treated patients in the randomised phase III clinical study (N = 267) and the single arm phase II clinical study (N = 189), 66.0% of patients experienced one or more neurologic adverse reactions (including psychiatric disorders), primarily involving the central nervous system. Serious and grade ≥ 3 neurologic adverse reactions were observed in 11.6% and 12.1% of patients respectively, of which the most common serious adverse reactions were encephalopathy, tremor, aphasia, and confusional state. The majority of neurologic events (80.5 %) were clinically reversible and resolved following interruption of BLINCYTO. The median time to the first event was within the first two weeks of treatment. One case of fatal encephalopathy has been reported in an earlier phase II clinical single-arm study. For clinical management of neurologic events, see section 4.4.

Infections

Life-threatening or fatal (grade ≥ 4) viral, bacterial and fungal infections have been reported in patients treated with BLINCYTO. In addition, reactivations of virus infection (e.g. Polyoma (BK)) have been observed in the phase II clinical study. Patients with ECOG performance status at baseline of 2 experienced a higher incidence of serious infections compared to patients with ECOG performance status of < 2. For clinical management of infections, see section 4.4.

Cytokine release syndrome (CRS)

In BLINCYTO-treated patients in the randomised phase III clinical study (N = 267) and the single arm phase II clinical study (N = 189), serious CRS reactions were reported in 2.4% of patients with a median time to onset of 2 days. Capillary leak syndrome was observed in 1 patient in the phase II clinical study. For clinical management of CRS, see section 4.4.

Elevated liver enzymes

In BLINCYTO-treated patients in the randomised phase III clinical study (N = 267) and the single arm phase II clinical study (N = 189), 22.4% of patients reported elevated liver enzymes and associated signs/symptoms. Serious and grade ≥ 3 adverse reactions (such as ALT increased, AST increased, and blood bilirubin increased) were observed in 1.5% and 13.6% of patients respectively. The median time to onset to the first event was 4 days from the start of BLINCYTO treatment initiation. The duration of hepatic adverse reactions has generally been brief and with rapid resolution, often when continuing uninterrupted treatment with BLINCYTO. For clinical management of elevated liver enzymes, see section 4.4.

Pancreatitis

Pancreatitis, life-threatening or fatal, has been reported in patients receiving BLINCYTO in the clinical trials and the post-marketing settings. The median time to onset was 7.5 days. For clinical management of pancreatitis, see section 4.4.

Leukoencephalopathy including progressive multifocal leukoencephalopathy

Leukoencephalopathy has been reported. Patients with brain MRI/CT findings consistent with leukoencephalopathy experienced concurrent serious adverse events including confusional state, tremor, cognitive disorder, encephalopathy, and convulsion. Although there is a potential for the development of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), no confirmed case of PML has been reported in the phase III clinical study.

Paediatric population

There is limited experience in paediatric patients. BLINCYTO has been evaluated in paediatric patients with relapsed or refractory B-precursor ALL in a phase I/II dose escalation/evaluation study. At a dose higher than the recommended dose for adult patients, a case of fatal cardiac failure occurred in the setting of life-threatening cytokine release syndrome (CRS) and tumour lysis syndrome (TLS), see section 4.4.

Other special populations

There is limited experience with BLINCYTO in patients ≥ 75 years of age. Generally, safety was similar between elderly patients (≥ 65 years of age) and patients less than 65 years of age treated with BLINCYTO. However, elderly patients may be more susceptible to serious neurologic events such as cognitive disorder, encephalopathy and confusion.

The safety of BLINCYTO has not been studied in patients with severe renal impairment.

Immunogenicity

In clinical studies of adult ALL patients treated with BLINCYTO, less than 3% tested positive for anti-blinatumomab antibodies. Six of those patients had anti-blinatumomab antibodies with in vitro neutralising activity.

If formation of anti-blinatumomab antibodies with a clinically significant effect is suspected, contact the Marketing Authorisation Holder to discuss antibody testing. Contact details are provided in section 6 of the package leaflet.

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

Overdoses have been observed including one patient who received 133-fold the recommended therapeutic dose of BLINCYTO delivered over a short duration. Overdoses resulted in adverse reactions which were consistent with the reactions observed at the recommended therapeutic dose and included fever, tremors, and headache. In the event of overdose, the infusion should be temporarily interrupted and patients should be monitored. Reinitiation of BLINCYTO at the correct therapeutic dose should be considered when all toxicities have resolved and no earlier than 12 hours after interruption of the infusion (see section 4.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, other Antineoplastic agents, ATC code: L01XC19.

Mechanism of action

Blinatumomab is a bispecific T-cell engager antibody construct that binds specifically to CD19 expressed on the surface of cells of B-lineage origin and CD3 expressed on the surface of T-cells. It activates endogenous T-cells by connecting CD3 in the T-cell receptor (TCR) complex with CD19 on benign and malignant B-cells. The anti-tumour activity of blinatumomab immunotherapy is not dependent on T-cells bearing a specific TCR or on peptide antigens presented by cancer cells, but is polyclonal in nature and independent of human leukocyte antigen (HLA) molecules on target cells. Blinatumomab mediates the formation of a cytolytic synapse between the T-cell and the tumour cell, releasing proteolytic enzymes to kill both proliferating and resting target cells. Blinatumomab is associated with transient upregulation of cell adhesion molecules, production of cytolytic proteins, release of inflammatory cytokines, and proliferation of T-cells, and results in elimination of CD19+ cells.

Pharmacodynamic effects

Consistent immune-pharmacodynamic responses were observed in patients studied. During the continuous intravenous infusion over 4 weeks, the pharmacodynamic response was characterised by T-cell activation and initial redistribution, rapid peripheral B-cell depletion, and transient cytokine elevation.

Peripheral T-cell redistribution (i.e. T-cell adhesion to blood vessel endothelium and/or transmigration into tissue) occurred after start of blinatumomab infusion or dose escalation. T-cell counts initially

declined within 1 to 2 days and then returned to baseline levels within 7 to 14 days in the majority of patients. Increase of T-cell counts above baseline (T-cell expansion) was observed in few patients.

Peripheral B-cell counts decreased rapidly to an undetectable level during treatment at doses ≥ 5 mcg/m^2/day or ≥ 9 mcg/day in the majority of patients. No recovery of peripheral B-cell counts was observed during the 2-week treatment-free period between treatment cycles. Incomplete depletion of B-cells occurred at doses of 0.5 mcg/m^2/day and 1.5 mcg/m^2/day and in a few non-responders at higher doses.

Cytokines including IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α and IFN-γ were measured and, IL-6, IL-10 and IFN-γ were most elevated. Transient elevation of cytokines was observed in the first two days following start of blinatumomab infusion. The elevated cytokine levels returned to baseline within 24 to 48 hours during the infusion. In subsequent treatment cycles, cytokine elevation occurred in fewer patients with lesser intensity compared to the initial 48 hours of the first treatment cycle.

Clinical efficacy and safety

A total of 456 patients aged ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-precursor ALL were exposed to BLINCYTO during the phase II and phase III clinical studies described below.

The safety and efficacy of BLINCYTO compared to standard of care (SOC) chemotherapy were evaluated in a randomised, open-label, multicentre, phase III study. Eligible patients were ≥ 18 years of age and ECOG status ≤ 2 with relapsed or refractory B-cell precursor ALL (had > 5% blasts in the bone marrow and either relapse at any time after allogeneic HSCT, untreated first relapse with first remission duration < 12 months, or refractory to last therapy).

Patients were randomised 2:1 to receive BLINCYTO or 1 of 4 prespecified, investigator-selected, SOC backbone chemotherapy regimens. Randomisation was stratified by age (< 35 years versus ≥ 35 years of age), prior salvage therapy (yes versus no), and prior allogeneic HSCT (yes versus no) as assessed at the time of consent. The demographics and baseline characteristics were well-balanced between the two arms (see table 1).

Table 1. Demographics and baseline characteristics in phase III study

Characteristic	BLINCYTO (N = 271)	SOC chemotherapy (N = 134)
Age		
Median, years (min, max)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Mean, years (SD)	40.8 (17.1)	41.1 (17.3)
≥ 65 Years, n (%)	33 (12.2)	15 (11.2)
Prior salvage therapy	164 (60.5)	80 (59.7)
0	114 (42.1)	65 (48.5)
1	91 (33.6)	43 (32.1)
≥ 2	66 (24.3)	26 (19.4)
Prior alloHSCT	94 (34.7)	46 (34.3)
ECOG status - n (%)		
0	96 (35.4)	52 (38.8)
1	134 (49.4)	61 (45.5)
2	41 (15.1)	20 (14.9)
Refractory status- n (%)		
Primary refractory	46 (17.0)	27 (20.1)
Refractory to salvage therapy	87 (32.1)	34 (25.4)
Maximum of central/local bone marrow blasts - n (%)		
≥ 50%	201 (74.2)	104 (77.6)

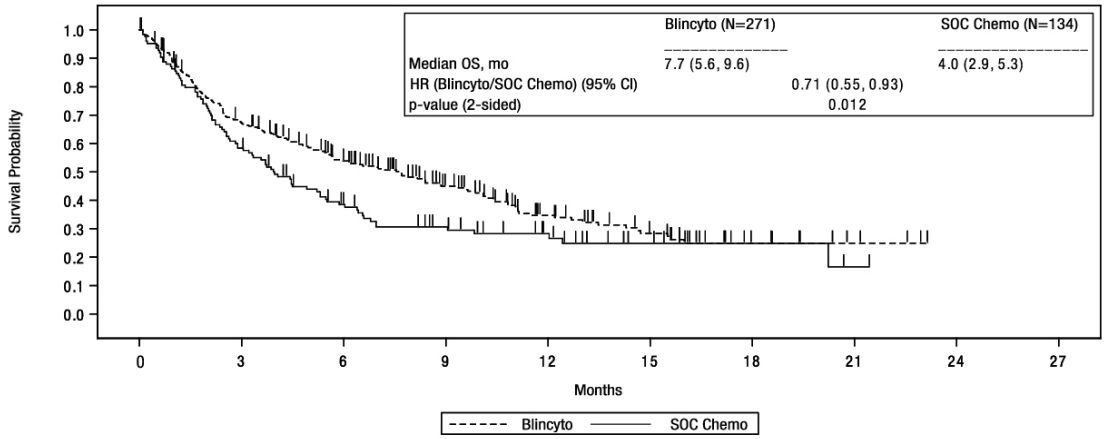
AlloHSCT = allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
SOC = standard of care

BLINCYTO was administered as a continuous intravenous infusion. In the first cycle, the initial dose was 9 mcg/day for week 1, then 28 mcg/day for the remaining 3 weeks. The target dose of 28 mcg/day was administered in cycle 2 and subsequent cycles starting on day 1 of each cycle. Dose adjustment was possible in case of adverse events. Of the 267 patients who received BLINCYTO, the mean number of completed treatment cycles was 2.0; of the 109 patients who received SOC chemotherapy, the mean number of treatment cycles was 1.3.

The primary endpoint was overall survival (OS). The median OS was 4.0 months (95% CI: 2.9, 5.3) in the SOC chemotherapy arm compared with 7.7 months (95% CI: 5.6, 9.6) in the BLINCYTO arm. The hazard ratio (95% CI) was 0.71 (0.55, 0.93) between treatment arms favouring BLINCYTO, indicated a 29% reduction in hazard rate in the BLINCYTO arm (p-value = 0.012 (stratified log-rank test)), see figure 1. Consistency in OS results was shown in subgroups by stratification factors.

Consistent results were observed after censoring at the time of HSCT; median OS, censored at the time of HSCT, was 6.9 months (95% CI: 5.3, 8.8) in the BLINCYTO group and 3.9 months (95% CI: 2.8, 4.9) in the SOC group (HR, 0.66; 95% CI: 0.50, 0.88; p value = 0.004). The mortality rate following alloHSCT among all responders who did not receive anti-leukemic therapy was 10/38 (26.3%; 95% CI: 13.4, 43.1) in the BLINCYTO group and 3/12 (25%; 95% CI: 5.5, 57.2) in the SOC group; such mortality rate at 100 days post alloHSCT was 4/38 (12.4%; 95% CI: 4.8%, 29.9%) in the BLINCYTO group and 0/12 (0%; 95% CI: not estimable) in the SOC group. Efficacy results from other key endpoints in the study are summarised in table 2.

Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival



Number of Subjects at Risk

Blincyto	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
SOC Chemo	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

A censored subject is indicated by a Vertical Bar I.

GRH0358 v1

Table 2. Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL

	BLINCYTO (N = 271)	**SOC chemotherapy** (N = 134)
Complete remission (CR)		
CR[a]/CRh*[b]/CRi[c], n (%) [95% CI]	119 (43.9) (37.9, 50.0)	33 (24.6) (17.6, 32.8)
Treatment difference [95% CI]	19.3 (9.9, 28.7)	
p-value	< 0.001	
CR, n (%) [95% CI]	91 (33.6) (28.0, 39.5)	21 (15.7) (10.0, 23.0)
Treatment difference [95% CI]	17.9 (9.6 – 26.2)	
p-value	< 0.001	
Event-free survival[d]		
6-month estimate % [95% CI]	30.7 (25.0, 36.5)	12.5 (7.2, 19.2)
18-months estimate % [95% CI]	9.5 (5.1, 15.6)	7.9 (3.7, 14.2)
HR [95% CI]	0.55 (0.43, 0.71)	
Duration of haematological response- Median time to event [95% CI]		
CR	8.3 (5.7, 10.7)	7.8 (2.2, 19.0)
CR/CRh*/CRi	7.3 (5.8, 9.9)	4.6 (1.8, 19.0)
MRD[e] response for CR/CRh*/CRi		
MRD evaluable patients (%) [95% CI][f]	74/97 (76.3) (66.6, 84.3)	16/33 (48.5) (30.8, 66.5)
Duration of MRD response- Median time to event [95% CI]	4.5 months (3.6, 9.0)	3.8 months (1.9, 19.0)
Postbaseline alloHSCT - n (%)		
Overall subjects	65(24)	32 (23.9)
Hematological responders (CR/CRh*/CRi)	50 (42.0)	18 (54.5)
Time to alloHSCT among all transplanted patients Median time to event (Interquartile range)	3.7 months (3.0, 5.3) (N = 65)	3.1 months (2.6, 4.3) (N = 32)
Time to alloHSCT among CR/CRh*/CRi responders Median time to event [95% CI] (KM estimate)	11.3 months (5.2, NE) (N = 119)	3.6 months (2.3, 7.2) (N = 33)
100 day mortality after alloHSCT		
n/N (%), [95% CI]	4/38, 12.4% (4.8, 29.9)	0/12, 0.0% (0.0, NE)

a. CR was defined as ≤ 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microlitre and absolute neutrophil counts [ANC] > 1,000/microlitre).

b. CRh* (complete remission with partial haematologic recovery) was defined as ≤ 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/microlitre and ANC > 500/microlitre).

c. CRi (complete remission with incomplete haematologic recovery) was defined as ≤ 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microlitre or ANC > 1,000/microlitre).

d. EFS time was calculated from the time of randomisation until the date of disease assessment indicating a relapse after achieving a CR/CRh*/CRi or death, whichever is earlier. Subjects who fail to achieve a CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment initiation are considered treatment failures and assigned an EFS duration of 1 day.

e. MRD (minimum residual disease) response was defined as MRD by PCR or flow cytometry < 1×10^{-4}.

f. Patients who achieved CR/CRh*/CRi and had an evaluable post baseline MRD assessment.

Health related quality of life

In this open-label study, Health related quality of life (HRQoL) reported by patients were measured using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30). In a post-hoc sensitivity analysis, compared to SOC, BLINCYTO consistently delayed the time to clinically meaningful deterioration of HRQoL (≥ 10 point worsening from baseline) for global health status [median BLINCYTO versus SOC: 8.1 months versus 1.0 month; HR = 0.60 (95% CI = 0.42, 0.85)], functional scales, symptom scales and individual items. Because the health related quality of life results are based on a post-hoc sensitivity analysis, the results should be interpreted with caution.

BLINCYTO was also evaluated in an open-label, multicentre, single-arm phase II study of 189 patients. Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor ALL (relapsed with first remission duration of ≤ 12 months in first salvage, or relapsed or refractory after first salvage therapy, or relapsed within 12 months of allogeneic HSCT, and had ≥ 10% blasts in bone marrow).

Premedication, BLINCYTO dose per treatment cycle and route of administration were identical to those in the phase III study. Patients were premedicated with a mandatory cerebrospinal fluid prophylaxis consisting of an intrathecal regimen according to institutional or national guidelines within 1 week prior to start of BLINCYTO treatment. BLINCYTO was administered as a continuous intravenous infusion. In the first cycle, the initial dose was 9 mcg/day for week 1, then 28 mcg/day for the remaining 3 weeks. The target dose of 28 mcg/day was administered in cycle 2 and subsequent cycles starting on day 1 of each cycle. Dose adjustment was possible in the case of adverse events. The treated population included 189 patients who received at least 1 infusion of BLINCYTO; the mean number of cycles per patient was 1.6. Patients who responded to BLINCYTO but later relapsed had the option to be retreated with BLINCYTO. Among treated patients, the median age was 39 years (range: 18 to 79 years, including 25 patients ≥ 65 years of age), 64 of 189 (33.9%) had undergone HSCT prior to receiving BLINCYTO and 32 of 189 (16.9%) had received more than 2 prior salvage therapies.

The primary endpoint was the complete remission/complete remission with partial haematological recovery (CR/CRh*) rate within 2 cycles of treatment with BLINCYTO. Eighty-one of 189 (42.9%) patients achieved CR/CRh* within the first 2 treatment cycles with the majority of responses (64 of 81) occurring within 1 cycle of treatment. In the elderly population (≥ 65 years of age) 11 of 25 patients (44.0%) achieved CR/CRh* within the first 2 treatment cycles (see section 4.8 for safety in elderly). Four patients achieved CR during consolidation cycles, resulting in a cumulative CR rate of 35.4% (67/189; 95% CI: 28.6% - 42.7%). Thirty-two of 189 (17%) patients underwent allogeneic HSCT in CR/CRh* induced with BLINCYTO (see table 3).

Table 3. Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL)

	n (%) **n = 189**	**95% CI**
Complete remission (CR)[1]/Complete remission with partial haematological recovery (CRh*)[2]	81 (42.9%)	[35.7% – 50.2%]
CR	63 (33.3%)	[26.7% – 40.5%]
CRh*	18 (9.5%)	[5.7% – 14.6%]
Blast free hypoplastic or aplastic bone marrow[3]	17 (9%)	[5.3% – 14.0%]
Partial remission[4]	5 (2.6%)	[0.9% – 6.1%]
Relapse[5]-free survival (RFS) for CR/CRh*	5.9 months	[4.8 to 8.3 months]
Overall survival	6.1 months	[4.2 to 7.5 months]

1. CR was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts (platelets > 100,000/microlitre and absolute neutrophil counts [ANC] > 1,000/microlitre).
2. CRh* was defined as ≤ 5% of blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts (platelets > 50,000/microlitre and ANC > 500/microlitre).
3. Blast free hypoplastic or aplastic bone marrow was defined as bone marrow blasts ≤ 5%, no evidence of disease, insufficient recovery of peripheral blood counts: platelets ≤ 50,000/microlitre and/or ANC ≤ 500/microlitre.
4. Partial remission was defined as bone marrow blasts 6% to 25% with at least a 50% reduction from baseline.
5. Relapse was defined as haematological relapse (blasts in bone marrow greater than 5% following CR) or an extramedullary relapse.

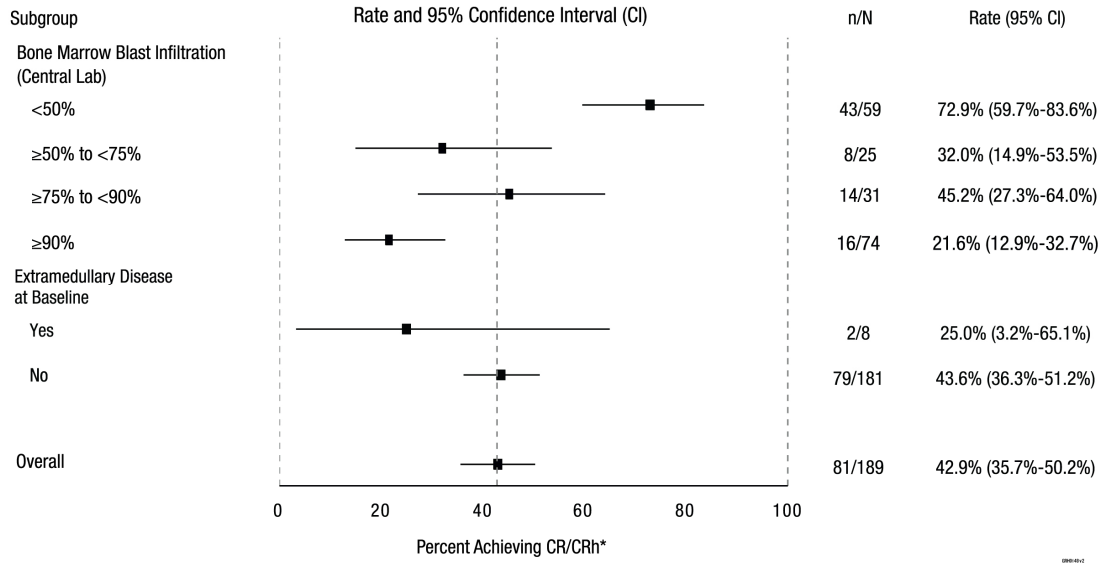
In a prespecified exploratory analysis, 60 of 73 MRD evaluable patients with CR/CRh* (82.2%) also had a MRD response (defined as MRD by PCR < 1 x 10^{-4}).

Patients with prior allogeneic HSCT had similar response rates to those without prior HSCT, older patients had similar response rates to younger patients, and no substantial difference was observed in remission rates based on the number of lines of prior salvage treatment.

In patients with non-CNS/non-testes extramedullary disease (defined as at least 1 lesion ≥ 1.5 cm) at screening (N = 8/189) clinical response rates (25% [95% CI: 3.2-65.1] were lower compared with patients with no evidence of extramedullary disease (N = 181, 43.6% [95% CI: 36.3 - 51.2]) (see figure 2).

Patients with the highest tumour burden as measured by the percentage of bone marrow blast cells at baseline (≥ 90%) still had a clinically meaningful response with a CR/CRh* rate of 21.6% (CI 12.9 – 32.7) (see figure 2). Patients with low tumour burden (< 50%) responded best to BLINCYTO treatment with CR/CRh* rate of 72.9% (CI 59.7 – 83.6).

Figure 2. Forest plot of CR/CRh* rate during the first two cycles for study MT103-211 (primary analysis set)



n = number of patients who achieved CR or CRh* in the first two cycles of treatment in the specified subgroup.
N = total number of patients in the specified subgroup.

There is limited data in patients with late first relapse of B-precursor ALL defined as a relapse occurring more than 12 months after first remission or more than 12 months after HSCT in the first remission. In clinical studies, 88.9% (8/9) of patients with late first relapse as defined in the individual studies achieved CR/CRh* within the first 2 treatment cycles with 62.5% (6/9) achieving MRD response and 37.5 % (3/9) undergoing allogeneic HSCT after treatment with BLINCYTO. The median overall survival (OS) was 17.7 months (CI 3.1 – not estimable).

Paediatric population

There is limited experience in paediatric patients, see section 4.8.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with BLINCYTO in children from 1 month to less than 18 years of age with acute lymphoblastic leukaemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of blinatumomab appear linear over a dose range from 5 to 90 mcg/m^2/day (approximately equivalent to 9-162 mcg/day) in adult patients. Following continuous intravenous infusion, the steady state serum concentration (Css) was achieved within a day and remained stable over time. The increase in mean Css values was approximately proportional to the dose in the range tested. At the clinical doses of 9 mcg/day and 28 mcg/day for the treatment of relapsed/refractory ALL, the mean (SD) Css was 230 (359) pg/mL and 612 (532) pg/mL, respectively.

Distribution

The estimated mean (SD) volume of distribution based on terminal phase (Vz) was 4.52 (2.89) L with the continuous intravenous infusion of blinatumomab.

Biotransformation

The metabolic pathway of blinatumomab has not been characterised. Like other protein therapeutics, blinatumomab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways.

Elimination

The estimated mean (SD) systemic clearance with continuous intravenous infusion in patients receiving blinatumomab in clinical studies was 2.92 (2.83) L/hour. The mean (SD) half-life was 2.11 (1.42) hours. Negligible amounts of blinatumomab were excreted in the urine at the tested clinical doses.

Body weight, body surface area, gender and age

A population pharmacokinetic analysis was performed to evaluate the effects of demographic characteristics on blinatumomab pharmacokinetics. Results suggest that age (18 to 80 years), gender, body weight (44 to 134 kg), and body surface area (1.39 to 2.57) do not influence the pharmacokinetics of blinatumomab. There is very limited experience with blinatumomab in adults weighing less than 45 kg.

Renal impairment

No formal pharmacokinetic studies of blinatumomab have been conducted in patients with renal impairment.

Pharmacokinetic analyses showed an approximately 2-fold difference in mean blinatumomab clearance values between patients with moderate renal dysfunction and normal renal function. However high inter-patient variability was discerned (CV% up to 95.6%), and clearance values in renal impaired patients were essentially within the range observed in patients with normal renal function, no clinically meaningful impact of renal function on clinical outcomes is expected.

Hepatic impairment

No formal pharmacokinetic studies of blinatumomab have been conducted in patients with hepatic impairment. Baseline ALT and AST levels were used to assess the effect of hepatic impairment on the clearance of blinatumomab. Population pharmacokinetic analysis suggested that there was no association between ALT or AST levels and the clearance of blinatumomab.

Paediatric population

There is limited experience in paediatric patients.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies conducted with blinatumomab and the murine surrogate revealed the expected pharmacologic effects (including release of cytokines, decreases in leukocyte counts, depletion of B-cells, decreases in T-cells, decreased cellularity in lymphoid tissues). These changes reversed after cessation of treatment.

Reproductive toxicity studies have not been conducted with blinatumomab. In an embryo-foetal developmental toxicity study performed in mice, the murine surrogate crossed the placenta to a limited extent (foetal-to-maternal serum concentration ratio < 1%) and did not induce embryo-foetal toxicity or teratogenicity. The expected depletions of B- and T-cells were observed in the pregnant mice but haematological effects were not assessed in foetuses. No studies have been conducted to evaluate treatment-related effects on fertility. There were no effects on male or female reproductive organs in toxicity studies with the murine surrogate.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Citric acid monohydrate (E330)
Trehalose dihydrate
Lysine hydrochloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)

Solution (stabiliser)

Citric acid monohydrate (E330)
Lysine hydrochloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

Unopened vials

5 years

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C – 8°C or 4 hours at or below 27°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstituting precludes the risks of microbial contamination, the reconstituted solution should be diluted immediately. If not diluted immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Diluted solution (prepared infusion bag)

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 10 days at 2°C – 8°C or 96 hours at or below 27°C.

From a microbiological point of view, the prepared infusion bags 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, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store and transport refrigerated (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store the vials in the original package in order to protect from light.

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

6.5 Nature and contents of container

Each BLINCYTO pack contains 1 vial of powder for concentrate for solution for infusion and 1 vial of solution (stabiliser):

- 38.5 micrograms blinatumomab powder in a vial (type I glass) with a stopper (elastomeric rubber), seal (aluminium) and a flip off cap and
- 10 mL solution in a vial (type I glass) with a stopper (elastomeric rubber), seal (aluminium) and a flip off cap.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Aseptic preparation

Aseptic handling must be ensured when preparing the infusion. Preparation of BLINCYTO should be:

- performed under aseptic conditions by trained personnel in accordance with good practice rules especially with respect to the aseptic preparation of parenteral products.
- prepared in a laminar flow hood or biological safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

It is very important that the instructions for preparation and administration provided in this section are strictly followed to minimise medication errors (including underdose and overdose).

Special instructions to support accurate preparation

- A solution (stabiliser) is provided inside the BLINCYTO package and is used to coat the pre-filled infusion bag prior to addition of reconstituted BLINCYTO. **Do not use this solution (stabiliser) for reconstitution of BLINCYTO powder for concentrate.**
- The entire volume of the reconstituted and diluted BLINCYTO will be more than the volume to be administered to the patient (240 mL). This is to account for intravenous infusion line loss and to assure that the patient will receive the full dose of BLINCYTO.
- When preparing an infusion bag, remove all air from infusion bag. This is particularly important when using an ambulatory infusion pump.
- Use the specific volumes described in the reconstitution and dilution instructions below to minimise errors in calculation.

Other instructions

- BLINCYTO is compatible with polyolefin, PVC non-di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), or ethyl vinyl acetate (EVA) infusion bags/pump cassettes.
- Pump specifications: The infusion pump to administer BLINCYTO solution for infusion should be programmable, lockable and have an alarm. Elastomeric pumps should not be used.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Preparation of the solution for infusion

Specific reconstitution and dilution instructions are provided for each dose and infusion time. Verify the prescribed dose and infusion time of BLINCYTO and identify the appropriate dosing preparation

in the relevant table below, following the steps for reconstituting BLINCYTO and preparing the infusion bag.

Before preparation, ensure you have the correct number of BLINCYTO packages available as required by the dosing table below:

Dose	Infusion duration (hours)	Infusion rate (mL/hour)	Number of BLINCYTO packages
9 mcg/day	24	10	1
	48	5	1
	72	3.3	1
	96	2.5	2
28 mcg/day	24	10	1
	48	5	2
	72	3.3	3
	96	2.5	4

These supplies are also required, but **not** included in the package

- Sterile single-use disposable syringes
- 21-23 gauge needle(s) (recommended)
- Water for injections
- Infusion bag with 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection;
  - To minimise the number of aseptic transfers, use a 250 mL pre-filled infusion bag. **BLINCYTO dose calculations are based on a usual overfill volume of 265 to 275 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.**
  - Use only polyolefin, PVC non-di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), or ethyl vinyl acetate (EVA) infusion bags/pump cassettes.
- Polyolefin, PVC non-DEHP, or EVA intravenous tubing with a sterile, non-pyrogenic, low protein-binding 0.2 micrometre in-line filter.
  - Ensure that the tubing is compatible with the infusion pump.

Reconstitution and preparation of BLINCYTO solution for infusion using an infusion bag pre-filled with 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection

1. Use an infusion bag pre-filled with 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection that usually contains a total volume of 265 to 275 mL.
2. To coat the infusion bag, using a syringe, aseptically transfer 5.5 mL of the solution (stabiliser) to the infusion bag. Gently mix the contents of the bag to avoid foaming. Discard the remaining solution (stabiliser) vial.
3. Using a syringe, reconstitute each vial of BLINCYTO powder for concentrate using 3 mL of water for injections. Direct the water for injections toward the side of the vial during reconstitution. Gently swirl contents to avoid excess foaming. **Do <u>not</u> shake.**
   - **Do <u>not</u> reconstitute BLINCYTO powder for concentrate with the solution (stabiliser).**
   - The addition of water for injections to the powder for concentrate results in a total volume of 3.08 mL for a final BLINCYTO concentration of 12.5 mcg/mL.
4. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and discolouration during reconstitution and prior to infusion. The resulting solution should be clear to slightly opalescent, colourless-to-slightly yellow. **Do <u>not</u> use if the solution is cloudy or has precipitated.**
5. Using a syringe, aseptically transfer the required volume of reconstituted BLINCYTO into the infusion bag (see table 4). Gently mix the contents of the bag to avoid foaming. Discard any remaining BLINCYTO reconstituted solution.
6. Under aseptic conditions, attach the intravenous tubing to the infusion bag with the sterile 0.2 micron in-line filter.

7. Remove air from the infusion bag and prime the intravenous infusion line **only** with the prepared solution for infusion. **Do not prime with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.**
8. Store at 2°C – 8°C if not used immediately.

Table 4. For patients weighing greater than or equal to 45 kg: volumes of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, solution (stabiliser), and reconstituted BLINCYTO to add to infusion bag

Pre-filled bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection			250 mL (usual overfill volume of 265 to 275 mL)
Solution (stabiliser)			5.5 mL
Dose	**Infusion duration (hours)**	**Infusion rate (mL/hour)**	**Reconstituted BLINCYTO (number of packages)**
9 mcg/day	24	10	0.83 mL (1)
	48	5	1.7 mL (1)
	72	3.3	2.5 mL (1)
	96	2.5	3.3 mL (2)
28 mcg/day	24	10	2.6 mL (1)
	48	5	5.2 mL (2)
	72	3.3	8 mL (3)
	96	2.5	10.7 mL (4)

For instructions on administration, see section 4.2.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1047/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 November 2015
Date of last renewal: 22 September 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

June 2018

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 MANUFACTURERS 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 MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
UK

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

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.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of BLINCYTO in each Member State, the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State where BLINCYTO is marketed, all healthcare professionals (HCP) and patients / caregivers who are expected to prescribe, dispense and use BLINCYTO are provided with the following educational packages:

- Physician educational material
- Pharmacist educational material
- Nurse educational material
- Patient / caregivers educational material
- Patient alert card

The physician educational material should contain:

1. The **Summary of Product Characteristics** (SmPC)
2. The **guide for physicians** shall contain the following key elements:
    - Remarks on the importance of reporting ADRs
    - Information on treatment with BLINCYTO, administration and posology, duration of hospitalisation, interruption and / or permanent discontinuation of the treatment

<u>Medication errors (ME)</u>

- Data from clinical trials, causes of ME, frequency, severity and outcomes.
- Reminder to counsel the patients on how to reduce the risk of ME while using the infusion pump.

<u>Neurologic events</u>

- Data from clinical trials, frequency and severity (grade 3 and 4 neurological toxicities were observed)
- Recommendation to monitor patients for signs and symptoms of neurotoxicity
- Management of neurotoxicity (including dose adjustment and dose interruption)
- Recommendation for patients not to drive while receiving BLINCYTO and to contact immediately the treating physician if they experience neurological symptoms

The pharmacist educational material should contain:

1. The **Summary of Product Characteristics** (SmPC)
2. The **guide for pharmacists,** containing the following key elements:
    - Remarks on the importance of reporting ADRs
    - Detailed description of the reconstitution and preparation procedures of BLINCYTO infusion solution for intravenous administration under aseptic conditions, using aseptic techniques.

The nurse educational material should contain:

1. The **Summary of Product Characteristics** (SmPC)
2. The **nurse educational guide,** including the following key elements:
    - Remarks on the importance of reporting ADRs
    - Description of the administration procedures of BLINCYTO
    - Description on patient's monitoring and management of early signs and symptoms of neurological events

- Recommendation for patients not to drive while receiving BLINCYTO and to contact immediately the treating physician/nurse if they experience neurological symptoms

The patient (including caregivers) educational material should contain:

1. The **patient information guide**, including the following key elements:
   - Remarks on the importance of reporting ADRs
   - Description of the administration procedures of BLINCYTO and how to reduce the risk of ME while using the infusion pump.
   - Description of the main signs and / or symptoms of neurologic events and the importance of notifying the treating physician or nurse immediately if symptoms occur
   - Recommendation for patients not to drive while receiving BLINCYTO
2. The **package leaflet**

The **patient alert** card should contain:

- A warning message for HCPs treating the patient at any time, including emergency conditions, that the patient is using BLINCYTO
- Contact details of the BLINCYTO prescriber
- BLINCYTO treatment start date
- Remarks on the importance of reporting ADRs

- **Obligation to complete post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): Study 20150136: an observational study of blinatumomab safety and effectiveness, utilisation, and treatment practices*	Q42021

* The study protocol needs to be developed and presented for PRAC review within 2 months after the EU Commission Decision.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BLINCYTO 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion
blinatumomab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of powder contains 38.5 micrograms of blinatumomab.
After reconstitution with water for injections each vial contains 12.5 micrograms/mL of blinatumomab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder: citric acid monohydrate (E330), trehalose dihydrate, lysine hydrochloride, polysorbate 80 and sodium hydroxide.
Solution (stabiliser): citric acid monohydrate (E330), lysine hydrochloride, polysorbate 80, sodium hydroxide and water for injections.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate and solution for solution for infusion
1 vial of powder.
1 vial of solution (stabiliser). Add to the sodium chloride bag only.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use after reconstitution and dilution.

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

Do not shake the reconstituted solution.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store and transport refrigerated.
Do not freeze.
Store in the original carton 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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1047/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

POWDER VIAL

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

BLINCYTO 38.5 mcg powder for concentrate
blinatumomab
IV after reconstitution and dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SOLUTION (STABILISER) VIAL

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

Solution (stabiliser).
BLINCYTO

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 ml

6. OTHER

Add to the sodium chloride bag only.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

BLINCYTO 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion
blinatumomab

▼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, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What BLINCYTO is and what it is used for

The active ingredient in BLINCYTO is blinatumomab. This belongs to a group of medicines called antineoplastic agents which target cancer cells.

BLINCYTO is used to treat adults with acute lymphoblastic leukaemia. Acute lymphoblastic leukaemia is a cancer of the blood in which a particular kind of white blood cell called "B-lymphocyte" is growing out of control. This medicine works by enabling your immune system to attack and destroy these abnormal white blood cancer cells.

2. What you need to know before you use BLINCYTO

Do not use BLINCYTO:
- if you are allergic to blinatumomab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are breast-feeding.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using BLINCYTO if any of these apply to you. BLINCYTO may not be suitable for you:
- if you have ever had neurological problems, for example, shaking (or tremor), abnormal sensations, seizures, memory loss, confusion, disorientation, loss of balance, or difficulty in speaking. If you are still suffering from active neurological problems or conditions, tell your doctor. If your leukaemia has spread to your brain and/or spinal cord, your doctor may have to treat this first before you can start treatment with BLINCYTO. Your doctor will assess your nervous system and conduct tests before deciding if you should receive BLINCYTO. Your doctor may need to take special care of you during your treatment with BLINCYTO.
- if you have an active infection.

- if you have ever had an infusion reaction after previously using BLINCYTO. Symptoms may include wheezing, flushing, face swelling, difficulty breathing, low or high blood pressure.
- if you think you may need any vaccinations in the near future, including those needed to travel to other countries. Some vaccines must not be given within two weeks before, at the same time as or in the months after you receive treatment with BLINCYTO. Your doctor will check if you should have the vaccination.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you experience any of the following reactions whilst receiving BLINCYTO as these may need to be treated and your dose adjusted:
- if you experience seizures, difficulty in speaking or slurred speech, confusion and disorientation, or loss of balance.
- if you develop chills or shivering, or feel warm; you should take your temperature as you may have a fever – these may be symptoms of an infection.
- if you develop a reaction at any time during your infusion, which may include dizziness, feeling faint, nauseated, face swelling, difficulty breathing, wheezing, or rash.
- if you have severe and persistent stomach pain, with or without nausea and vomiting, as these may be symptoms of a serious and potentially fatal condition known as pancreatitis (inflammation of the pancreas).

Your doctor or nurse will monitor you for signs and symptoms of these reactions.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you became pregnant whilst receiving BLINCYTO. Your doctor will talk to you about precautions in using vaccinations for your baby.

Before each infusion cycle of BLINCYTO, you will be given medicines which help reduce a potentially life-threatening complication known as tumour lysis syndrome, which is caused by chemical disturbances in the blood due to the breakdown of dying cancer cells. You may also be given medicines to reduce fever.

During treatment, especially in the first few days after treatment start, you may experience a severe low white blood cell count (neutropenia), severe low white blood cell count with a fever (febrile neutropenia), elevated liver enzymes, or elevated uric acid. Your doctor will take regular blood tests to monitor your blood counts during treatment with BLINCYTO.

Children and adolescents

BLINCYTO should not be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and BLINCYTO

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

Pregnancy and breast-feeding

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

<u>Contraception</u>

Women who are able to become pregnant have to use effective contraception during treatment and for at least 48 hours after your last treatment. Talk to your doctor or nurse about suitable methods of contraception.

Pregnancy

The effects of BLINCYTO in pregnant women are not known but based on its mechanism of action, BLINCYTO may harm your unborn baby. You should not use BLINCYTO during pregnancy, unless your doctor thinks that it is the best medicine for you.

If you become pregnant during BLINCYTO treatment, please inform your doctor or nurse. Your doctor will talk to you about precautions in using vaccinations for your baby.

Breast-feeding

You must not breast-feed during and for at least 48 hours after your last treatment. It is not known whether BLINCYTO is excreted in breast milk but a risk for suckling baby cannot be excluded.

Driving and using machines

Do not drive, use heavy machines, or engage in hazardous activities while you are being given BLINCYTO. BLINCYTO can cause neurological problems such as dizziness, seizures, confusion, coordination and balance disorders.

BLINCYTO 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 BLINCYTO

Always use this medicine exactly as your doctor, pharmacist or nurse have told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How BLINCYTO is given

BLINCYTO will be given to you through a vein (intravenous) continuously for 4 weeks using an infusion pump (this is 1 treatment cycle). You will then have a 2-week break where you will not be given the infusion. Your infusion catheter will be attached to you at all times during each cycle of your treatment.

BLINCYTO is usually given for 2 treatment cycles. If you respond to BLINCYTO treatment after the first 2 cycles, your doctor may decide to give you up to 3 additional cycles of treatment. The number of treatment cycles and the dose which you will be given will depend on how you tolerate and respond to BLINCYTO. Your doctor will discuss with you how long your treatment will last. Your treatment may also be interrupted depending on how you tolerate BLINCYTO.

It is recommended that the first 9 days of treatment will be given to you in a hospital or clinic under the supervision of a doctor or nurse experienced in the use of anti-cancer medicines. If you have or had neurological problems, it is recommended that the first 14 days of treatment will be given to you in a hospital or clinic. Your doctor will discuss with you if you can continue treatment at home after your initial hospital stay. Treatment may include a bag change by a nurse.

Your doctor will determine when your BLINCYTO infusion bag will be changed, which may range from every day to every 4 days. The infusion rate may be faster or slower depending on how often the bag is changed.

Your first cycle

The recommended initial dose in your first cycle is 9 micrograms per day for 1 week. Your doctor may decide to then increase your dose to 28 micrograms per day for weeks 2, 3, and 4 of your treatment.

Your next cycles

If your doctor determines that you should be given more cycles of BLINCYTO, your pump will be set to infuse a dose of 28 micrograms per day.

Medicines given before each cycle of BLINCYTO

Before your treatment with BLINCYTO, you will be given other medicines (pre-medication) to help reduce infusion reactions and other possible side effects. These may include corticosteroids (e.g. dexamethasone).

Infusion catheter

If you have a catheter for infusion, it is very important to keep the area around the catheter clean; otherwise you could get an infection. Your doctor or nurse will show you how to care for your catheter site.

Infusion pump and intravenous tubing

Do not adjust the settings on the pump, even if there is a problem or the pump alarm sounds. Any changes to the pump settings may result in a dose that is too high or too low.

Contact your doctor or nurse immediately if:
- there is a problem with the pump or the pump alarm sounds
- the infusion bag empties before the scheduled bag change
- if the infusion pump stops unexpectedly. Do not try to restart your pump.

Your doctor or nurse will advise you on how to manage your daily activities around your infusion pump. Contact your doctor or nurse if you have questions.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some of these side effects may be serious.

Tell your doctor immediately if you get any of the following or combination of the following side effects:
- chills, shivering, fever, rapid heart rate, decreased blood pressure, aching muscles, feeling tired, coughing, difficulty breathing, confusion, redness, swelling or discharge in the affected area or at the site of the infusion line – these may be signs of an infection.
- neurologic events: shaking (or tremor), confusion, disturbances of brain function (encephalopathy), difficulty in communicating (aphasia), seizure (convulsion).
- fever, swelling, chills, decreased or increased blood pressure and fluid in the lungs, which may become severe – these may be signs of a so-called cytokine release syndrome.
- if you have severe and persistent stomach pain, with or without nausea and vomiting, as these may be symptoms of a serious and potentially fatal condition known as pancreatitis (inflammation of the pancreas).

Treatment with BLINCYTO can cause a decrease in the levels of certain white blood cells with or without fever (febrile neutropenia or neutropenia) or can lead to increased blood levels of potassium,

uric acid, and phosphate and decreased blood levels of calcium (tumour lysis syndrome). Your doctor will take regular blood tests during treatment with BLINCYTO.

Other side effects include:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):
- infections in the blood including bacteria, fungi, viruses, or other types of infection
- decreased levels of certain white blood cells with or without fever ((febrile) neutropenia, leukopenia), decreased levels of red blood cells, decreased levels of platelets
- fever, swelling, chills, decreased or increased blood pressure and fluid in the lungs, which may become severe (cytokine release syndrome)
- low levels of antibodies called "immunoglobulins" which help the immune system fight infection (decreased immunoglobulins)
- not being able to sleep
- headache, shaking (or tremor)
- rapid heart rate (tachycardia)
- low blood pressure
- cough
- rash
- back pain, pain in extremity, bone pain
- fever (pyrexia), swelling of the face, lips, mouth, tongue or throat which may cause difficulty in swallowing or breathing (oedema), chills
- increased levels of liver enzymes (ALT, AST, GGT)
- reactions related to infusion may include, wheezing, flushing, face swelling, difficulty breathing, low blood pressure, high blood pressure.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
- serious infection which can result in organ failure, shock or can be fatal (sepsis)
- lung infection (pneumonia)
- increased levels of white blood cell count (leucocytosis), decreased levels of certain white blood cells (lymphopenia), swollen lymph nodes (lymphadenopathy)
- allergic reaction
- complications occurring after cancer treatment leading to increased blood levels of potassium, uric acid, and phosphate and decreased blood levels of calcium (tumour lysis syndrome)
- confusion, disorientation
- disturbances of brain function (encephalopathy) such as difficulty in communicating (aphasia), tingling of skin (paraesthesia), seizure, difficulty thinking or processing thoughts, difficulty remembering, difficulty in controlling movement (ataxia)
- feeling sleepy (somnolence), numbness, dizziness
- wheezing or difficulty in breathing (dyspnoea), breathlessness (respiratory failure)
- high blood pressure (hypertension)
- flushing
- coughing with phlegm
- increased bilirubin in the blood
- chest pain or other pain
- high levels of some enzymes including blood and liver enzymes
- increase in your weight

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
- fever, swelling, chills, decreased or increased blood pressure and fluid in the lungs, which may be severe and can be fatal (cytokine storm)
- excessive activation of white blood cells associated with inflammation
- difficulty in speaking
- a condition which causes fluid to leak from the small blood vessels into your body (capillary leak syndrome)

- nerve problems affecting the head and neck such as visual disturbances, drooping eyelid and/or sagging muscles on one side of the face, difficulty hearing or trouble swallowing (cranial nerve disorders)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly (see details below). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

United Kingdom
Yellow Card Scheme
Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store

Ireland
HPRA Pharmacovigilance
Earlsfort Terrace
IRL - Dublin 2
Tel: +353 1 6764971
Fax: +353 1 6762517
Website: www.hpra.ie
e-mail: medsafety@hpra.ie

Malta
ADR Reporting
Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal

5. How to store BLINCYTO

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 label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Unopened vials:
- Store and transport refrigerated (2°C – 8°C).
- Do not freeze.
- Store in the original carton in order to protect from light.

Reconstituted solution (BLINCYTO solution):
- When refrigerated, the reconstituted solution must be used within 24 hours. Alternatively the vials can be stored at room temperature (up to 27°C) for up to 4 hours.

Diluted solution (prepared infusion bag):
If your infusion bag is changed at home:
- Infusion bags containing BLINCYTO solution for infusion will arrive in special packaging containing cooling packs.
    - Do not open the package.
    - Store the package at room temperature (up to 27°C).
    - Do not refrigerate or freeze the package.
- The package will be opened by your nurse and the infusion bags will be stored in a refrigerator until infusion.
- When refrigerated, the infusion bags must be used within 10 days of preparation.
- Once at room temperature (up to 27°C) the solution will be infused within 96 hours.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What BLINCYTO contains

- The active substance is blinatumomab. Each vial of powder contains 38.5 micrograms of blinatumomab. Reconstitution with water for injections results in a final blinatumomab concentration of 12.5 micrograms/mL.
- The other ingredients in the powder are citric acid monohydrate (E330), trehalose dihydrate, lysine hydrochloride, polysorbate 80, and sodium hydroxide.
- The solution (stabiliser) contains citric acid monohydrate (E330), lysine hydrochloride, polysorbate 80, sodium hydroxide and water for injections.

What BLINCYTO looks like and contents of the pack

BLINCYTO is a powder for concentrate and solution for solution for infusion.
Each pack of BLINCYTO contains:
- 1 glass vial containing a white to off-white powder.
- 1 glass vial containing a colourless-to-slightly yellow, clear solution.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Marketing Authorisation Holder
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Manufacturer
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

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

United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ireland
Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

This leaflet was last revised in June 2018.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

BLINCYTO solution for infusion is administered as a continuous intravenous infusion delivered at a constant flow rate using an infusion pump, over a period of up to 96 hours.

The recommended initial dose of BLINCYTO in the first cycle is 9 mcg/day for week 1 (first 7 days) of treatment.

The dose should be increased to 28 mcg/day starting at week 2 through week 4 of the first cycle. All subsequent cycles should be dosed at 28 mcg/day throughout the entire 4-week treatment period.

The therapeutic dose of 9 mcg/day or 28 mcg/day should be administered to the patient by infusing a total of 240 mL BLINCYTO solution for infusion at one of 4 constant infusion rate and associated infusion durations:

- Infusion rate of 10 mL/h for a duration of 24 hours
- Infusion rate of 5 mL/h for a duration of 48 hours
- Infusion rate of 3.3 mL/h for a duration of 72 hours
- Infusion rate of 2.5 mL/h for a duration of 96 hours

The choice of the infusion duration should be made by the treating physician considering the frequency of the infusion bag changes. The target therapeutic dose of BLINCYTO delivered does not change.

Aseptic preparation

Aseptic handling must be ensured when preparing the infusion. Preparation of BLINCYTO should be:

- performed under aseptic conditions by trained personnel in accordance with good practice rules especially with respect to the aseptic preparation of parenteral products.
- prepared in a laminar flow hood or biological safety cabinet using standard precautions for the safe handling of intravenous agents.

It is very important that the instructions for preparation and administration provided in this section are strictly followed to minimise medication errors (including underdose and overdose).

Special instructions to support accurate preparation

- A solution (stabiliser) is provided inside the BLINCYTO package and is used to coat the pre-filled infusion bag prior to addition of reconstituted BLINCYTO. **Do not use this solution (stabiliser) for reconstitution of BLINCYTO powder for concentrate.**
- The entire volume of the reconstituted and diluted BLINCYTO will be more than the volume to be administered to the patient (240 mL). This is to account for intravenous infusion line loss and to assure that the patient will receive the full dose of BLINCYTO.
- When preparing an infusion bag, remove all air from infusion bag. This is particularly important when using an ambulatory infusion pump.
- Use the specific volumes described in the reconstitution and dilution instructions below to minimise errors in calculation.

Other instructions

- BLINCYTO is compatible with polyolefin, PVC non-di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), or ethyl vinyl acetate (EVA) infusion bags/pump cassettes.
- Pump specifications: The infusion pump to administer BLINCYTO solution for infusion should be programmable, lockable and have an alarm. Elastomeric pumps should not be used.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Preparation of the solution for infusion

Specific reconstitution and dilution instructions are provided for each dose and infusion time. Verify the prescribed dose and infusion time of BLINCYTO and identify the appropriate dosing preparation in the relevant table below, following the steps for reconstituting BLINCYTO and preparing the infusion bag.

Before preparation, ensure you have the correct number of BLINCYTO packages available as required by the dosing table below:

Dose	Infusion duration (hours)	Infusion rate (mL/hour)	Number of BLINCYTO packages
9 mcg/day	24	10	1
	48	5	1
	72	3.3	1
	96	2.5	2
28 mcg/day	24	10	1
	48	5	2
	72	3.3	3
	96	2.5	4

These supplies are also required, but **not** included in the package

- Sterile single-use disposable syringes
- 21-23 gauge needle(s) (recommended)
- Water for injections
- Infusion bag with 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection;
  - To minimise the number of aseptic transfers, use a 250 mL pre-filled infusion bag. **BLINCYTO dose calculations are based on a usual overfill volume of 265 to 275 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.**
  - Use only polyolefin, PVC non-di-ethylhexylphthalate (non-DEHP), or ethyl vinyl acetate (EVA) infusion bags/pump cassettes.
- Polyolefin, PVC non-DEHP, or EVA intravenous tubing with a sterile, non-pyrogenic, low protein-binding 0.2 micrometre in-line filter.
  - Ensure that the tubing is compatible with the infusion pump.

Reconstitution and preparation of BLINCYTO solution for infusion using an infusion bag pre-filled with 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection

1. Use an infusion bag pre-filled with 250 mL sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection that usually contains a total volume of 265 to 275 mL.
2. To coat the infusion bag, using a syringe, aseptically transfer 5.5 mL of the solution (stabiliser) to the infusion bag. Gently mix the contents of the bag to avoid foaming. Discard the remaining solution (stabiliser) vial.
3. Using a syringe, reconstitute each vial of BLINCYTO powder for concentrate using 3 mL of water for injections. Direct the water for injections toward the side of the vial during reconstitution. Gently swirl contents to avoid excess foaming. **Do <u>not</u> shake.**
   - **Do <u>not</u> reconstitute BLINCYTO powder for concentrate with the solution (stabiliser).**
   - The addition of water for injections to the powder for concentrate results in a total volume of 3.08 mL for a final BLINCYTO concentration of 12.5 mcg/mL.
4. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and discolouration during reconstitution and prior to infusion. The resulting solution should be clear to slightly opalescent, colourless-to-slightly yellow. **Do <u>not</u> use if the solution is cloudy or has precipitated.**
5. Using a syringe, aseptically transfer the required volume of reconstituted BLINCYTO into the infusion bag (see table 1). Gently mix the contents of the bag to avoid foaming. Discard any remaining BLINCYTO reconstituted solution.
6. Under aseptic conditions, attach the intravenous tubing to the infusion bag with the sterile 0.2 micron in-line filter.
7. Remove air from the infusion bag and prime the intravenous infusion line **only** with the prepared solution for infusion. **Do not prime with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.**
8. Store at 2°C – 8°C if not used immediately.

Table 1. For patients weighing greater than or equal to 45 kg: volumes of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, solution (stabiliser), and reconstituted BLINCYTO to add to infusion bag

Pre-filled bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection			250 mL (usual overfill volume of 265 to 275 mL)
Solution (stabiliser)			5.5 mL
Dose	**Infusion duration (hours)**	**Infusion rate (mL/hour)**	**Reconstituted BLINCYTO (number of packages)**
9 mcg/day	24	10	0.83 mL (1)
	48	5	1.7 mL (1)
	72	3.3	2.5 mL (1)
	96	2.5	3.3 mL (2)
28 mcg/day	24	10	2.6 mL (1)
	48	5	5.2 mL (2)
	72	3.3	8 mL (3)
	96	2.5	10.7 mL (4)

For instructions on administration, see Summary of Product Characteristics section 4.2.

Method of administration

Important Note: Do not flush infusion lines into the patient, as it will cause an inadvertent bolus of BLINCYTO to be administered. BLINCYTO should be infused through a dedicated lumen.

BLINCYTO solution for infusion is administered as a continuous intravenous infusion delivered at a constant flow rate using an infusion pump over a period of up to 96 hours.

The BLINCYTO solution for infusion must be administered using intravenous tubing that contains a sterile, non-pyrogenic, low protein-binding 0.2 micrometre in-line filter.

The infusion bag must be changed at least every 96 hours by a health care professional for sterility reasons.

Storage conditions and shelf life

Unopened vials:

5 years (2°C – 8°C)

Reconstituted solution:

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C – 8°C or 4 hours at or below 27°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstituting precludes the risks of microbial contamination, the reconstituted solution should be diluted immediately. If not diluted immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Diluted solution (prepared infusion bag)

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 10 days at 2°C – 8°C or 96 hours at or below 27°C.

From a microbiological point of view, the prepared infusion bags 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, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

BLINCYTO (BLINATUMOMAB) CORE DATA SHEET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

USAN/INN name: blinatumomab
Tradename (US): Blincyto®
Tradename (EU): Blincyto®

[redacted]

2-36ページは省略

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤を表 1.7-1 に示す。また、同種同効品として、クロファラビンを表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1　申請する薬剤

一般的名称	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
販売名	ビーリンサイト点滴静注用 35μg
会社名	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
承認年月日	－
再評価年月日 再審査年月日	－ －
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
本質記載	ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり、1－111 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、127－250 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、256－374 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、393－498 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域からなる。ブリナツモマブは、504 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。（分子量：約 54,000）
剤形・含量	凍結乾燥注射剤、1 バイアル中にブリナツモマブ（遺伝子組換え）38.5 μg 含有
効能・効果	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 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・用量	通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 μg、それ以降は 1 日 28 μg とする。 ○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 μg/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤投与によりサイトカイン放出症候群が発現する可能性があるため、本剤投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。 (2) 副作用が発現した場合は、下表を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行うこと。副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は、投与中断期間が 7 日以内のときは投与中断期間を含め 28 日間を同一サイクルとして投与し、投与中断期間が 7 日を超えたときは、新たなサイクルとして投与すること。投与中断期間が 14 日を超えた場合は、投与を中止すること。

<table>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>副作用</th><th>グレード*</th><th>体重 45 kg 以上の患者</th><th>体重 45 kg 未満の患者</th></tr>
<tr><td rowspan="2">サイトカイン放出症候群（CRS）</td><td>成人の場合：3
小児の場合：2 又は 3</td><td>回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 μg から開始し、CRS の所見が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 28 μg に増量できる。</td><td>回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 μg/m^2（体表面積）から開始し、CRS の所見が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 15 μg/m^2（体表面積）に増量できる。</td></tr>
<tr><td>4</td><td colspan="2">投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">神経学的事象</td><td>痙攣発作</td><td colspan="2">痙攣発作が 2 回以上発現した場合には投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>成人の場合：3
小児の場合：2 又は 3</td><td>グレード 1 以下が 3 日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 μg で投与し、増量しないこと。
1 日 9 μg で投与中にグレード 3 以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに 8 日間以上要した場合には投与を中止すること。</td><td>グレード 1 以下が 3 日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 μg/m^2（体表面積）で投与し、増量しないこと。
1 日 5 μg/m^2（体表面積）で投与中にグレード 3 以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに 8 日間以上要した場合には投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>4</td><td colspan="2">投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">その他の副作用</td><td>3</td><td>グレード 1 以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 μg から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 28 μg に増量できる。</td><td>グレード 1 以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 μg/m^2（体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 15 μg/m^2（体表面積）に増量できる。</td></tr>
<tr><td>4</td><td colspan="2">投与を中止すること。</td></tr>
</table>
＊ グレードは NCI-CTCAE に準じる。

(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(4) 本剤の調製方法について、「適用上の注意」の内容を遵守すること。また、本剤の投与にあたってはインラインフィルター（0.2 μm）を使用し、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注すること。
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者［神経学的事象の症状が悪化する又はあらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］
(2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］
2. 重要な基本的注意
(1) 神経学的事象として痙攣発作があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）</td></tr>
</table>

使用上の注意（続き）

(2) 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、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。

(3) Infusion reaction を含むサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、随伴徴候として肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、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）

(4) 好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤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。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）

(5) 副作用の発現を軽減するため、治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が 50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が 15,000/μL 以上の場合には、デキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

4. 副作用

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病を対象とした国内第 Ib/II 相臨床試験（20130265 試験）に参加した日本人患者のうち、本剤の投与を受けた 18 歳以上の患者 26 例中 26 例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、サイトカイン放出症候群 12 例（46.2%）、発熱 12 例（46.2%）、好中球減少 10 例（38.5%）及び血小板減少 9 例（34.6%）であった。また、同試験にて本剤の投与を受けた 18 歳未満の患者においては 9 例中 8 例（88.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、肝酵素上昇 6 例（66.7%）、発熱 6 例（66.7%）、サイトカイン放出症候群 5 例（55.6%）及び腹痛 4 例（44.4%）であった。（承認時）

18 歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第 III 相比較対照臨床試験（00103311 試験）において本剤の投与を受けた 267 例中 214 例（80.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 104 例（39.0%）、好中球減少 39 例（14.6%）、サイトカイン放出症候群 36 例（13.5%）、発熱性好中球減少症 29 例（10.9%）、頭痛 27 例（10.1%）、肝酵素上昇 27 例（10.1%）及び血小板減少 27 例（10.1%）であった。（承認時）

18 歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性 B 細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第 II 相臨床試験（20120216 試験）において本剤の投与を受けた 45 例中 41 例（91.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 21 例（46.7%）、発熱性好中球減少症 11 例（24.4%）、貧血 6 例（13.3%）、頭痛 5 例（11.1%）及び肝酵素上昇 5 例（11.1%）であった。（承認時）

18 歳未満の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第 I/II 相臨床試験（MT103-205 試験）において本剤の投与を受けた 93 例中 80 例（86.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 61 例（65.6%）、貧血 18 例（19.4%）、サイトカイン放出症候群 15 例（16.1%）、肝酵素上昇 15 例（16.1%）、血小板減少 15 例（16.1%）、白血球減少 14 例（15.1%）、好中球減少 14 例（15.1%）及び頭痛 11 例（11.8%）であった。（承認時）

使用上の注意 （続き）	(1) 重大な副作用 1) 神経学的事象 脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象（29.3%）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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照） 2) 感染症 サイトメガロウイルス感染（1.1%）、肺炎（1.1%）、敗血症（0.9%）等の感染症（14.1%）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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照） 3) サイトカイン放出症候群 サイトカイン放出症候群（18.2%）があらわれることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）があらわれることがある。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、中断、減量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) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（2.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、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、投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）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。 5) 骨髄抑制 好中球減少（15.5%）、血小板減少（12.7%）、貧血（12.3%）、発熱性好中球減少症（12.3%）等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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照） 6) 膵炎 膵炎（1.6%）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、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。

使用上の注意（続き）

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			白血病髄外浸潤
血液およびリンパ系障害		凝血異常、国際標準比（INR）増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝および栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、ＣＳＦ細胞数異常、ＣＳＦリンパ球数異常、ＣＳＦ蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図ＱＴ延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻漏、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐血、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、顎痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎および尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性および遺伝性障害			形成不全
生殖系および乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腟出血
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛	胸痛、Ｃ－反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群
傷害、中毒および処置合併症			転倒、挫傷、肋骨骨折
その他		血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は再発又は難治性のＢ細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205 試験）、並びに国内臨床試験（20130265 試験）の結果の集計による。

使用上の注意 （続き）	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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性は、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある。］ (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト Ig は母乳中に移行することが知られている。］ 7. 小児等への投与 低出生体重児及び新生児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 徴候、症状：18 歳未満の患者において、1 日 30 μg/m^2（最大耐量／推奨用量を超える）を投与した 1 例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある。 処置：速やかに投与中断し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 (1) 薬剤調製時の注意 1) 注射用水 3 mL を本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解すること（溶解後の容量：3.1 mL、最終濃度：12.5 μg/mL）。 2) 輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。 3) 本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。本剤の溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しないこと。 4) 本剤はフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHP を含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避けること。また、インラインフィルターは無菌でパイロジェンフリーかつ低タンパク質結合性のものを用いること。 5) 輸液バッグに生理食塩液を全量として 270 mL となるように調製する。 6) 5) の輸液バッグに輸液安定化液 5.5 mL を無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。 7) 表 1、表 2 を参考に 1) で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

使用上の注意（続き）

表 1　注射液の調製法の例示（体重 45 kg 以上の患者）

生理食塩液	270 mL
輸液安定化液	5.5 mL

用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1 日 9 μg	24 時間	10 mL/時間	0.83 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.7 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	2.5 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	3.3 mL
1 日 28 μg	24 時間	10 mL/時間	2.6 mL
	48 時間	5 mL/時間	5.2 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	8 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	10.7 mL

表 2　注射液の調製法の例示（体重 45 kg 未満の患者）

生理食塩液	270 mL
輸液安定化液	5.5 mL

用量	投与時間	注入速度	体表面積 (m^2)	本剤溶解液注入量
1 日 5 μg/m^2	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	0.7 mL
			1.4-1.49	0.66 mL
			1.3-1.39	0.61 mL
			1.2-1.29	0.56 mL
			1.1-1.19	0.52 mL
			1-1.09	0.47 mL
			0.9-0.99	0.43 mL
			0.8-0.89	0.38 mL
			0.7-0.79	0.33 mL
			0.6-0.69	0.29 mL
			0.5-0.59	0.24 mL
			0.4-0.49	0.2 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	1.4 mL
			1.4-1.49	1.3 mL
			1.3-1.39	1.2 mL
			1.2-1.29	1.1 mL
			1.1-1.19	1 mL
			1-1.09	0.94 mL
			0.9-0.99	0.85 mL
			0.8-0.89	0.76 mL
			0.7-0.79	0.67 mL
			0.6-0.69	0.57 mL
			0.5-0.59	0.48 mL
			0.4-0.49	0.39 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL
			0.8-0.89	1.1 mL
			0.7-0.79	1 mL
			0.6-0.69	0.86 mL
			0.5-0.59	0.72 mL
			0.4-0.49	0.59 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	2.8 mL
			1.4-1.49	2.6 mL
			1.3-1.39	2.4 mL
			1.2-1.29	2.3 mL
			1.1-1.19	2.1 mL
			1-1.09	1.9 mL
			0.9-0.99	1.7 mL
			0.8-0.89	1.5 mL
			0.7-0.79	1.3 mL
			0.6-0.69	1.2 mL
			0.5-0.59	0.97 mL
			0.4-0.49	0.78 mL

使用上の注意（続き）

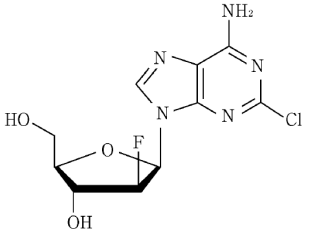
1 日 15 μg/m^2	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL
			0.8-0.89	1.1 mL
			0.7-0.79	1 mL
			0.6-0.69	0.86 mL
			0.5-0.59	0.72 mL
			0.4-0.49	0.59 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	4.2 mL
			1.4-1.49	3.9 mL
			1.3-1.39	3.7 mL
			1.2-1.29	3.4 mL
			1.1-1.19	3.1 mL
			1-1.09	2.8 mL
			0.9-0.99	2.6 mL
			0.8-0.89	2.3 mL
			0.7-0.79	2 mL
			0.6-0.69	1.7 mL
			0.5-0.59	1.4 mL
			0.4-0.49	1.2 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	6.3 mL
			1.4-1.49	5.9 mL
			1.3-1.39	5.5 mL
			1.2-1.29	5.1 mL
			1.1-1.19	4.7 mL
			1-1.09	4.2 mL
			0.9-0.99	3.8 mL
			0.8-0.89	3.4 mL
			0.7-0.79	3 mL
			0.6-0.69	2.6 mL
			0.5-0.59	2.2 mL
			0.4-0.49	1.8 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	8.4 mL
			1.4-1.49	7.9 mL
			1.3-1.39	7.3 mL
			1.2-1.29	6.8 mL
			1.1-1.19	6.2 mL
			1-1.09	5.7 mL
			0.9-0.99	5.1 mL
			0.8-0.89	4.6 mL
			0.7-0.79	4 mL
			0.6-0.69	3.4 mL
			0.5-0.59	2.9 mL
			0.4-0.49	2.3 mL

8) 本剤を注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8°C、遮光）し、凍結させないこと。冷蔵保存する場合は 24 時間を超えないこと。
9) 輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて 4 日間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8°C、遮光）すること。冷蔵保存する場合は 10 日間を超えないこと。

(2) 薬剤投与時の注意
1) 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
2) 過量投与等の原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないこと。
3) 輸液バッグから空気を抜き、無菌のフィルター（0.2 μm）を接続した輸液ポンプを用いて、表 1、表 2 に示す注入速度に従い持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングすること（生理食塩液ではプライミングしないこと）。
4) マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与すること。

使用上の注意 （続き）	10. その他の注意 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
添付文書の 作成日	－

表 1.7-2　同種同効品一覧表

一般的名称	クロファラビン
販売名	エボルトラ点滴静注 20mg
会社名	サノフィ株式会社
承認年月日	平成 25 年 3 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	－ －
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	水性注射剤、1 バイアル（20 mL）中にクロファラビン 20 mg 含有
効能・効果	再発又は難治性の急性リンパ性白血病 ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 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. 臨床試験において組み入れられた患者の年齢以外での本剤の有効性及び安全性は確立していない。［「2. 重要な基本的注意」の項（6）参照］
用法・用量	通常、クロファラビンとして 52 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 2 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、少なくとも 9 日間休薬する。これを 1 クールとして繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1. 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、減量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。［「2. 重要な基本的注意」の項（3）、「（1）重大な副作用」の項 5）、【薬物動態】の項参照］ 2. 本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。 <table><tr><th></th><th>休薬</th><th>減量又は中止</th></tr><tr><td>好中球数</td><td>750/mm^3 以上に回復するまで休薬すること。</td><td>4 週以上持続するグレード 4 の好中球減少症（ANC500/mm^3 未満）が認められた場合は、次のクールでは用量を 25%減らすこと。</td></tr><tr><td>グレード 3 以上の非感染性非血液毒性</td><td>グレード 1 又はベースラインまで回復するまで休薬すること。</td><td>投与を中止し、次のクールでは用量を 25%減らすこと（グレード 3 の一過性の肝酵素上昇、制吐剤でコントロールできる嘔気･嘔吐を除く）。</td></tr><tr><td>感染症</td><td>臨床的にコントロールされるまで休薬すること。</td><td>－</td></tr></table>注）グレードは NCI-CTC に準じる。 3. 本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用に関する有効性及び安全性は確立していない。 4. 日本人患者においては 2 クール以上の投与経験はない。［【臨床成績】の項参照］

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説明し、同意を得てから投与すること。 なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。
禁忌	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	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。【薬物動態】の項参照］ (2) 肝機能障害のある患者［肝機能障害が悪化するおそれがある。］ (3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強されるおそれがある。］ (4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。「2. 重要な基本的注意」の項（1）参照］ 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、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、減量、休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスティス等による重症日和見感染に注意すること。［「（1）重大な副作用」の項 1）、2）参照］ (2) ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤による治療中は、定期的に肝機能検査を実施し、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。［「（1）重大な副作用」の項 4）参照］ (3) 腎機能障害又は腎不全があらわれることがあるので、本剤による治療中は、定期的に腎機能検査を実施し、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。［「（1）重大な副作用」の項 5）参照］ (4) 低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常の発現が報告されているので、本剤による治療中は、定期的に血清中電解質検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (5) 生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。［「8. その他の注意」の項（2）参照］ (6) 成人白血病患者を対象とした国内第 I 相試験での最大耐用量は 30 mg/m^2 であった。 3. 副作用 国内における再発又は難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例 7 例中 7 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各 5 例（各 71.4%）、貧血、悪心、嘔吐、食欲減退各 4 例（各 57.1%）であった。 海外における再発又は難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象とした臨床試験において安全性評価対象症例 132 例中 126 例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、嘔吐 80 例（60.6%）、悪心 68 例（51.5%）、発熱性好中球減少症 57 例（43.2%）、頭痛 42 例（31.8%）であった。（承認時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、海外臨床試験の結果を示した。なお、これらの臨床試験以外又は自発報告のみからの報告は頻度不明とした。

使用上の注意 （続き）	(1) 重大な副作用 1) 骨髄抑制…白血球減少（81.7%）、リンパ球減少（84.6%）、血小板減少（81.7%）、貧血（80.0%）、好中球減少（68.7%）等の血液障害、及び発熱性好中球減少症（43.2%）があらわれることがあるので、頻回に血液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、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。 2) 感染症…敗血症（3.0%）、肺炎（2.3%）等の感染症（35.6%）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。 3) 全身性炎症反応症候群、毛細血管漏出症候群…全身性炎症反応症候群（0.8%）、毛細血管漏出症候群（2.3%）があらわれるおそれがあり、死亡に至った例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。頻呼吸、頻脈、低血圧、肺水腫など症状がみられた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝不全、肝機能障害、黄疸、静脈閉塞性肝疾患…肝不全（頻度不明）、AST（GOT）上昇（79.6%）、ALT（GPT）上昇（78.9%）及びビリルビン上昇（50.5%）等を伴う肝機能障害、黄疸（1.5%）、静脈閉塞性肝疾患（0.8%）があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。定期的に肝機能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。 5) 腎不全…腎不全（2.3%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能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。 6) 腫瘍崩壊症候群…腫瘍崩壊症候群（4.5%）があらわれることがあるので、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。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。 7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）…中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）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を中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 心障害…心嚢液貯留（2.3%）、左室機能不全（1.5%）、心不全（0.8%）、QT 延長（頻度不明）等の心障害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。

使用上の注意（続き）

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害		頻脈		
胃腸障害	悪心（51.5%）、嘔吐（60.6%）、下痢（22.7%）、腹痛	肛門周囲痛、口内炎、口腔内出血、胃腸出血	歯肉出血、膵炎、上腹部痛	口腔内潰瘍形成
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱（28.8%）、粘膜の炎症、疲労、悪寒	易刺激性、浮腫、末梢性浮腫、無力症	多臓器不全、疼痛、全身性浮腫、熱感、異常感	
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低カリウム血症	脱水	
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	骨痛、背部痛、関節痛、筋肉痛	胸壁痛	頚部痛
神経系障害	頭痛（31.8%）	嗜眠、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー	振戦	傾眠、錯感覚
精神障害	不安	激越	精神状態変化	落ち着きのなさ
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸窮迫	頻呼吸
皮膚および皮下組織障害	発疹（22.7%）、手掌･足底発赤知覚不全症候群、そう痒症	紅斑、そう痒性皮疹、脱毛症、皮膚乾燥、多汗症、点状出血	皮膚剥脱、全身性皮疹、全身紅斑、皮膚色素過剰	斑状丘疹性発疹、紅斑性発疹
血管障害	潮紅、低血圧	血腫		
感染症および寄生虫症		単純ヘルペス、口腔カンジダ症、菌血症	帯状疱疹	カテーテル関連感染
免疫系障害	過敏症			
その他		体重減少	聴力低下、挫傷、血尿	黄疸眼

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婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤による治療中は避妊するよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか、本剤を使用中の患者が妊娠した場合は、胎児に異常が生じる可能性があることを患者に十分説明すること。［動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性及び胚致死作用が認められている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［クロファラビンがヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明である。］

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 過量投与

海外の臨床試験において、本剤 70 mg/m^2/日を 5 日間投与された 2 例の小児 ALL 患者において、グレード 4 の高ビリルビン血症、グレード 2 及び 3 の嘔吐、及びグレード 3 の斑状丘疹状皮疹が認められた。

過量投与が疑われた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

注）グレードは NCI-CTC に準じる。

使用上の注意 （続き）	7. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内にのみ投与すること。 (2) 調製時 1) 本剤は希釈して使用すること。 2) 本剤を滅菌済みシリンジフィルター（孔径 0.2 μm）でろ過し、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して最終的に 0.15～0.4 mg/mL の濃度に調製すること。 3) 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむをえず保存する場合は、15～30°C で保存し、24 時間以内に使用すること。使用後の残液は適切に廃棄すること。 4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (3) 投与時 本剤は配合変化試験を実施していないため、他の静注用薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。 8. その他の注意 (1) 本剤のがん原性試験は実施していないが、哺乳類細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）及びラットを用いた小核試験（*in vivo*）において、染色体異常誘発性を示した。なお、細菌突然変異試験法（エームズ試験）においては、変異原性は示されなかった。 (2) 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において精巣毒性が認められているので、性腺に対する影響を考慮すること。［マウス、ラット、及びイヌを用いた試験において、雄の生殖器に用量依存性の有害作用を及ぼすことが示された。1 日用量 3 mg/kg（9 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 17%）を腹腔内投与した雄のマウスにおいて、精細管及び精巣の変性・萎縮が報告された。1 日用量 25 mg/kg（150 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 3 倍）をラットに静脈内投与した 6 ヵ月間の試験では、残留精子細胞を伴う精上皮の両側変性、及び精巣間質細胞の萎縮がみられた。イヌに静脈内投与を行った 6 ヵ月間の試験では、1 日用量 0.375 mg/kg（7.5 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 14%）投与群で、精巣上体の細胞変性及び精巣内の精上皮変性がみられた。1 日用量 75 mg/kg（225 mg/m^2：体表面積に基づく推奨臨床用量の約 4 倍）を投与した雌のマウスで、卵巣萎縮や卵巣変性及び子宮内膜のアポトーシスがみられた。雌のマウスに投与したのは、この用量のみであった。］
添付文書の作成日	2013 年 6 月作成（第 1 版）

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠 10
1.8.2.1 効能・効果（案） 10
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠 10
1.8.2.3 用法・用量（案） 11
1.8.2.4 用法・用量（案）の設定根拠 11
1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠 14
1.8.3.1 使用上の注意 14

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。

astellas AMGEN BioPharma

astellas

日本標準商品分類番号
８７４２９１

承認番号	
薬価収載	20XX 年 XX 月
販売開始	**20XX 年 X 月**
国際誕生	2014 年 12 月

20〇〇年●月 作成（第 1 版）

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

ビーリンサイト®点滴静注用 35μg

Blincyto®

ブリナツモマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤

貯　　法：遮光、2～8°C で保存
使用期限：包装に表示

【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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ビーリンサイト点滴静注用 35μg	
成分・含量（1 バイアル中）	有効成分	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）注 1)	38.5 μg 注 2)
	添加物	クエン酸水和物	3.68 mg
		トレハロース水和物	105.0 mg
		L-リシン塩酸塩	25.55 mg
		ポリソルベート 80	0.70 mg
		pH 調節剤	適量
性状		白色～灰白色の塊（凍結乾燥注射剤）。溶解後注 3) は、無色～淡黄色の液である。	
pH		7.0（溶解後注 3)）	
浸透圧		145～295 mOsm（溶解後注 3)）	

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水 3 mLで溶解したときに12.5 μg/mLとなる。
注 3）本剤 1 バイアルを注射用水 3 mL に溶解したとき。

	輸液安定化液（1 バイアル中）	
添加物	クエン酸水和物	52.5 mg
	L-リシン塩酸塩	2283.8 mg
	ポリソルベート 80	10 mg
	pH 調節剤	適量
	全量	10 mL

【効能・効果】

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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・用量】

通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 μg、それ以降は 1 日 28 μg とする。
○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 μg/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤投与によりサイトカイン放出症候群が発現する可能性があるため、本剤投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。
(2) 副作用が発現した場合は、下表を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行うこと。副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は、投与中断期間が 7 日以内のときは投与中断期間を含め 28 日間を同一サイクルとして投与し、投与中断期間が 7 日を超えたときは、新たなサイクルとして投与すること。投与中断期間が 14 日を超えた場合は、投与を中止すること。

副作用	グレード*	体重 45 kg 以上の患者	体重 45 kg 未満の患者
サイトカイン放出症候群（CRS）	成人の場合：3 小児の場合：2 又は 3	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 μg から開始し、CRS の所見が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 28 μg に増量できる。	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 μg/m^2（体表面積）から開始し、CRS の所見が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 15 μg/m^2（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	
神経学的事象	痙攣発作	痙攣発作が 2 回以上発現した場合には投与を中止すること。	
	成人の場合：3 小児の場合：2 又は 3	グレード 1 以下が 3 日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 μg で投与し、増量しないこと。 1 日 9 μg で投与中にグレード 3 以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに 8 日間以上要した場合には投与を中止すること。	グレード 1 以下が 3 日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 μg/m^2（体表面積）で投与し、増量しないこと。 1 日 5 μg/m^2（体表面積）で投与中にグレード 3 以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに 8 日間以上要した場合には投与を中止すること。
	4	投与を中止すること。	

その他の副作用	3	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9 μgから開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28 μgに増量できる。	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日5 μg/m²（体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15 μg/m²（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

* グレードはNCI-CTCAEに準じる。

(3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(4) 本剤の調製方法について、「適用上の注意」の内容を遵守すること。また、本剤の投与にあたってはインラインフィルター（0.2 μm）を使用し、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者［神経学的事象の症状が悪化する又はあらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］
(2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

(1) 神経学的事象として痙攣発作があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
(2) 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、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。
(3) Infusion reaction を含むサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、随伴徴候として肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、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）
(4) 好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤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。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
(5) 副作用の発現を軽減するため、治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が 50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が 15,000/μL 以上の場合には、デキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

4. 副作用

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした国内第Ib/II相臨床試験（20130265試験）に参加した日本人患者のうち、本剤の投与を受けた18歳以上の患者26例中26例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、サイトカイン放出症候群12例（46.2%）、発熱12例（46.2%）、好中球減少10例（38.5%）及び血小板減少9例（34.6%）であった。また、同試験にて本剤の投与を受けた18歳未満の患者においては9例中8例（88.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、肝酵素上昇6例（66.7%）、発熱6例（66.7%）、サイトカイン放出症候群5例（55.6%）及び腹痛4例（44.4%）であった。（承認時）

18歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第III相比較対照臨床試験（00103311試験）において本剤の投与を受けた267例中214例（80.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱104例（39.0%）、好中球減少39例（14.6%）、サイトカイン放出症候群36例（13.5%）、発熱性好中球減少症29例（10.9%）、頭痛27例（10.1%）、肝酵素上昇27例（10.1%）及び血小板減少27例（10.1%）であった。（承認時）

18歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第II相臨床試験（20120216試験）において本剤の投与を受けた45例中41例（91.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱21例（46.7%）、発熱性好中球減少症11例（24.4%）、貧血6例（13.3%）、頭痛5例（11.1%）及び肝酵素上昇5例（11.1%）であった。（承認時）

18歳未満の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第I/II相臨床試験（MT103-205試験）において本剤の投与を受けた93例中80例（86.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱61例（65.6%）、貧血18例（19.4%）、サイトカイン放出症候群15例（16.1%）、肝酵素上昇15例（16.1%）、血小板減少15例（16.1%）、白血球減少14例（15.1%）、好中球減少14例（15.1%）及び頭痛11例（11.8%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 神経学的事象
脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象（29.3%）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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
2) 感染症
サイトメガロウイルス感染（1.1%）、肺炎（1.1%）、敗血症（0.9%）等の感染症（14.1%）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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）
3) サイトカイン放出症候群
サイトカイン放出症候群（18.2%）があらわれることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）があらわれることがある。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、中断、減量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) 腫瘍崩壊症候群
腫瘍崩壊症候群（2.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、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、投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）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。

5）骨髄抑制
好中球減少（15.5%）、血小板減少（12.7%）、貧血（12.3%）、発熱性好中球減少症（12.3%）等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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

6）膵炎
膵炎（1.6%）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、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			白血病髄外浸潤
血液およびリンパ系障害		凝血異常、国際標準比（INR）増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝および栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、ＣＳＦ細胞数異常、ＣＳＦリンパ球数異常、ＣＳＦ蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図ＱＴ延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻漏、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐血、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、顎痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎および尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性および遺伝性障害			形成不全
生殖系および乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腟出血
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛	胸痛、Ｃ－反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群
傷害、中毒および処置合併症			転倒、挫傷、肋骨骨折
その他		血中アルカリホスファターゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は再発又は難治性のＢ細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205 試験）、並びに国内臨床試験（20130265 試験）の結果の集計による。

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性は、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある。］

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト Ig は母乳中に移行することが知られている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児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

徴候、症状：18 歳未満の患者において、1 日 30 μg/m^2（最大耐量／推奨用量を超える）を投与した 1 例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある。
処置：速やかに投与中断し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤調製時の注意

1）注射用水 3 mL を本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解すること（溶解後の容量：3.1 mL、最終濃度：12.5 μg/mL）。

2）輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。

3）本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。本剤の溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しないこと。

4）本剤はフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHP を含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避けること。また、インラインフィルターは無菌でパイロジェンフリーかつ低タンパク質結合性のものを用いること。

5）輸液バッグに生理食塩液を全量として 270 mL となるように調製する。

6）5）の輸液バッグに輸液安定化液 5.5 mL を無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。輸液

安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。

7) 表 1、表 2 を参考に 1) で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

表 1　注射液の調製法の例示（体重 45 kg 以上の患者）

生理食塩液			270 mL
輸液安定化液			5.5 mL
用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1 日 9 μg	24 時間	10 mL/時間	0.83 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.7 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	2.5 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	3.3 mL
1 日 28 μg	24 時間	10 mL/時間	2.6 mL
	48 時間	5 mL/時間	5.2 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	8 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	10.7 mL

表 2　注射液の調製法の例示（体重 45 kg 未満の患者）

生理食塩液				270 mL
輸液安定化液				5.5 mL
用量	投与時間	注入速度	体表面積 (m^2)	本剤溶解液注入量
1 日 5 μg/m^2	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	0.7 mL
			1.4-1.49	0.66 mL
			1.3-1.39	0.61 mL
			1.2-1.29	0.56 mL
			1.1-1.19	0.52 mL
			1-1.09	0.47 mL
			0.9-0.99	0.43 mL
			0.8-0.89	0.38 mL
			0.7-0.79	0.33 mL
			0.6-0.69	0.29 mL
			0.5-0.59	0.24 mL
			0.4-0.49	0.2 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	1.4 mL
			1.4-1.49	1.3 mL
			1.3-1.39	1.2 mL
			1.2-1.29	1.1 mL
			1.1-1.19	1 mL
			1-1.09	0.94 mL
			0.9-0.99	0.85 mL
			0.8-0.89	0.76 mL
			0.7-0.79	0.67 mL
			0.6-0.69	0.57 mL
			0.5-0.59	0.48 mL
			0.4-0.49	0.39 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL
			0.8-0.89	1.1 mL
			0.7-0.79	1 mL
			0.6-0.69	0.86 mL
			0.5-0.59	0.72 mL
			0.4-0.49	0.59 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	2.8 mL
			1.4-1.49	2.6 mL
			1.3-1.39	2.4 mL
			1.2-1.29	2.3 mL
			1.1-1.19	2.1 mL
			1-1.09	1.9 mL
			0.9-0.99	1.7 mL
			0.8-0.89	1.5 mL
			0.7-0.79	1.3 mL
			0.6-0.69	1.2 mL
			0.5-0.59	0.97 mL
			0.4-0.49	0.78 mL
1 日 15 μg/m^2	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL
			0.8-0.89	1.1 mL
			0.7-0.79	1 mL
			0.6-0.69	0.86 mL
			0.5-0.59	0.72 mL
			0.4-0.49	0.59 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	4.2 mL
			1.4-1.49	3.9 mL
			1.3-1.39	3.7 mL
			1.2-1.29	3.4 mL
			1.1-1.19	3.1 mL
			1-1.09	2.8 mL
			0.9-0.99	2.6 mL
			0.8-0.89	2.3 mL
			0.7-0.79	2 mL
			0.6-0.69	1.7 mL
			0.5-0.59	1.4 mL
			0.4-0.49	1.2 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	6.3 mL
			1.4-1.49	5.9 mL
			1.3-1.39	5.5 mL
			1.2-1.29	5.1 mL
			1.1-1.19	4.7 mL
			1-1.09	4.2 mL
			0.9-0.99	3.8 mL
			0.8-0.89	3.4 mL
			0.7-0.79	3 mL
			0.6-0.69	2.6 mL
			0.5-0.59	2.2 mL
			0.4-0.49	1.8 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	8.4 mL
			1.4-1.49	7.9 mL
			1.3-1.39	7.3 mL
			1.2-1.29	6.8 mL
			1.1-1.19	6.2 mL
			1-1.09	5.7 mL
			0.9-0.99	5.1 mL
			0.8-0.89	4.6 mL
			0.7-0.79	4 mL
			0.6-0.69	3.4 mL
			0.5-0.59	2.9 mL
			0.4-0.49	2.3 mL

8) 本剤を注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8°C、遮光）し、凍結させないこと。冷蔵保存する場合は 24 時間を超えないこと。

9) 輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて 4 日間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8°C、遮光）すること。冷蔵保存する場合は 10 日間を超えないこと。

(2) 薬剤投与時の注意

1) 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。

2) 過量投与等の原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないこと。

3) 輸液バッグから空気を抜き、無菌のフィルター（0.2 μm）を接続した輸液ポンプを用いて、表 1、表 2 に示す注入速度に従い持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングすること（生理食塩液ではプライミングしないこと）。

4) マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与すること。

10. その他の注意

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬 物 動 態】

1. 血清中濃度（日本人）

(1) 成人（18 歳以上）

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ 1 日 9 μg を 7 日間、その後 1 日 28 μg を 21 日間持続点滴静注し、14 日間休薬（1 サイクル目）した後、2 サイクル

目以降は 1 日 28 μg を 28 日間持続点滴静注したとき[注4)] の血清中ブリナツモマブの濃度時間推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 3 に示す。[1)]

注 4）本剤の承認用法・用量は、45 kg 以上の患者には 1 日 9 μg を 7 日間、その後 1 日 28 μg を 21 日間持続点滴静注する。45 kg 未満の患者には 1 日 5 μg/m² （体表面積）を 7 日間、その後 1 日 15 μg/m² （体表面積）を 21 日間持続点滴静注する。

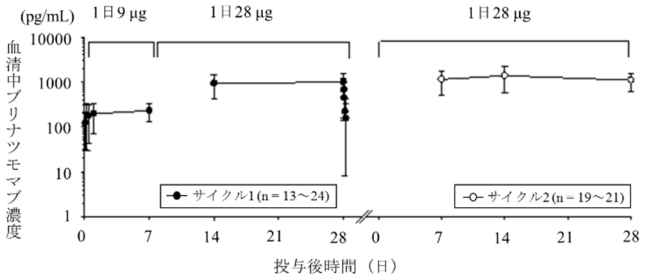


図 1　成人（18 歳以上）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表 3　成人（18 歳以上）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	サイクル	n	C_{ss}*1 (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
1 日 9 μg	1	23	191 ± 90.8	―	2.44 ± 1.19	―
1 日 28 μg	1	25	948 ± 488	2.38 ± 1.36*2	1.62 ± 0.925	6.02 ± 6.09*2
	2	21	1,150 ± 575	―	1.34 ± 0.915	―

*1：定常状態における血清中濃度（投与開始から 24 時間以降又は $t_{1/2}$ の約 5 倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出）、*2：n＝24、―：算出せず

（2）小児（18 歳未満）

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブ 1 日 5 μg/m²（体表面積）を 7 日間、その後 1 日 15 μg/m²（体表面積）を 21 日間持続点滴静注し、14 日間休薬（1 サイクル目）した後、2 サイクル目以降は 1 日 15 μg/m²（体表面積）を 28 日間持続点滴静注したとき[注4)] の血清中ブリナツモマブの濃度時間推移を図 2 に、薬物動態パラメータを表 4 に示す。[1)]

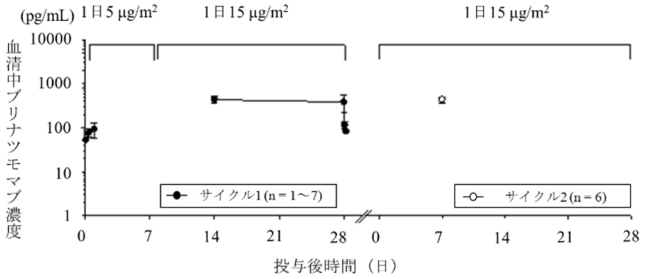


図 2　小児（18 歳未満）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表 4　小児（18 歳未満）の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与量	サイクル	n	C_{ss}*1 (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)	V_z (L/m²)
1 日 5 μg/m²	1	7	113 ± 65.0	―	2.29 ± 1.02	―
1 日 15 μg/m²	1	7	361 ± 137	1.92 ± 1.12*2	2.02 ± 1.02	5.05±3.35*2
	2	6	427 ± 66.0	―	1.49 ± 0.218	―

*1：定常状態における血清中濃度（投与開始から 24 時間以降又は $t_{1/2}$ の約 5 倍以上の時間が経過した後の血清中濃度に基づき算出）、*2：n＝5、―：算出せず

2. 腎機能障害患者（日本人及び外国人）

成人及び小児の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病患者並びに成人の非ホジキンリンパ腫患者（正常腎機能患者：531 例、軽度腎機能障害患者：143 例、中等度腎機能障害患者：47 例）[注5)] にブリナツモマブを持続点滴静注したときの CL の平均値の差は、中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で 2 倍未満であった。CL の個体間変動は大きく（CV%：最大値 93.5%）、軽度及び中等度腎機能障害患者における CL は正常腎機能患者の範囲内であった。[2)]

注 5）本剤の承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された臨床試験のデータも含む。（【用法・用量】の項参照）

【臨 床 成 績】

1. 国内臨床試験

国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）[3)]

再発又は難治性[注6)] の B 細胞性急性リンパ性白血病患者 35 例（第 Ib 相パート 14 例（成人（18 歳以上）[注7)] 5 例、小児（18 歳未満）[注8)] 9 例）、第 II 相パート：成人（18 歳以上）[注7)] 21 例）に、本剤を投与した[注9)]。第 II 相パートにおいて、最初の 2 サイクル以内に CR 又は CRh*[注10)] が得られた患者の割合は 38.1%（8/21 例（CR 5 例、CRh* 3 例）、95%信頼区間：18.1%～61.6%）であった。また、第 Ib 相パートの小児の患者において、寛解[注11)] が得られた患者の割合は 55.6%（5/9 例、95%信頼区間：21.2%～86.3%）であった。

注 6）以下のいずれかに該当する患者：

成人
- 一次治療後に再発又は難治性と判断され、初回寛解期間が 12 カ月以下の患者
- 初回救援療法後に再発又は難治性と判断された患者
- 同種造血幹細胞移植実施後 12 カ月以内に再発又は難治性と判断された患者

小児
- 2 回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  - 初回再発患者：十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  - 初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注 7）フィラデルフィア染色体陰性の患者。

注 8）フィラデルフィア染色体の有無を問わない。

注 9）28 日間の持続点滴静注と 14 日間の休薬を 1 サイクルとし、①18 歳以上の患者又は②18 歳未満の患者に対し、1 サイクル目の最初の 7 日間は 1 日①9 μg 又は②5 μg/m²（体表面積）、以降は①28 μg 又は②15 μg/m²（体表面積）を持続静脈内投与し、最大 5 サイクルまで投与した。

注 10）骨髄芽球率が 5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数 100,000/μL 超かつ好中球絶対数 1,000/μL 超（CR）又は末梢血の血小板数 50,000/μL 超かつ好中球絶対数 500/μL 超（CRh*）の場合。

注 11）骨髄芽球率が 5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

2. 海外臨床試験

海外第III相試験（00103311試験）[4, 5)]

成人（18歳以上）の再発又は難治性[注12)] のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病患者405例（標準化学療法群：134例、本剤群：271例）に対して、標準化学療法[注13)] と本剤[注14)] を比較した。主要評価項目である全生存期間の結果（中央値（95%信頼区間））は、標準化学療法群で4.0カ月（2.9～5.3カ月）、本剤群で7.7カ月（5.6～9.6カ月）であり、標準化学療法群に対して本剤群で有意な延長を示した（ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55～0.93）、P=0.012（層別ログランク検定））。

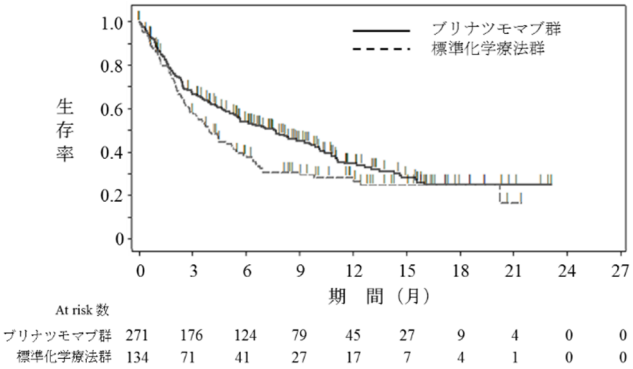


図 3 全生存期間のKaplan-Meier曲線（海外臨床試験）

注 12）以下のいずれかに該当する患者：
- 初回寛解導入療法又は救援療法に難治性と判断された患者
- 初回寛解期間 12 カ月以内に再発し、未治療であった患者
- 2 回以上再発し、未治療であった患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者

注 13）下記のレジメンのうちいずれかを施行した：FLAG（フルダラビン、シタラビン（Ara-C）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の併用投与）を含む化学療法、大量 Ara-C 療法を含む化学療法、大量メトトレキサート療法を含む化学療法、クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法

注 14）寛解導入療法期及び地固め療法期は 28 日間の持続点滴静注と 14 日間の休薬を 1 サイクルとし、維持療法期は 28 日間の持続点滴静注と 56 日間の休薬を 1 サイクルとした。寛解導入療法期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は 1 日 9 μg、以降は 28 μg を持続静脈内投与し、寛解導入療法期として 2 サイクル、地固め療法期として最大 3 サイクル、維持療法期として最大 12 カ月間まで投与した。

海外第I/II相試験（MT103-205試験）[6, 7]

小児（18歳未満）の再発又は難治性[注15]のB細胞性急性リンパ性白血病患者[注8]93例に本剤を投与した。第II相パートで本剤を投与[注9]された44例における、最初の2サイクル以内に寛解[注16]が得られた患者の割合は31.8%（14/44例、95%信頼区間：18.6%～47.6%）であった。

注15）以下のいずれかに該当する患者：
- 2 回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  - 初回再発患者：4週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  - 初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注16）骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない。

海外第 II 相試験（20120216 試験）[8, 9]

成人（18 歳以上）の再発又は難治性[注 17]のフィラデルフィア染色体陽性 B 細胞性急性リンパ性白血病患者 45 例に本剤を投与した[注 9]。最初の 2 サイクル以内に CR 又は CRh*[注 10]が得られた患者の割合は 35.6%（16/45 例（CR 14 例、CRh* 2 例）、95%信頼区間：21.9%～51.2%）であった。

注17）以下のいずれかに該当する患者：
- 第 2 世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤 1 剤以上による治療後に再発又は難治性と判断された患者
- 第 2 世代チロシンキナーゼ阻害剤に忍容性がなく、かつ、イマチニブメシル酸塩に忍容性がない又は難治性と判断された患者

【薬 効 薬 理】

1. 作用機序

ブリナツモマブは、CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクである。ブリナツモマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、架橋することによりT細胞を活性化し、CD19陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

2. 薬理作用

（1） *in vitro* 試験

ブリナツモマブは、ヒト末梢血単核球（PBMC）の存在下において、ヒト B 細胞性急性リンパ性白血病由来 NALM-6、KOPN-8、SEM 細胞株等に対して増殖抑制作用を示した。[10, 11]

（2） *in vivo* 試験

ブリナツモマブは、NALM-6 及び SEM 細胞株をヒト PBMC とともに皮下移植した非肥満型糖尿病/重度複合型免疫不全（NOD/SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ブリナツモマブは、NALM-6 細胞株をヒト PBMC とともに静脈内移植した NOD/SCID マウスにおいて、生存期間の延長を示した。[12, 13]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
Blinatumomab（Genetical Recombination）

本 質：ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり、1－111 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、127－250 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、256－374 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、393－498 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域からなる。ブリナツモマブは、504 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。（分子量：約 54,000）

【包 装】

ビーリンサイト点滴静注用 35μg：1 バイアル（輸液安定化液 10 mL 1 バイアル添付）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1） 社内資料：日本人患者における薬物動態
2） 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
3） 社内資料：20130265 試験 日本人第 Ib/II 相試験
4） 社内資料：00103311 試験 海外第 III 相試験
5） Kantarjian H, et al.：N Engl J Med. 376, 836, 2017.
6） 社内資料：MT103-205 試験 海外第 I/II 相試験
7） von Stackelberg A, et al.：J Clin Oncol. 34,4381,2016.
8） 社内資料：20120216 試験 海外第 II 相試験
9） Martinelli G, et al.：J Clin Oncol. 35, 1795, 2017.
10） Dreier T, et al.：Int J Cancer. 100, 690, 2002.
11） 社内資料：103-PCD-0076 試験 白血病由来細胞株を用いた *in vitro* での検討
12） 社内資料：103-PCD-0099 試験 腫瘍細胞株移植モデルを用いた検討
13） Dreier T, et al.：J Immunol. 170, 4397, 2003.

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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。

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1 丁目 7 番 12 号
0120-790-549
アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
0120-189-371

製造販売(輸入)
アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内1丁目7番12号
AABP-EVO-A○.0

発売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
RPA3180○Z01

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

ブリナツモマブの効能・効果は、再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病（R/R B-ALL）を対象とした臨床試験成績に基づき評価した。これらの試験成績において、ブリナツモマブは R/R B-ALL 患者において臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示した。

- 成人のフィラデルフィア染色体陰性（Ph－）R/R B-ALL 患者を対象とした主要な海外第 III 相検証試験である 00103311 試験の有効性評価の結果、ブリナツモマブは、現在標準治療として用いられている化学療法レジメンよりも優れていることを示す結果が得られた。
  - 主要評価項目である全生存期間（OS）の中央値は、標準化学療法群で 4.0 カ月、ブリナツモマブ群で 7.7 カ月であり、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で有意に延長した（ハザード比 0.71［95%CI：0.55～0.93］、P=0.012［層別ログランク検定］）。
  - 主な副次評価項目である投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率（完全寛解／造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解／造血機能の回復が不十分な完全寛解［CR/CRh*/CRi］率）は、標準化学療法群で 24.6%（95% CI：17.6%～32.8%）、ブリナツモマブ群で 43.9%（95% CI：37.9%～50.0%）であり、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で優れていた。また、無イベント生存期間（EFS）においても、同様にブリナツモマブ群で優れていた。
- 成人の Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした海外第 II 相試験である MT103-211 試験においても、00103311 試験のブリナツモマブ群と同様の結果が得られた（CR/CRh*率：42.9%［95%CI：35.7%～50.2%］、OS の中央値：6.1 カ月［95%CI：4.2～7.5］）。
- 成人のフィラデルフィア染色体陽性（Ph＋）R/R B-ALL 患者を対象とした海外第 II 相試験である 20120216 試験では、第二世代以降のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）が奏効せず、治療選択肢が限られている特に高リスクの患者集団が組み入れられたが、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 35.6%（95%CI：21.9%～51.2%）、OS の中央値は 7.1 カ月（95%CI：5.6～NE）であり、00103311 試験及び MT103-211 試験と一貫した有効性が認められた。
- 上記の試験の結果により、フィラデルフィア染色体の有無に関わらず、ブリナツモマブの効果が裏付けられた。
- 日本人の成人 Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした 20130265 試験の第 Ib 相パートでは、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 80.0%（95% CI：28.4%～99.5%）であり、データカットオフ時点（2016 年 12 月 19 日）で 5 例中 1 例は生存が確認され、4 例はそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。20130265 試験における被験者数は限られるものの、他の非日本人対象の 3 試験と比較して遜色のない結果が示された。
- 小児の R/R B-ALL 患者を対象とした主要な海外第 II 相試験である MT103-205 試験では、主要評価項目であるブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR 率）は、ブ

リナツモマブ 5-15 μg/m^2/day 投与において 38.6%（95%CI：27.2%～51.0%）であり、5-15 μg/m^2/day 投与での OS の中央値は 7.5 カ月（95%CI：4.0～11.8）であった。

- 日本人小児の R/R B-ALL 患者を対象とした 20130265 試験の第 Ib 相パートでは、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR 率は 55.6%（95% CI：21.2%～86.3%）であり、MT103-205 試験における結果と遜色のない結果が示された。データカットオフ時点（2016 年 12 月 19 日）で 9 例中 6 例の生存が確認され、3 例はそれぞれ 0.9、4.6 及び 8.4 カ月で死亡した。
- 小児被験者では、OS の評価項目は 20130265 試験での観察期間が限られていることから日本人と非日本人を比較できなかったが、血液学的寛解においては海外試験で示された有効性と同等の有効性を日本人においても期待できることを示唆する結果が得られた。

以上より、ブリナツモマブは R/R B-ALL において、成人及び小児のいずれにおいても、すべての試験で一貫した OS 及び高い完全寛解率を示した。また、20130265 試験第 Ib 相パートの結果と海外試験の結果とを比較した結果、薬物動態（PK）、安全性及び有効性は日本人被験者と非日本人被験者で同様であることが示された。国内臨床試験及び海外臨床試験におけるブリナツモマブの PK は成人、小児のいずれにおいてもおおむね同様の範囲内であった。国内 20130265 試験では新たな安全性のシグナルは認められず、有効性の結果は海外試験と遜色のない結果が示された。また、ブリナツモマブの PK は内因性及び外因性要因の影響を受けにくいと考えられた。従って、第 1.8.2.1 項に示した効能・効果を設定した。

1.8.2.3　用法・用量（案）

通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 μg、それ以降は 1 日 28 μg とする。

○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 μg/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。

1.8.2.4　用法・用量（案）の設定根拠

海外では現在、R/R B-ALL の治療におけるブリナツモマブの推奨用法・用量は、体重 45 kg 以上の患者に対しては固定用量（1 サイクル目の 1 週目に 9 μg/day、1 サイクル目の 2～4 週目に 28 μg/day、その後のサイクルでは 28 μg/day）、体重 45 kg 未満の患者に対しては体表面積（BSA）補正用量（1 サイクル目の 1 週目に 5 μg/m^2/day、1 サイクル目の 2～4 週目に 15 μg/m^2/day、その後のサイクルでは 15 μg/m^2/day）を持続点滴静脈内（cIV）投与することとされている。この体重のカットオフ値（45 kg）は、米国の初回承認申請時に、主に成人を対象とした試験における体重範囲（データが得られた被験者における最低体重が 44 kg［1 例］）に基づいて決定された（モジュール

2.7.2 第 3.4.3 項）。固定用量が安全かつ有効であることは、成人患者を対象とした第 II 相試験（MT103-211 及び 20120216 試験）並びに第 III 相検証試験（00103311 試験）において示されており、BSA 補正用量の有効性及び安全性については小児患者を対象とした第 II 相 MT103-205 試験で確認されている。

これらの海外試験における試験デザインに従い、日本人 R/R B-ALL を対象とした 20130265 試験は、成人及び小児被験者に対して、それぞれ固定用量（9-28 μg/day）及び BSA 補正用量（5-15 μg/m^2/day）でブリナツモマブを投与したときの安全性、有効性及び PK を評価するようにデザインされた。

その結果、ブリナツモマブの PK は日本人と非日本人被験者とで類似していることが示され、同様に、日本人と非日本人被験者とで類似した安全性及び有効性が認められた。検討した用法・用量ではいずれの日本人被験者においても用量制限毒性の発現は認められず、成人及び小児 R/R B-ALL における推奨用量はそれぞれ 9-28 μg/day 及び 5-15 μg/m^2/day と決定された。これらはそれぞれ、海外における成人及び小児に対する用法・用量と一致している。また、これらの用法・用量については、日本人の成人及び小児被験者の双方において有効性が認められた。

なお、成人及び小児における試験で示された安全性及び有効性の結果より、体重が 45 kg 未満の場合の投与量は、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えるべきではないと考えられたことから、体重が 45 kg 未満の場合の用法・用量において、「ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。」とした。

以上より、海外試験の用法・用量を国内 20130265 試験で検討した結果、安全かつ有効であったことから、本邦における R/R B-ALL の治療においても非日本人集団と同一の用法・用量が推奨されると考えた。

さらに、20130265 試験で用いた投与スケジュール（寛解導入療法として 2 サイクル、さらに地固め療法として最大 3 サイクル、合計最大 5 サイクル）に加え、合計 28 日間の持続点滴静注と 56 日間の休薬を 1 サイクルとして最大 4 サイクルまでを維持療法として投与することができることとした。維持療法が設定された 00103311 試験において、ブリナツモマブの維持療法を受けた被験者の安全性プロファイルは、ブリナツモマブの ALL 患者を対象とした試験を通じて認められた安全性プロファイルと類似しており、本試験でブリナツモマブの維持療法を受けた被験者に新たな安全性の懸念は認められなかった。このことから、維持療法期でブリナツモマブの投与を受ける小児患者、Ph＋患者及び日本人患者においても、同様の安全性プロファイルが認められると予測される。また、維持療法の有効性を検討するために、累積生存率を維持療法あり、維持療法なしの 2 群間で比較検討するためにランドマーク解析を行った。ランドマーク日を一番早い維持療法の開始日となる Day 211 とした。維持療法なし群は、血液学的寛解を達成し、5 サイクル終了時点でも寛解を維持できていたが、維持療法に移行しなかった被験者を対象とした。なお、被験者数が少数であるため、00103311 試験に加え MT103-211 試験の結果も解析に含めた。その結果、2 群間で統計学的有意差は認められなかったものの、累積生存率のオッズ比は 0.586（95% CI: 0.199, 1.726）であった。従って、ブリナツモマブを治療選択肢が限られる R/R B-ALL 患者の維持療法期における治療選択肢として加えることには意義があると考え、維持療法も設定することとした。

以上より、第 1.8.2.3 項に示した用法・用量を設定した。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意

使用上の注意は、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内及び海外臨床試験成績、本剤の企業中核データシート（CDS）を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータおよび情報については、「使用上の注意の解説」に記載し注意喚起を図る予定である。

使用上の注意（案）	設定の根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いため、本剤の CDS に基づき設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 急性リンパ性白血病の活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作等の中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者［神経学的事象の症状が悪化する又はあらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ (2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］	(1) 本剤投与と神経学的事象発現に関連性が認められていることから設定した。 (2) 本剤投与と骨髄抑制及び感染症発現に関連性が認められていることから設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 神経学的事象として痙攣発作があらわれることがある。痙攣発作の発現後、投与再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照） (2) 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、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。 (3) Infusion reaction を含むサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、随伴徴候として肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査等を行い、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） (4) 好中球減少、血小板減少、貧血、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤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。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照） (5) 副作用の発現を軽減するため、治療前に骨髄中の白血病性芽球の割合が 50%超又は末梢血中の白血病性芽球数が 15,000/μL 以上の場合には、デキサメタゾンによる治療を行った後、本剤を投与することが望ましい。	(1) 本剤投与後に痙攣発作が発現した患者に投与再開する場合の痙攣発作の二次予防として、CDS に基づき注意喚起のため設定した。 (2) 神経学的事象があらわれるおそれがあることから、自動車の運転等、危険を伴う機械を操作する際には注意するよう、患者に説明する必要があると考え設定した。 (3) 国内外臨床試験においてサイトカイン放出症候群及び随伴徴候の発現が報告されているため、CDS に基づき設定した。 (4) 国内外臨床試験においてこれらの骨髄抑制の発現が報告されているため設定した。 (5) 本剤投与に伴う神経学的事象、サイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群の予防のため、CDS に基づき設定した。

<table>
<tr><td>

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<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>
<tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行う。</td><td>本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。</td></tr>
</table>

</td><td>B細胞数が正常範囲でない状態での生ワクチンの予防接種の安全性は確立されていないため設定した。</td></tr>
<tr><td>

4. 副作用

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした国内第Ib/II相臨床試験（20130265試験）に参加した日本人患者のうち、本剤の投与を受けた18歳以上の患者26例中26例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、サイトカイン放出症候群12例（46.2%）、発熱12例（46.2%）、好中球減少10例（38.5%）及び血小板減少9例（34.6%）であった。また、同試験にて本剤の投与を受けた18歳未満の患者においては9例中8例（88.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は、肝酵素上昇6例（66.7%）、発熱6例（66.7%）、サイトカイン放出症候群5例（55.6%）及び腹痛4例（44.4%）であった。（承認時）

18歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第III相比較対照臨床試験（00103311試験）において本剤の投与を受けた267例中214例（80.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱104例（39.0%）、好中球減少39例（14.6%）、サイトカイン放出症候群36例（13.5%）、発熱性好中球減少症29例（10.9%）、頭痛27例（10.1%）、肝酵素上昇27例（10.1%）及び血小板減少27例（10.1%）であった。（承認時）

18歳以上の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第II相臨床試験（20120216試験）において本剤の投与を受けた45例中41例（91.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱21例（46.7%）、発熱性好中球減少症11例（24.4%）、貧血6例（13.3%）、頭痛5例（11.1%）及び肝酵素上昇5例（11.1%）であった。（承認時）

18歳未満の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外第I/II相臨床試験（MT103-205試験）において本剤の投与を受けた93例中80例（86.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱61例（65.6%）、貧血18例（19.4%）、サイトカイン放出症候群15例（16.1%）、肝酵素上昇15例（16.1%）、血小板減少15例（16.1%）、白血球減少14例（15.1%）、好中球減少14例（15.1%）及び頭痛11例（11.8%）であった。（承認時）

</td><td>国内外臨床試験（20130265、00103311、20120216、MT103-205試験）の結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>

(1) 重大な副作用

1) 神経学的事象

脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等の神経学的事象（29.3%）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、中断、減量等の適切な処置を行う

</td><td>国内外臨床試験（20130265、00103311、20120216、MT103-205試験）の結果に基づき設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>こと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
2) 感染症
サイトメガロウイルス感染（1.1%）、肺炎（1.1%）、敗血症（0.9%）等の感染症（14.1%）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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）
3) サイトカイン放出症候群
サイトカイン放出症候群（18.2%）があらわれることがあり、随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）があらわれることがある。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、中断、減量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) 腫瘍崩壊症候群
腫瘍崩壊症候群（2.3%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、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、投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）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。
5) 骨髄抑制
好中球減少（15.5%）、血小板減少（12.7%）、貧血（12.3%）、発熱性好中球減少症（12.3%）等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、中断、減量等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
6) 膵炎
膵炎（1.6%）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、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量等の適切な処置を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</td><td></td><td></td><td>白血病髄外浸潤</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>凝血異常、国際標準比（INR）増加</td><td>好酸球増加</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td>免疫グロブリン減少</td><td></td><td>移植片対宿主病、過敏症</td></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重</td><td>高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加</td></tr>
</table></td><td>国内外臨床試験（20130265、00103311、20120216、MT103-205 試験）の結果に基づき設定した。</td></tr>
</table>

		増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、ＣＳＦ細胞数異常、ＣＳＦリンパ球数異常、ＣＳＦ蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図ＱＴ延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、しゃっくり、低酸素症、肺水腫、頻呼吸、肺障害、胸膜痛、肺高血圧症、鼻漏、胸骨の炎症
胃腸障害		下痢、嘔吐、腹痛、口内炎、便秘	腹水、腹部膨満、胃炎、イレウス、大腸炎、口内乾燥、心窩部不快感、鼓腸、吐血、口の感覚鈍麻、口腔内出血、口腔知覚不全、腸壁気腫症
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	肝障害	肝炎、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、顎痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎および尿路障害			血中クレアチニン増加、乏尿、急性腎障害、高カルシウム血症性腎症、尿意切迫、ネフローゼ症候群、頻尿、蛋白尿、腎機能障害、尿閉
先天性、家族性および遺伝性障害			形成不全
生殖系および乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腟出血

<table>
<tr><td>
<table>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>悪寒、浮腫、倦怠感、疼痛</td><td>胸痛、C－反応性蛋白増加、歩行障害、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高熱、多臓器機能不全症候群、穿刺部位紅斑、全身性炎症反応症候群</td></tr>
<tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td></td><td>転倒、挫傷、肋骨骨折</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td></tr>
</table>
重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205試験）、並びに国内臨床試験（20130265試験）の結果の集計による。
</td><td></td></tr>
<tr><td>**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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td><td>高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いことから設定した。</td></tr>
<tr><td>**6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
(1)　本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性は、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤の妊娠中の曝露により胎児のリンパ球数が減少する可能性がある。］
(2)　授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦には投与する場合には授乳を中止させること。［本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgは母乳中に移行することが知られている。］</td><td>動物実験の結果及び本剤のCDSに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>**7.　小児等への投与**
低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］</td><td>平成9年4月25日付薬発第607号厚生省薬務局長通知に基づき設定した。小児を対象とした国内外臨床試験を実施しているが、低出生体重児及び新生児に対しての使用経験はない。</td></tr>
<tr><td>**8.　過量投与**
徴候、症状：18歳未満の患者において、1日30 μg/m^2（最大耐量／推奨用量を超える）を投与した1例に生命を脅かすサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を伴う致死的な心不全が発現したとの報告がある。
処置：速やかに投与中断し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>海外臨床試験の結果に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>**9.　適用上の注意**
(1)　薬剤調製時の注意
1)　注射用水3 mLを本剤のバイアルの内壁に沿って</td><td>本剤のCDSに基づき設定した。</td></tr>
</table>

無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解すること（溶解後の容量：3.1 mL、最終濃度：12.5 μg/mL）。

2) 輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。

3) 本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。本剤の溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しないこと。

4) 本剤はフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）と接触すると粒子を形成する可能性があるため、DEHP を含有する輸液バッグ、輸液ポンプのカセット、及び輸液チューブの使用は避けること。また、インラインフィルターは無菌でパイロジェンフリーかつ低タンパク質結合性のものを用いること。

5) 輸液バッグに生理食塩液を全量として 270mL となるように調製する。

6) 5)の輸液バッグに輸液安定化液 5.5mL を無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。

7) 表 1、表 2 を参考に 1) で本剤を溶解したバイアルから必要量を取り出し輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

表 1　注射液の調製法の例示（体重45 kg 以上の患者）

生理食塩液			270 mL
輸液安定化液			5.5 mL
用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1 日 9 μg	24 時間	10 mL/時間	0.83 mL
	48 時間	5 mL/時間	1.7 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	2.5 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	3.3 mL
1 日 28 μg	24 時間	10 mL/時間	2.6 mL
	48 時間	5 mL/時間	5.2 mL
	72 時間	3.3 mL/時間	8 mL
	96 時間	2.5 mL/時間	10.7 mL

表 2　注射液の調製法の例示（体重45 kg 未満の患者）

生理食塩液				270 mL
輸液安定化液				5.5 mL
用量	投与時間	注入速度	体表面積 (m^2)	本剤溶解液注入量
1 日 5 μg/m^2	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	0.7 mL
			1.4-1.49	0.66 mL
			1.3-1.39	0.61 mL
			1.2-1.29	0.56 mL
			1.1-1.19	0.52 mL
			1-1.09	0.47 mL
			0.9-0.99	0.43 mL
			0.8-0.89	0.38 mL

				0.7-0.79	0.33 mL		
				0.6-0.69	0.29 mL		
				0.5-0.59	0.24 mL		
				0.4-0.49	0.2 mL		
		48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	1.4 mL		
				1.4-1.49	1.3 mL		
				1.3-1.39	1.2 mL		
				1.2-1.29	1.1 mL		
				1.1-1.19	1 mL		
				1-1.09	0.94 mL		
				0.9-0.99	0.85 mL		
				0.8-0.89	0.76 mL		
				0.7-0.79	0.67 mL		
				0.6-0.69	0.57 mL		
				0.5-0.59	0.48 mL		
				0.4-0.49	0.39 mL		
		72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL		
				1.4-1.49	2 mL		
				1.3-1.39	1.8 mL		
				1.2-1.29	1.7 mL		
				1.1-1.19	1.6 mL		
				1-1.09	1.4 mL		
				0.9-0.99	1.3 mL		
				0.8-0.89	1.1 mL		
				0.7-0.79	1 mL		
				0.6-0.69	0.86 mL		
				0.5-0.59	0.72 mL		
				0.4-0.49	0.59 mL		
		96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	2.8 mL		
				1.4-1.49	2.6 mL		
				1.3-1.39	2.4 mL		
				1.2-1.29	2.3 mL		
				1.1-1.19	2.1 mL		
				1-1.09	1.9 mL		
				0.9-0.99	1.7 mL		
				0.8-0.89	1.5 mL		
				0.7-0.79	1.3 mL		
				0.6-0.69	1.2 mL		
				0.5-0.59	0.97 mL		
				0.4-0.49	0.78 mL		
	1 日 15 μg/m^2	24 時間	10 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL		
				1.4-1.49	2 mL		
				1.3-1.39	1.8 mL		
				1.2-1.29	1.7 mL		
				1.1-1.19	1.6 mL		
				1-1.09	1.4 mL		
				0.9-0.99	1.3 mL		
				0.8-0.89	1.1 mL		
				0.7-0.79	1 mL		
				0.6-0.69	0.86 mL		
				0.5-0.59	0.72 mL		
				0.4-0.49	0.59 mL		
		48 時間	5 mL/時間	1.5-1.59	4.2 mL		
				1.4-1.49	3.9 mL		
				1.3-1.39	3.7 mL		
				1.2-1.29	3.4 mL		
				1.1-1.19	3.1 mL		
				1-1.09	2.8 mL		
				0.9-0.99	2.6 mL		
				0.8-0.89	2.3 mL		
				0.7-0.79	2 mL		
				0.6-0.69	1.7 mL		
				0.5-0.59	1.4 mL		
				0.4-0.49	1.2 mL		

72 時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	6.3 mL
		1.4-1.49	5.9 mL
		1.3-1.39	5.5 mL
		1.2-1.29	5.1 mL
		1.1-1.19	4.7 mL
		1-1.09	4.2 mL
		0.9-0.99	3.8 mL
		0.8-0.89	3.4 mL
		0.7-0.79	3 mL
		0.6-0.69	2.6 mL
		0.5-0.59	2.2 mL
		0.4-0.49	1.8 mL
96 時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	8.4 mL
		1.4-1.49	7.9 mL
		1.3-1.39	7.3 mL
		1.2-1.29	6.8 mL
		1.1-1.19	6.2 mL
		1-1.09	5.7 mL
		0.9-0.99	5.1 mL
		0.8-0.89	4.6 mL
		0.7-0.79	4 mL
		0.6-0.69	3.4 mL
		0.5-0.59	2.9 mL
		0.4-0.49	2.3 mL

8) 本剤を注射用水で溶解後、すぐに使用しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8°C、遮光）し、凍結させないこと。冷蔵保存する場合は 24 時間を超えないこと。
9) 輸液バッグ中で調製後、室温では投与時間も含めて 4 日間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、溶液を冷蔵保存（2～8°C、遮光）すること。冷蔵保存する場合は 10 日間を超えないこと。

(2) 薬剤投与時の注意
1) 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
2) 過量投与などの原因となるため、輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないこと。
3) 輸液バッグから空気を抜き、無菌のフィルター（0.2 μm）を接続した輸液ポンプを用いて、表 1、表 2 に示す注入速度に従い持続点滴静注する。調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングすること（生理食塩液ではプライミングしないこと）。
4) マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤専用のルーメンから投与すること。

10. その他の注意 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	海外臨床試験の結果に基づき設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 28 年 5 月 31 日付け薬生審査発 0531 第 4 号により通知された。

JAN：

（日本名） ブリナツモマブ（遺伝子組換え）

（英　名） Blinatumomab (Genetical Recombination)

本質記載：

（日本名）

ブリナツモマブは，遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり，1－111 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域，127－250 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域，256－374 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域，393－498 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域からなる．ブリナツモマブは，504 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

（英　名）

Blinatumomab is a recombinant single-chain antibody (scFv-scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody at positions 1－111, an H-chain derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody at positions 127－250, an H-chain of mouse anti-human CD3 monoclonal antibody at positions 256－374, and an L-chain derived from mouse anti-human CD3 monoclonal antibody at positions 393－498. Blinatumomab is a protein consisting of 504 amino acid residues.

1.9.2 INN

WHO Drug Information Vol 23, No. 3, 2009, Recommended INN: List 62, p.240 – 241 に以下の名称で掲載されている。

INN：

blinatumomab

薬生審査発０５３１第４号
平成２８年５月３１日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　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。）

別添

（別表２）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　26-5-B4
JAN（日本名）：ボコシズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Bococizumab (Genetical Recombination)

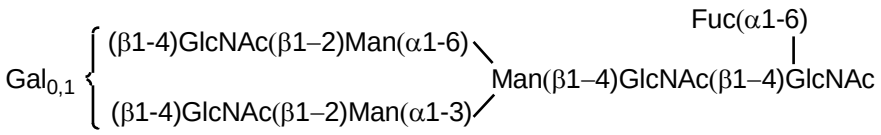
アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合：

```
L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYS
    ASYRYTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ RYSLWRTFGQ
    GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
    DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
    LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYMHWVRQA PGQGLEWMGE
    ISPFGGRTNY NEKFKSRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARER
    PLYASDLWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY
    FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT
    CNVDHKPSNT KVDKTVERKC CVECPPCPAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI
    SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV
    SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP
    SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPMLDSDGS
    FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
```

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；N294：糖鎖結合；K444：部分的プロセシング
H 鎖 C132 – L 鎖 C214, H 鎖 C220 – H 鎖 C220, H 鎖 C221 – H 鎖 C221, H 鎖 C224 – H 鎖 C224, H 鎖 C227 – H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6414}H_{9918}N_{1722}O_{2012}S_{54}$（タンパク質部分, 4 本鎖）

H 鎖　$C_{2171}H_{3356}N_{580}O_{673}S_{21}$

L 鎖　$C_{1036}H_{1609}N_{281}O_{333}S_{6}$

ボコシズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる．ボコシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ボコシズマブは，444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 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．

Bococizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG2. Bococizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Bococizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　27-1-B5

JAN（日本名）：ベドリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vedolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

```
DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ
LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP
YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
```

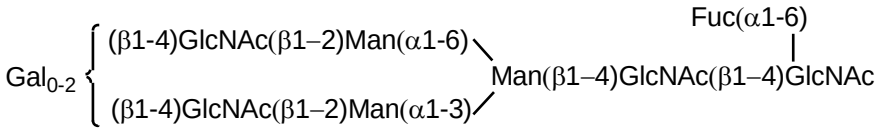
H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG
YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C219 – H 鎖 C224，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスフィルド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6528}H_{10080}N_{1732}O_{2042}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2209}H_{3404}N_{584}O_{681}S_{15}$

L 鎖　$C_{1055}H_{1636}N_{282}O_{340}S_{6}$

ベドリズマブは，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 α4β7 インテグリン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgGl のフレームワーク及び定常部からなり，H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 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 150,000）である．

Vedolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α4β7 integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residues at positions 239 and 241 in the H-chains are substituted by Ala. Vedolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Vedolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　27-1-B9

JAN（日本名）：ブリナツモマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Blinatumomab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```
DIQLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSYLNWY QQIPGQPPKL
LIYDASNLVS GIPPRFSGSG SGTDFTLNIH PVEKVDAATY HCQQSTEDPW
TFGGGTKLEI KGGGGSGGGG SGGGGSQVQL QQSGAELVRP GSSVKISCKA
SGYAFSSYWM NWVKQRPGQG LEWIGQIWPG DGDTNYNGKF KGKATLTADE
SSSTAYMQLS SLASEDSAVY FCARRETTTV GRYYYAMDYW GQGTTVTVSS
GGGGSDIKLQ QSGAELARPG ASVKMSCKTS GYTFTRYTMH WVKQRPGQGL
EWIGYINPSR GYTNYNQKFK DKATLTTDKS SSTAYMQLSS LTSEDSAVYY
CARYYDDHYC LDYWGQGTTL TVSSVEGGSG GSGGSGGSGG VDDIQLTQSP
AIMSASPGEK VTMTCRASSS VSYMNWYQQK SGTSPKRWIY DTSKVASGVP
YRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSNPLTFG AGTKLELKHH
HHHH
```

$C_{2367}H_{3577}N_{649}O_{772}S_{19}$

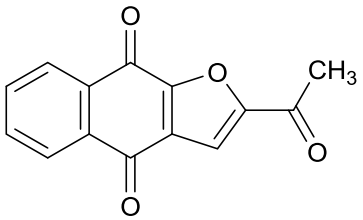
ブリナツモマブは，遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり，1－111 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域, 127－250 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域，256－374 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域，393－498 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域からなる．ブリナツモマブは，504 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Blinatumomab is a recombinant single-chain antibody (scFv-scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody at positions 1－111, an H-chain derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody at positions 127－250, an H-chain of mouse anti-human CD3 monoclonal antibody at positions 256－374, and an L-chain derived from mouse anti-human CD3 monoclonal antibody at positions 393－498. Blinatumomab is a protein consisting of 504 amino acid residues.

登録番号　27-2-B4

JAN（日本名）：ナパブカシン

JAN（英　名）：Napabucasin



$C_{14}H_8O_4$

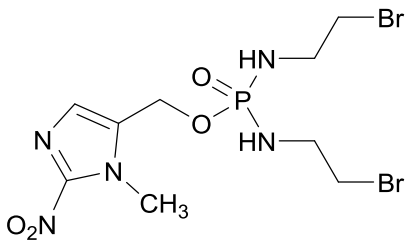
2-アセチルナフト[2,3-*b*]フラン-4,9-ジオン

2-Acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

登録番号　27-2-B5

JAN（日本名）：エボホスファミド

JAN（英　名）：Evofosfamide



$C_9H_{16}Br_2N_5O_4P$

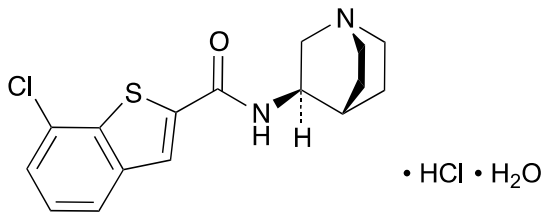
N,*N'*-ビス(2-ブロモエチル)ホスホロジアミド酸(1-メチル-2-ニトロ-1*H*-イミダゾール-5-イル)メチル

(1-Methyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)methyl *N*,*N'*-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidate

登録番号　27-2-B8

JAN（日本名）：エンセニクリン塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Encenicline Hydrochloride Hydrate



$C_{16}H_{17}ClN_2OS$•HCl•H_2O

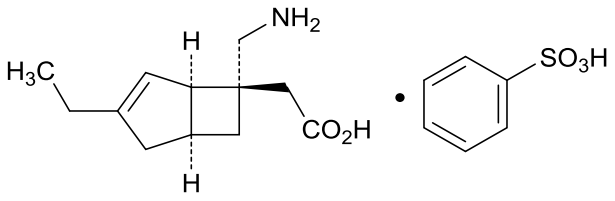
N-[(3*R*)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル]-7-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド　一塩酸塩一水和物

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophene-2-carboxamide monohydrochloride monohydrate

登録番号　27-2-B9

JAN（日本名）：ミロガバリンベシル酸塩

JAN（英　名）：Mirogabalin Besilate



$C_{12}H_{19}NO_2$・$C_6H_6O_3S$

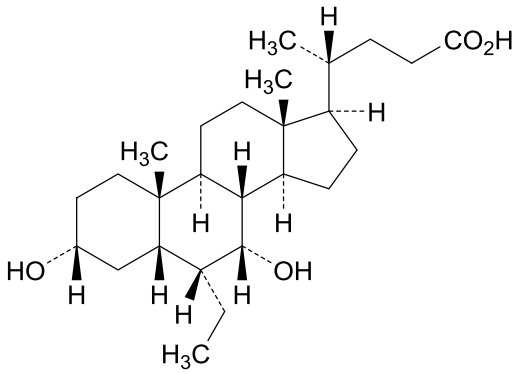
[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(アミノメチル)-3-エチルビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-エン-6-イル]酢酸　一ベンゼンスルホン酸塩

[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate

登録番号　27-3-B1

JAN（日本名）：オベチコール酸

JAN（英　名）：Obeticholic Acid



$C_{26}H_{44}O_4$

6α-エチル-3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-酸

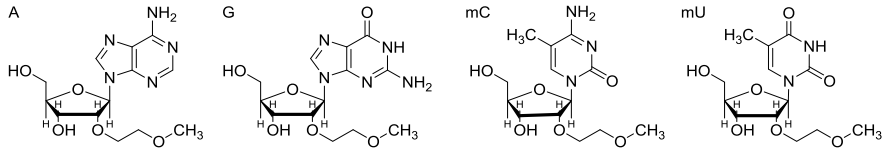
6α-Ethyl-3α,7α-dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid

登録番号　27-3-B8

JAN（日本名）：ヌシネルセンナトリウム

JAN（英　名）：Nusinersen Sodium

[[2'-*O*-(2-Methoxyethyl)](3'-5')(P-thio)(mU-mC-A-mC-mU-mU-mU-mC-A-mU-A-A-mU-G-mC-mU-G-G)]$^{17-}$ 17Na^{+}



$C_{234}H_{323}N_{61}Na_{17}O_{128}P_{17}S_{17}$

all-P-ambo-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-5-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-(2-メトキシエチル)グアノシン
十七ナトリウム塩

Heptadeca sodium salt of
all-P-ambo-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-5-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-methoxyethyl)guanosine

※　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

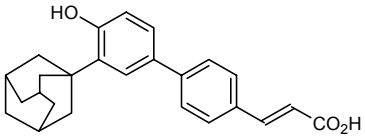
De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], 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	(2*E*)-3-[3'-(adamantan-1-yl)-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl]prop-2-enoic acid
adarotène	acide (2*E*)-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-il]prop-2-enoico

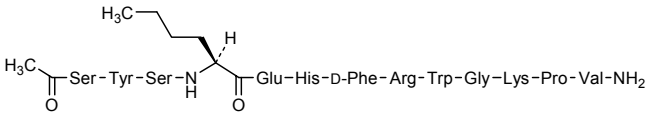
$C_{25}H_{26}O_3$



afamelanotidum

afamelanotide	*N*-acetyl-L-serinyl-L-tyrosyl-L-seryl-(2*S*)-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-(2*S*)-2-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-histidyl-D-phénylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanylglycyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valinamide
afamelanotida	*N*-acetil-L-serinil-L-tirosil-L-seril-(2*S*)-2-aminohexanoil-L-glutamil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-L-triptofanilglicil-L-lisil-L-prolil-L-valinamida

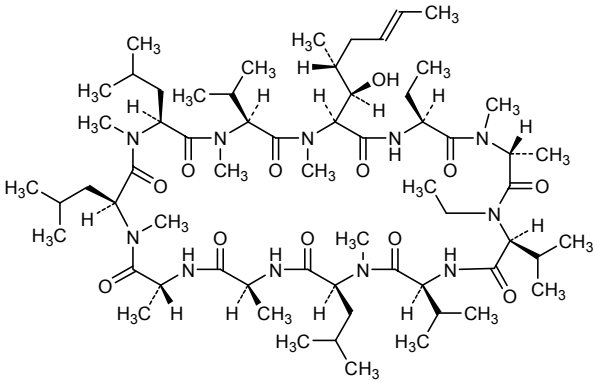
$C_{78}H_{111}N_{21}O_{19}$



alisporivirum

alisporivir	[8-(*N*-methyl-D-alanine),9-(*N*-ethyl-L-valine)]cyclosporine
alisporivir	[8-(*N*-méthyl-D-alanine),9-(*N*-éthyl-L-valine)]cyclosporine
alisporivir	[8-(*N*-metil-D-alanina),9-(*N*-etil-L-valina)]ciclosporina

$C_{63}H_{113}N_{11}O_{12}$



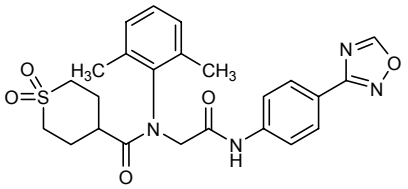
amenamevirum

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

$C_{24}H_{26}N_4O_5S$



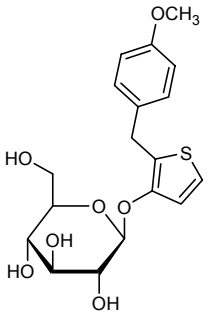
atigliflozinum

atigliflozin — 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]thiophen-3-yl β-D-glucopyranoside

atigliflozine — β-D-glucopyranoside de 2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]thiophén-3-yle

atigliflozina — β-D-glucopiranósido de 2-[(4-metoxifenil)metil]-3-tienilo

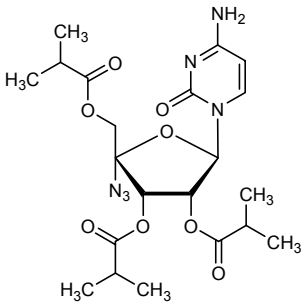
$C_{18}H_{22}O_7S$



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

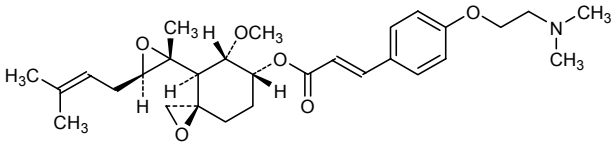
$C_{21}H_{30}N_6O_8$



beloranibum

beloranib	(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-methoxy-4-[(2*R*,3*R*)-2-methyl-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)oxiran-2-yl]-1-oxaspiro[2.5]octan-6-yl (2*E*)-3-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}prop-2-enoate
béloranib	(2*E*)-3-{4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl}prop-2-énoate de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-méthoxy-4-[(2*R*,3*R*)-2-méthyl-3-(3-méthylbut-2-én-1-yl)oxiran-2-yl]-1-oxaspiro[2.5]octan-6-yle
beloranib	(2*E*)-3-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}prop-2-enoato de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)- 4-[(2*R*,3*R*)-2-metil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)oxiran-2-il]-5-metoxi-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ilo

$C_{29}H_{41}NO_6$



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-seryl)-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-glutamil-tetrakis(diglicil-seril)-diglicil-valil-aspartil -V-KAPPA (IGKV4-59-IGKJ5*01 [5.3.9] (393-498)] –hexahistidina

$C_{2367}H_{3577}N_{649}O_{772}S_{19}$

```
DIQLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSYLNWY QQIPGQPPKL  50
LIYDASNLVS GIPPRFSGSG SGTDFTLNIH PVEKVDAATY HCQQSTEDPW 100
TFGGGTKLEI KGGGGSGGGG SGGGGSQVQL QQSGAELVRP GSSVKISCKA 150
SGYAFSSYWM NWVKQRPGQG LEWIGQIWPG DGDTNYNGKF KGKATLTADE 200
SSSTAYMQLS SLASEDSAVY FCARRETTTV GRYYYAMDYW GQGTTVTVSS 250
GGGGSDIKLQ QSGAELARPG ASVKMSCKTS GYTFTRYTMH WVKQRPGQGL 300
EWIGYINPSR GYTNYNQKFK DKATLTTDKS SSTAYMQLSS LTSEDSAVYY 350
CARYYDDHYC LDYWGQGTTL TVSSVEGGSG GSGGSGGSGG VDDIQLTQSP 400
AIMSASPGEK VTMTCRASSS VSYMNWYQQK SGTSPKRWIY DTSKVASGVP 450
YRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSNPLTFG AGTKLELKHH 500
HHHH                                                   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-{(2S,3R))-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxoazetidin-1-yl}phenyl)methyl]dodecanediamide

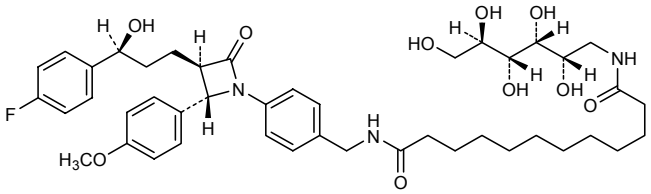
canosimibe

N-(1-déoxy-D-glucitol-1-*C*-yl)-*N*'-[(4-{(2*S*,3*R*))-3-[(3S)-3-(4-fluorophényl)-3-hydroxypropyl]-2-(4-méthoxyphényl)-4-oxoazétidin-1-yl}phényl)méthyl]dodécanediamide

canosimiba

N-(1-desoxi-D-glucitol-1-*C*-il)-*N*'-[(4-{(2*S*,3*R*))-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-1-il}fenil)metil]dodecanediamida

$C_{44}H_{60}FN_3O_{10}$



cixutumumabum #

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

$C_{6500}H_{10052}N_{1724}O_{2036}S_{44}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG  50
IIPIFGTANY AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAP 100
LRFLEWSTQD HYYYYYMDVW GKGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG 150
GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT 200
VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG 250
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA 300
KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS 350
KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP 400
ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT 450
QKSLSLSPGK                                             460
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQGDSLRSY YATWYQQKPG QAPILVIYGE  50
NKRPSGIPDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCKSR DGSGQHLVFG 100
GGTKLTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD 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"

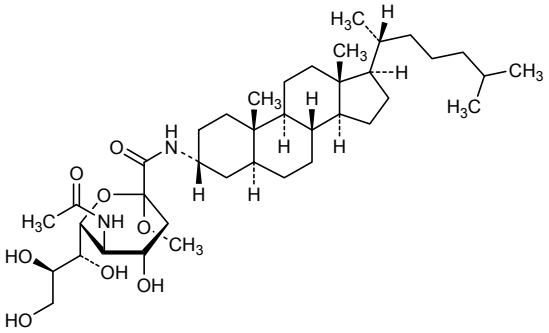
coleneuramidum

coleneuramide — 5-acetamido-*N*-(5α-cholestan-3α-yl)-3,5-dideoxy-2-*O*-methyl-D-*glycero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosonamide

coléneuramide — 5-acétamido-*N*-(5α-cholestan-3α-yl)-3,5-didéoxy-2-*O*-méthyl-D-*glycéro*-α-D-*galacto*-non-2-ulopyranosonamide

coleneuramida — 5-acetamido-*N*-(5α-colestan-3α-il)-3,5-didesoxi-2-*O*-metil-D-*glicero*-α-D-*galacto*-non-2-ulopiranosonamida

$C_{39}H_{68}N_2O_8$



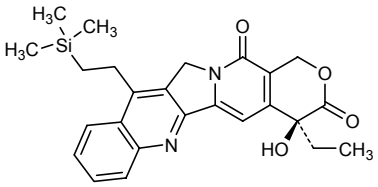
cositecanum

cositecan — (4*S*)-4-ethyl-4-hydroxy-11-[2-(trimethylsilyl)ethyl]-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*)-dione

cositécan — (4*S*)-4-éthyl-4-hydroxy-11-[2-(triméthylsilyl)éthyl]-1,12-dihydro-14*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,14(4*H*)-dione

cositecán — (4*S*)-4-etil-4-hidroxi-11-[2-(trimetilsilil)etil]-1,12-dihidro-14*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolina-3,14(4*H*)-diona

$C_{25}H_{28}N_2O_4Si$



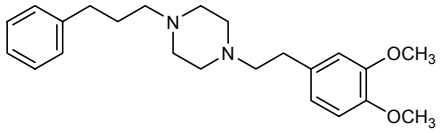
cutamesinum

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

$C_{23}H_{32}N_2O_2$



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)

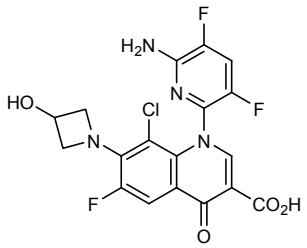
$C_{36}H_{60}N_{10}O_{12}$

H—Asn—Ala—Pro—Val—Ser—Ile—Pro—Gln—OH

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
délafloxacine	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

$C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_4$



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

proteina básica de la mielina humana (proteina encefalitogénica de la membrana de mielina)-péptido (216-232)
L-α-aspartil-L-α-glutamil-L-asparaginil-L-prolil-L-valil-L-valil-L-histidil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-lisil-L-asparaginil-L-isoleucil-L-valil-L-treonil-L-prolil-L-arginil-L-treonina

$C_{92}H_{141}N_{25}O_{26}$

H−Asp−Glu−Asn−Pro−Val−Val−His−Phe−Phe−
Lys−Asn−Ile−Val−Thr−Pro−Arg−Thr−OH
10 17

dutogliptinum

dutogliptin

[(2*R*)-1-{[(3*R*)-pyrrolidin-3-ylamino]acetyl}pyrrolidin-2-yl]boronic acid

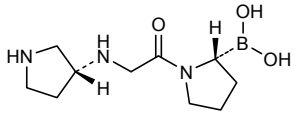
dutogliptine

acide [(2*R*)-1-{[(3*R*)-pyrrolidin-3-ylamino]acétyl}pyrrolidin-2-yl]boronique

dutogliptina

àcido [(2*R*)-1-{[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]acetil}pirrolidin-2-il]borónico

$C_{10}H_{20}BN_3O_3$



elacytarabinum

elacytarabine

4-amino-1-{5-*O*-[(9*E*)-octadec-9-enoyl]-β-D-arabinofuranosyl}=pyrimidin-2(1*H*)-one

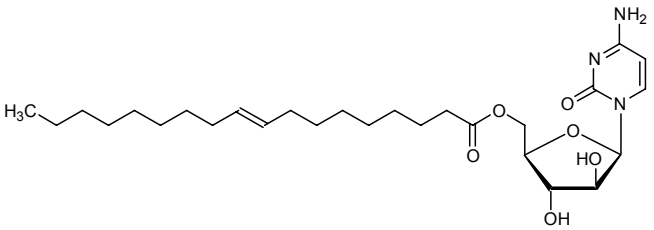
élacytarabine

4-amino-1-[5-*O*-[(9*E*)-octadéc-9-énoyl]-β-D-arabinofuranosyl]=pyrimidin-2(1*H*)-one

elacitarabina

4-amino-1-{5-*O*-[(9*E*)-octadec-9-enoil]-β-D-arabinofuranosil}pirimidin-2(1*H*)-ona

$C_{27}H_{45}N_3O_6$



elotuzumabum #

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

$C_{6476}H_{9982}N_{1714}O_{2016}S_{42}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFDFS RYWMSWVRQA PGKGLEWIGE   50
INPDSSTINY APSLKDKFII SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARPD  100
GNYWYFDVWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY  200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK  250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV  350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL  400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK   449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVG IAVAWYQQKP GKVPKLLIYW   50
ASTRHTGVPD RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQQ YSSYPYTFGQ  100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         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* réceptor 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')]; dimero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

$C_{6466}H_{9928}N_{1716}O_{2020}S_{42}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCSASGFTFS GYGLSWVRQA PGKGLEWVAM   50
ISSGGSYTYY ADSVKGRFAI SRDNAKNTLF LQMDSLRPED TGVYFCARHG  100
DDPAWFAYWG QGTPVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY  200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK  250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV  350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL  400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK   449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSSIS SNNLHWYQQK PGKAPKPWIY   50
GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DYTFTISSLQ PEDIATYYCQ QWSSYPYMYT  100
FGQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS 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

(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-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

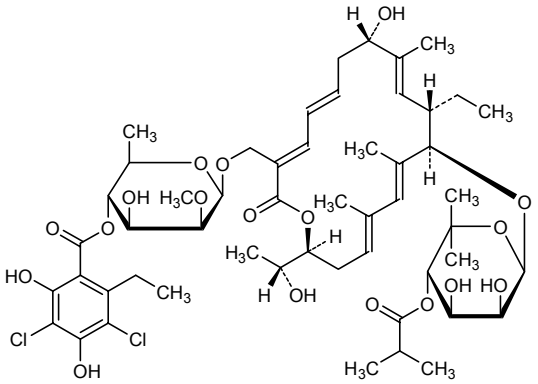
fidaxomicine

(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-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-hydroxyéthyl]-9,13,15-triméthyloxacyclooctadéca-3,5,9,13,15-pentaén-2-one

fidaxomicina

3-{[(6-desoxi-4-*O*-(3,5-dicloro-2-etil-4,6-dihidroxibenzoil)-2-*O*-metil-β-D-manopiranosil)oxi]metil}-12-{[6-desoxi-5-*C*-metil-4-*O*-(2-metilpropanoil)-β-D-*lixo*-hexopiranosil]oxi}-11-etil-8-hidroxi-18-[(1*R*)-1-hidroxietil]-9,13,15-trimetiloxaciclooctа-3,5,9,13,15-pentaen-2-ona

$C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$



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

figitumumab

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

$C_{6450}H_{9924}N_{1732}O_{2018}S_{54}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCTASGFTFS SYAMNWVRQA PGKGLEWVSA   50
ISGSGGTTFY ADSVKGRFTI SRDNSRTTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDL  100
GWSDSYYYYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN  200
FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK  250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF  300
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP  350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP  400
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQFPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIR NDLGWYQQKP GKAPKRLIYA   50
ASRLHRGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ HNSYPCSFGQ  100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK 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

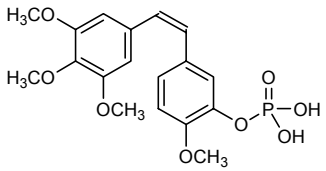
fosbrétabuline

dihydrogénophosphate de 2-méthoxy-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthényl]phényle

fosbretabulina

dihidrògenofosfato de 2-metoxi-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etenil]fenilo

$C_{18}H_{21}O_8P$



fostamatinibum

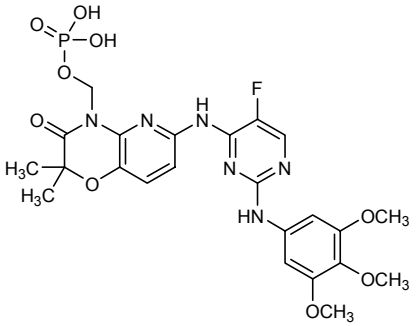
fostamatinib

[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 — dihidrògenofosfato de [6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-il]metilo

$C_{23}H_{26}FN_6O_9P$



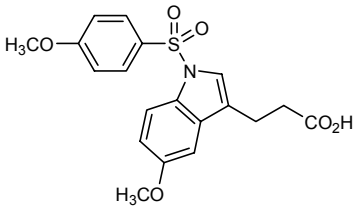
indeglitazarum

indeglitazar — 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

indeglitazar — ácido 3-[5-metoxi-1-(4-metoxibencenosulfonil)-1*H*-indol-3-il]propanoico

$C_{19}H_{19}NO_6S$



ingenoli mebutatum

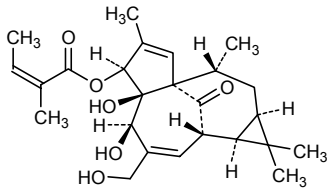
ingenol mebutate — (1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-methanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulen-6-yl (2*Z*)-2-methylbut-2-enoate

mébutate d'ingénol — (2*Z*)-2-méthylbut-2-énoate de (1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)-1,1,7,9-tétraméthyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-méthanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulén-6-yle

mebutato de ingenol

(2*Z*)-2-metilbut-2-enoato de (1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-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

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid

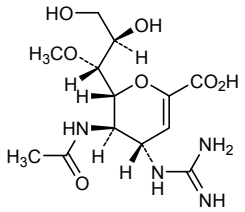
laninamivir

acide (2*R*,3*R*,4*S*)-3-acétamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-méthoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylique

laninamivir

ácido (2*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-4-guanidino-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-carboxílico

$C_{13}H_{22}N_4O_7$



lesogaberanum

lesogaberan

(2*R*)-3-amino-2-fluoropropylphosphinic acid

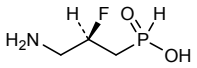
lésogabéran

acide [(2*R*)-3-amino-2-fluoropropyl]phosphinique

lesogaberán

ácido (2*R*)-3-amino-2-fluoropropilfosfínico

$C_3H_9FNO_2P$



limiglidolum

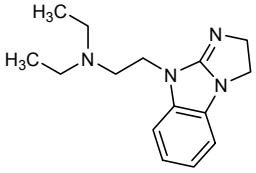
limiglidole

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-dihidro-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzoimidazol-9-il)-*N*,*N*-dimetiletanamina

$C_{15}H_{22}N_4$



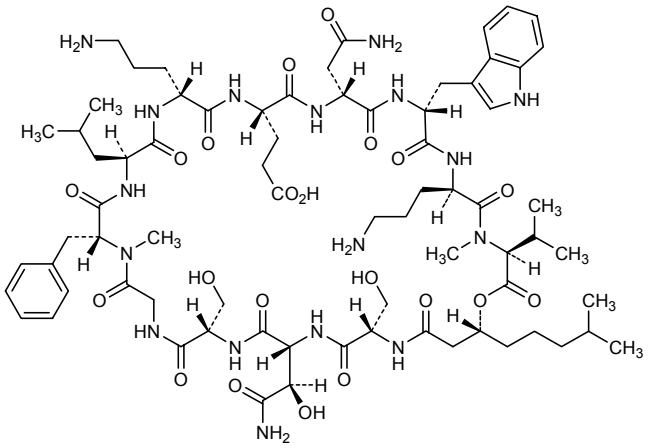
Iotilibcinum

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-ylméthyl)-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-oxoetil]-12-(2-amino-2- oxoetil)-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

$C_{73}H_{111}N_{17}O_{21}$



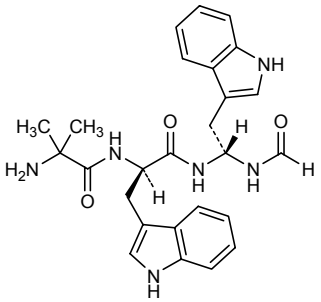
macimorelinum

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-metilpropanoil-N^1-[(1*R*)-1-formamido-2-(1*H*-indol-3-il)etil]-D-triptofanamide

$C_{26}H_{30}N_6O_3$



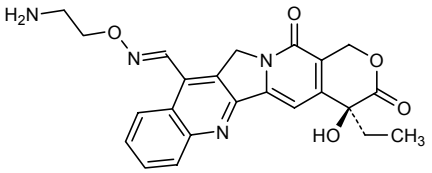
namitecanum

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]méthyl}-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-etil-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

$C_{6436}H_{9958}N_{1702}O_{2020}S_{42}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIS SGDYYWSWIR QPPGKGLEWI   50
GYIYYSGSTD YNPSLKSRVT MSVDTSKNQF SLKVNSVTAA DTAVYYCARV  100
SIFGVGTFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV  150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ  200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK  250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY  300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP  350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP  400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD   50
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG  100
GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT 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"

oportuzumabum 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*;
hexahistidil -scFv humanizado [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV 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) -hexahistidil-lisil-aspartil-glutamil-leucil

$C_{3072}H_{4723}N_{877}O_{952}S_{12}$

scFv fusion protein / scFv protéine de fusion / scFv proteína de fusión

```
HHHHHHDIQM TQSPSSLSAS VGDRVTITCR STKSLLHSNG ITYLYWYQQK  50
PGKAPKLLIY QMSNLASGVP SRFSSSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCA 100
QNLEIPRTFG QGTKVELKRA TPSHNSHQVP SAGGPTANSG TSGSEVQLVQ 150
SGPGLVQPGG SVRISCAASG YTFTNYGMNW VKQAPGKGLE WMGWINTYTG 200
ESTYADSFKG RFTFSLDTSA SAAYLQINSL RAEDTAVYYC ARFAIKGDYW 250
GQGTLLTVSS EFGGAPEFPK PSTPPGSSGL EGGSLAALTA HQACHLPLET 300
FTRHRQPRGW EQLEQCGYPV QRLVALYLAA RLSWNQVDQV IRNALASPGS 350
GGDLGEAIRE QPEQARLALT LAAAESERFV RQGTGNDEAG AASADVVSLT 400
CPVAAGECAG PADSGDALLE RNYPTGAEFL GDGGDVSFST RGTQNWTVER 450
LLQAHRQLEE RGYVFVGYHG TFLEAAQSIV FGGVRARSQD LDAIWRGFYI 500
AGDPALAYGY AQDQEPDARG RIRNGALLRV YVPRSSLPGF YRTGLTLAAP 550
EAAGEVERLI GHPLPLRLDA ITGPEEEGGR LETILGWPLA ERTVVIPSAI 600
PTDPRNVGGD LDPSSIPDKE 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

panobacumabum #

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

```
EEQVVESGGG FVQPGGSLRL SCAASGFTFS PYWMHWVRQA PGKGLVWVSR  50
INSDGSTYYA DSVKGRFTIS RDNARNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDRY 100
YGPEMWGQGT MVTVSSGSAS APTLFPLVSC ENSPSDTSSV AVGCLAQDFL 150
PDSITFSWKY KNNSDISSTR GFPSVLRGGK YAATSQVLLP SKDVMQGTDE 200
HVVCKVQHPN GNKEKNVPLP VIAELPPKVS VFVPPRDGFF GNPRKSKLIC 250
QATGFSPRQI QVSWLREGKQ VGSGVTTDQV QAEAKESGPT TYKVTSTLTI 300
KESDWLSQSM FTCRVDHRGL TFQQNASSMC VPDQDTAIRV FAIPPSFASI 350
FLTKSTKLTC LVTDLTTYDS VTISWTRQNG EAVKTHTNIS ESHPNATFSA 400
VGEASICEDD WNSGERFTCT VTHTDLPSPL KQTISRPKGV ALHRPDVYLL 450
PPAREQLNLR ESATITCLVT GFSPADVFVQ WMQRGQPLSP EKYVTSAPMP 500
EPQAPGRYFA HSILTVSEEE WNTGETYTCV VAHEALPNRV TERTVDKSTG 550
KPTLYNVSLV MSDTAGTCY                                   569
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSLV YSDGNTYLNW FQQRPGQSPR  50
RLIYKVSNRD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCMQGTHWP 100
LTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

J chain / Chaîne J / Cadena J

```
GDDEATILAD NKCMCTRVTS RIIPSTEDPN EDIVERNIRI VVPLNNRENI  50
SDPTSPLRRN FVYHLSDVCK KCDPVEVELE DQVVTATQSN ICNEDDGVPE 100
TCYMYDRNKC YTTMVPLRYH GETKMVQAAL TPDSCYPD              138
```

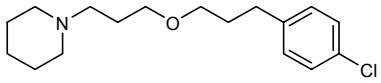
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure /
Posiciones de los puentes disulfuro Intra chain
-IG monomer
Intra-H 22-95 144-204 250-313 360-419 467-529
22"-95" 144"-204" 250"-313" 360"-419" 467"-529"
Intra-L 23'-93' 139'-199' 23"'-93"' 139"'-199"'
Inter-H-L 130-219' 130"-219"'
Inter-H-H 330-330"
-J chain and pentamer
Intra-J 13""-102"" 72""-92"" 110""-135""
Inter-H-H 407a-407"b 407b-407"c 407c-407"d 407d-407"e
568a-568"b 568b-568"c 568c-568"d 568d-568"e
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)propoxi]propil}piperidina

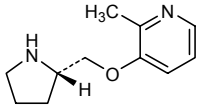
$C_{17}H_{26}ClNO$



pozaniclinum

pozanicline	2-methyl-3-{[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]methoxy}pyridine
pozanicline	2-méthyl-3-{[(2S)-pyrrolidin-2-yl]méthoxy}pyridine
pozaniclina	2-metil-3-{[(2*S*)-pirrolidin-2-il]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 antibody P3], *Mus musculus* monoclonal antibody; 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-idiotipo 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")-trisdisulfuro

$C_{6476}H_{9922}N_{1712}O_{2048}S_{50}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
QVQLQQSGAE LVKPGASVKL SCKASGYTFT SYDINWVRQR PEQGLEWIGW   50
IFPGDGSTKY NEKFKGKATL TTDKSSSTAY MQLSRLTSED SAVYFCARED  100
YYDNSYYFDY WGQGTTLTVS SAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV  150
KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSPRPSET  200
VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLT  250
ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS  300
VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP  350
PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMNTNG  400
SYFVYSKLNV QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK       445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTVKLLIYY   50
TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GNTLPWTFGG  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"

ramucirumabum #
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 antibody;
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 (IGKV1-12*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 endothélial 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 (IGKV1-12*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

$C_{6374}H_{9896}N_{1692}O_{1996}S_{46}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSS  50
ISSSSSYIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARVT 100
DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK     446
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS VSASIGDRVT ITCRASQGID NWLGWYQQKP GKAPKLLIYD  50
ASNLDTGVPS RFSGSGSGTY FTLTISSLQA EDFAVYFCQQ AKAFPPTFGG 100
GTKVDIKGTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK 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''

regorafenibum

regorafenib

4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide

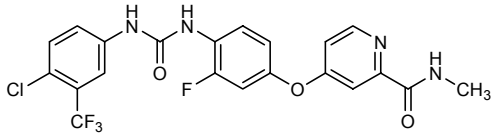
régorafénib

4-[4-({[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]carbamoyl}amino)-3-fluorophénoxy]-*N*-méthylpyridine-2-carboxamide

regorafenib

4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

$C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3$



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 ß 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 fibroblaste 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 cytomégalovirus
riferminogén pecaplásmido	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 ß de fibroblastos 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

robatumumabum #

robatumumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* insulin-like growth factor I receptor (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* 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') [*Homo sapiens* 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-[*Homo sapiens* récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* 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') [*Homo sapiens* 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 *Homo sapiens* (IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* 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') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (83.30%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

$C_{6418}H_{9960}N_{1732}O_{1992}S_{42}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
EVQLVQSGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SFAMHWVRQA PGKGLEWISV  50
IDTRGATYYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARLGN 100
FYYGMDVWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
EIVLTQSPGT LSVSPGERAT LSCRASQSIG SSLHWYQQKP GQAPRLLIKY  50
ASQSLSGIPD RFSGSGSGTD FTLTISRLEP EDFAVYYCHQ SSRLPHTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 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"

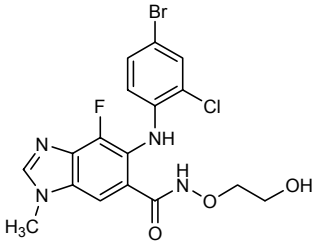
selumetinibum

selumetinib — 5-[(4-bromo-2-chlorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

sélumétinib — 5-[(4-bromo-2-chlorophényl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyéthoxy)-1-méthyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

selumetinib — 5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxamida

$C_{17}H_{15}BrClFN_4O_3$



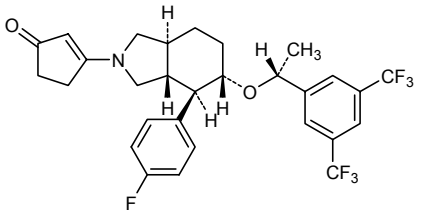
serlopitantum

serlopitant — 3-[(3a*R*,4*R*,5*S*,7a*S*)-5-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-4-(4-fluorophenyl)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)fenil]etoxi}-4-(4-fluorofenil)octahidro-2*H*-isoindol-2-il]ciclopent-2-en-1-ona

$C_{29}H_{28}F_7NO_2$



siltuximabum #

siltuximab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* interleukin 6 (IL6, IL-6)], chimeric monoclonal antibody;
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 quimérico;
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

$C_{6450}H_{9932}N_{1688}O_{2016}S_{50}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
EVQLVESGGK LLKPGGSLKL SCAASGFTFS SFAMSWFRQS PEKRLEWVAE   50
ISSGGSYTYY PDTVTGRFTI SRDNAKNTLY LEMSSLRSED TAMYYCARGL  100
WGYYALDYWG QGTSVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY  200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK  250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS  300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV  350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL  400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK   449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
QIVLIQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSVS YMYWYQQKPG SSPRLLIYDT   50
SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRMEAE DAATYYCQQW SGYPYTFGGG  100
TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD  150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL  200
SSPVTKSFNR GEC                                          213
```

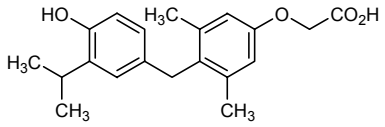
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L 23'-87' 133'-193'
23'"-87'" 133'"-193'"
Inter-H-L 222-213' 222"-213'"
Inter-H-H 228-228" 231-231"

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)phényl]méthyl}-3,5-diméthylphénoxy)acétique
sobetiroma	ácido (4-{[4-hidroxi-3-(propan-2-il)fenil]metil}-3,5-dimetilfenoxi)acético

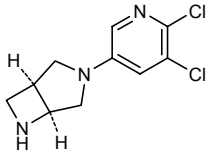
$C_{20}H_{24}O_4$



sofiniclinum

sofinicline	(1*S*,5*S*)-3-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptane
sofinicline	(-)-(1*S*,5*S*)-3-(5,6-dichloropyridin-3-yl)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptane
sofiniclina	(1*S*,5*S*)-3-(5,6-dicloropiridin-3-il)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

$C_{10}H_{11}Cl_2N_3$



solanezumabum #

solanezumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid-beta (Abeta) peptide soluble monomer], humanized monoclonal antibody; 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) monomèrico 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

$C_{6396}H_{9922}N_{1712}O_{1996}S_{42}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMSWVRQA PGKGLELVAQ  50
INSVGNSTYY PDTVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD 100
YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT 150
VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK 200
PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV 300
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR 350
DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF 400
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSLI YSDGNAYLHW FLQKPGQSPR  50
LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP 100
WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL 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 deleción 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

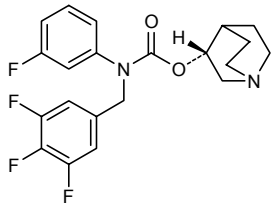
tarafénacine

(3-fluorophényl)[(3,4,5-trifluorophényl)méthyl]carbamate de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yle

tarafenacina

(3-fluorofenil)[(3,4,5-trifluorofenil)metil]carbamato de (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-ilo

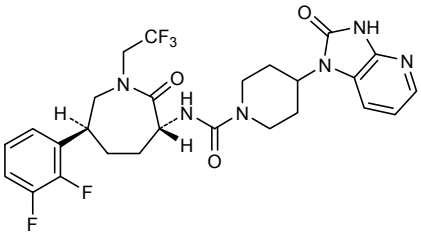
$C_{21}H_{20}F_4N_2O_2$



telcagepantum

telcagepant	*N*-[(3*R*,6*S*)-6-(2,3-diflurophenyl)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluroethyl)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-difluorophényl)-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

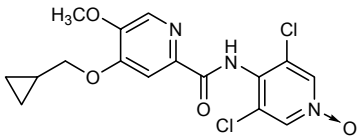
$C_{26}H_{27}F_5N_6O_3$



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

$C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_4$



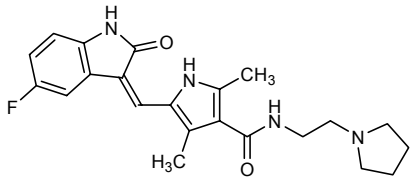
toceranibum

toceranib — 5-[(5*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-*N*-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

tocéranib — 5-[(5*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidène)méthyl]-2,4-diméthyl-*N*-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

toceranib — 5-[(5*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-*N*-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida

$C_{22}H_{25}FN_4O_2$



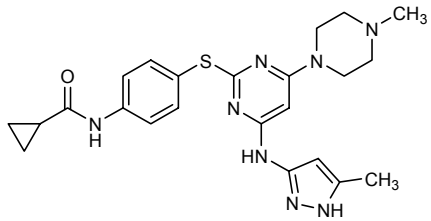
tozasertibum

tozasertib — *N*-[4-({4-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}sulfanyl)phenyl]cyclopropanecarboxamide

tozasertib — *N*-[4-({4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-6-[(5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}sulfanyl)phényl]cyclopropanecarboxamide

tozasertib — *N*-[4-({4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]pirimidin-2-il}sulfanil)fenil]ciclopropanocarboxamida

$C_{23}H_{28}N_8OS$



vanutidum cridificarum #

vanutide cridificar — inactivated diphtheria toxin (carrier) covalently linked to human beta-amyloid protein 42 short fragments: pentadecakis[$N^{6\text{-Lys}}$-(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 diphtérique inactivée (vecteur) : thioéthers entre la protéine 42 bêta-amyloïde humaine-(1-7)peptidylcystéine et la pentadécakis[$N^{6\text{-Lys}}$-(sulfanylacétyl)]-[52-acide glutamique(G>E)]toxine diphtérique *Corynebacterium diphtheriae*

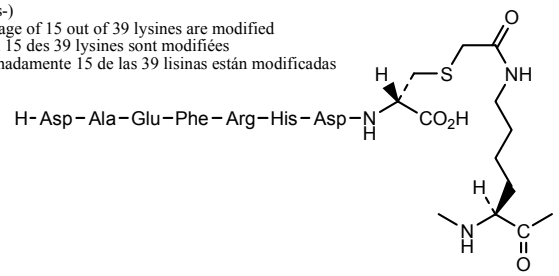
vanutida cridificar

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[$N^{6\text{-Lys}}$-(sulfanilacetil)]-[52-ácido glutámico G>E)]toxina diftérica *Corynebacterium diphtheriae*

$C_{3215}H_{4916}N_{900}O_{1053}S_{27}$

```
GADDVVDSSK SFVMENFSSY HGTKPGYVDS IQKGIQKPKS GTQGNYDDDW 50
KEFYSTDNKY DAAGYSVDNE NPLSGKAGGV VKVTYPGLTK VLALKVDNAE 100
TIKKELGLSL TEPLMEQVGT EEFIKRFGDG ASRVVLSLPF AEGSSSVEYI 150
NNWEQAKALS VELEINFETR GKRGQDAMYE YMAQACAGNR VRRSVGSSLS 200
CINLDWDVIR DKTKTKIESL KEHGPIKNKM SESPNKTVSE EKAKQYLEEF 250
HQTALEHPEL SELKTVTGTN PVFAGANYAA WAVNVAQVID SETADNLEKT 300
TAALSILPGI GSVMGIADGA VHHNTEEIVA QSIALSSLMV AQAIPLVGEL 350
VDIGFAAYNF VESIINLFQV VHNSYNRPAY SPGHKTQPFL HDGYAVSWNT 400
VEDSIIRTGF QGESGHDIKI TAENTPLPIA GVLLPTIPGK LDVNKSKTHI 450
SVNGRKIRMR CRAIDGDVTF CRPKSPVYVG NGVHANLHVA 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

vedolizumabum #
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

védolizumab

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 (230-230":233-233")-bisdisulfuro

$C_{6528}H_{10072}N_{1732}O_{2042}S_{42}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE  50
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG 100
YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                      451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ  50
LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP 100
YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL 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 22-96 148-204 265-325 371-429
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-yl]-1,2,2-trimethylpiperazine

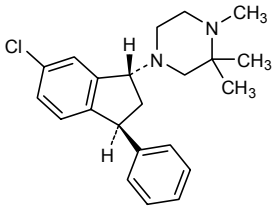
zicronapine

4-[(1*R*,3*S*)-6-chloro-3-phényl-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]-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

$C_{22}H_{27}ClN_2$



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)

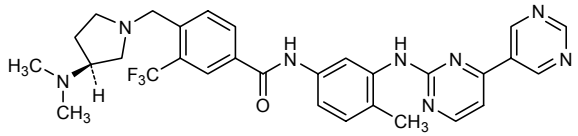
p. 52 **bafetinibum**

bafetinib — *replace the chemical name and the structure by the following*
bafétinib — *remplacer le nom chimique et la structure par les suivants*
bafetinib — *sustitúyase el nombre químico y la fórmula desarrollada por los siguientes*

N-{3-[([4,5'-bipyrimidin]-2-yl)amino]-4-methylphenyl}-4-{[(3*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl}-3-(trifluoromethyl)benzamide

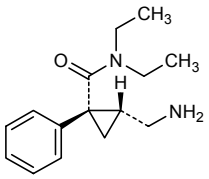
N-[3-([4,5'-bipyrimidin]-2-ylamino)-4-méthylphényl]-4-{[(3*S*)-3-(diméthylamino)pyrrolidin-1-yl]méthyl}-3-(trifluorométhyl)benzamide

N-{3-[([4,5'-bipirimidin]-2-il)amino]-4-metilfenil}-4-{[(3*S*)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil}-3-(trifluorometil)benzamida



p. 66 **levomilnacipranum**

levomilnacipran	*replace the structure by the following*
lévomilnacipran	*remplacer la structure par la suivante*
levomilnaciprán	*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.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり、1－111 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、127－250 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、256－374 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、393－498 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域からなる。ブリナツモマブは、504 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合： DIQLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSYLNWY QQIPGQPPKL LIYDASNLVS GIPPRFSGSG SGTDFTLNIH PVEKVDAATY HCQQSTEDPW TFGGGTKLEI KGGGGSGGGG SGGGGSQVQL QQSGAELVRP GSSVKISCKA SGYAFSSYWM NWVKQRPGQG LEWIGQIWPG DGDTNYNGKF KGKATLTADE SSSTAYMQLS SLASEDSAVY FCARRETTTV GRYYYAMDYW GQGTTVTVSS GGGGSDIKLQ QSGAELARPG ASVKMSCKTS GYTFTRYTMH WVKQRPGQGL EWIGYINPSR GYTNYNQKFK DKATLTTDKS SSTAYMQLSS LTSEDSAVYY CARYYDDHYC LDYWGQGTTL TVSSVEGGSG GSGGSGGSGG VDDIQLTQSP AIMSASPGEK VTMTCRASSS VSYMNWYQQK SGTSPKRWIY DTSKVASGVP YRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSNPLTFG AGTKLELKHH HHHH
効能・効果	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病
用法・用量	通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 μg、それ以降は 1 日 28 μg とする。 ○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 μg/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	ビーリンサイト点滴静注用 35μg 1 バイアル中にブリナツモマブ（遺伝子組換え）を 38.5 μg 含有

毒性	チンパンジーを用いたブリナツモマブの安全性試験において、B 細胞の減少、T 細胞の再分布及びサイトカインの遊離が認められた。他に、血圧の一過性の低下、心拍数及び体温の一過性の上昇がみられ、いずれもサイトカイン遊離による影響と一致した。チンパンジーにおいては、この血圧低下が用量増加を制限する変化になったが、すべての所見は可逆的であった。 マウス CD19 及び CD3 に特異的に結合するラットのマウスモノクローナル抗体から作製したブリナツモマブの代替抗体 muS103new を用いたマウス試験では、10 mg/kg/日を 13 週間投与した際の忍容性は良好であり、認められた変化は作用機序に関連するもの（白血球数低下、B 細胞の枯渇、T 細胞の減少、サイトカイン遊離及びリンパ組織での細胞数の低下）であり、予期した以外の標的臓器は確認されなかった。すべての変化は休薬期間中に回復、あるいは回復の兆候が認められた。 muS103new を用いた安全性薬理試験では、呼吸又は神経行動学的な影響は認められず、また、直接脳室内に 7 日間投与した場合も同様であった。非臨床薬理試験又は毒性試験においても、神経学的影響は認められなかった。 マウスの胚・胎児発生への影響に関する試験において、母体又は胚・胎児発生に及ぼす影響はみられなかった。薬理活性を発現する濃度の muS103new がマウス胎児体内においても検出された。 薬理作用に起因しない毒性を確認する目的で、ブリナツモマブによるラットを用いた反復投与毒性試験、イヌを用いた心血管系毒性試験及びウサギを用いた局所刺激性を実施したが、安全性上の問題は認められなかった。
副作用	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験（20130265 試験）に参加した日本人患者のうち、本剤の投与を受けた 14 例中 13 例（92.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群 9 例（64.3%）、発熱 7 例（50.0%）、肝酵素上昇 7 例（50.0%）、頭痛 5 例（35.7%）であった。 再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病を対象とした外国臨床試験（MT103-211、MT103-206、00103311、MT103-205、20130320、20120216 試験）において本剤の投与を受けた 706 例中 602 例（85.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 340 例（48.2%）、頭痛 94 例（13.3%）、発熱性好中球減少症 91 例（12.9%）、サイトカイン放出症候群 91 例（12.9%）、肝酵素上昇 89 例（12.6%）、振戦 71 例（10.1%）であった。（承認時）
会社	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社　製剤：製造販売

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ビーリンサイト点滴静注用 35μg
申請者：	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病
用法・用量：	通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 μg、それ以降は 1 日 28 μg とする。 ○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 μg/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□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：	1) 生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日制定　厚生労働省告示第 375 号） 2) ICH Q5A 3) ICH Q5D
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活化工程を原薬の製造で行う。 －ウイルス不活化
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試験 検証した製造工程： －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス不活化 －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： 異種指向性マウス白血病ウイルス（MLV）：≥ 14.01 仮性狂犬病ウイルス（PRV）：≥ 12.58 レオウイルス 3 型（Reo-3）：≥ 13.19 マウス微小ウイルス（MMV）：≥ 7.42 別表 1　市販用プロセスの総ウイルスクリアランス指数[a]の概要　参照
製造工程の概要（フローチャート）：	別図 1　原薬製造方法のフローチャート　参照

一般名：	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
（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	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（ ）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（ ）、□製剤添加物、□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	1. 生物由来原料基準（平成 26 年 9 月 26 日制定　厚生労働省告示第 375 号） 2. ICH Q5A 3. ICH Q5D
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	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活化工程を原薬の製造で行う。 －ウイルス不活化
製造工程の概要（フローチャート）（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）	別図 1　原薬製造方法のフローチャート　参照
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試験 検証した製造工程： －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス不活化 －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： 異種指向性マウス白血病ウイルス（MLV）：≥ 14.01 仮性狂犬病ウイルス（PRV）：≥ 12.58 レオウイルス 3 型（Reo-3）：≥ 13.19 マウス微小ウイルス（MMV）：≥ 7.42 別表 1　市販用プロセスの総ウイルスクリアランス指数[a]の概要参照

別表 1　市販用プロセスの総ウイルスクリアランス指数[a]の概要

単位操作	MLV	PRV	Reo-3	MMV
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス不活化	[redacted]	[redacted][b]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted][c]	[redacted]	[redacted][c]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 14.01	≥ 12.58	≥ 13.19	≥ 7.42

[a] 各工程の最小ウイルスクリアランス指数を示し，総ウイルスクリアランス指数を算出するために合計した.

[b] [redacted]でスパイクした試料を使用した[redacted]の試験から得た結果.

[c] [redacted]未満のウイルスクリアランス指数は総ウイルスクリアランス指数に含めなかった.

別図 1　原薬製造方法のフローチャート（1/2）

操作管理項目
及び原材料

Step

工程内管理試験
（処置基準）

Step 1
[redacted]
及び[redacted]

↓

Step 2
[redacted]

↓

Step 3
生産用バイオリアクター
[redacted]

[redacted]

↓

Step 4
[redacted]

↓

Step 5
[redacted]

↓

[redacted]

Step 6
[redacted]

↓

[redacted]

Step 7
[redacted]

↓

[redacted]

Step 8
[redacted]

↓

[a] 廃棄基準

別図 1　原薬製造方法のフローチャート（2/2）

操作管理項目 及び原材料	Step	工程内管理試験 （処置基準）
	Step 9 [redacted]	
	↓	
[redacted]	**Step 10** [redacted]	[redacted]
	↓	
	Step 11 [redacted]	
	↓	
	Step 12 [redacted]	
	↓	
	Step 13 [redacted]	[redacted]

ブリナツモマブ

添付資料一覧

アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
3.2.S	原薬	Amgen	－	Amgen（海外）	社内資料	評価

3.2.P　製剤

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
3.2.P	製剤	Amgen	－	Amgen（海外）	社内資料	評価

3.2.A　その他

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
3.2.A	その他	Amgen	－	Amgen（海外）	社内資料	評価

第3部　品質に関する文書
3.3 参考文献

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
3.3.1	T-cell antigen-receptor stoichiometry: pre-clustering for sensitivity.	Alarcon B, Swamy M, van Santen HM, et al.	—	—	EMBO Reports. 2006;7(5):490-495.	—
3.3.2	Analysis of lysine clipping of a humanized Lewis-Y specific IgG antibody and its relation to Fc-mediated effector function.	Antes B et al.	—	—	J Chromatography B. 2007:852:250-256.	—
3.3.3	Towards a functional understanding of protein N-terminal acetylation.	Arnesen T.	—	—	Plos Biology. 2011;9(5):1-5.	—
3.3.4	Bispecific T cell engager for cancer therapy.	Baeuerle PA, Zugmaier G, Ruttinger D.	—	—	In: Kontermann RE, ed. Bispecific Antibodies. : Springer;273-287.	—
3.3.5	Role of CD19 Signal Transduction in B Cell Biology.	Carter RH, Wang Y, Brooks S.	—	—	Immunologic Research. 2002;26(1-3):45-54.	—
3.3.6	Identification and Characterization of Deamidation Sites in the Conserved Regions of Human Immunoglobulin Gamma Antibodies.	Chelius D, et al.	—	—	Anal. Chem. 2005;77:6004-6011.	—
3.3.7	Estimation of toxic hazard - A decision tree approach.	Cramer GM, et al.	—	—	Fd Cosmet Toxicol. 1978; 16:255-276.	—
3.3.8	Hierarchial role of CD3 chains in thymocyte development.	Dave VP.	—	—	Immunological Reviews. 2009;232:22-33.	—
3.3.9	CD19 Function in central and peripheral B-cell development.	Del Nagro CJ, Otero DC, Anzelon AN, et al.	—	—	Immunologic Research. 2005;31(2):119-131.	—
3.3.10	Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody.	Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al.	—	—	Int. J. Cancer. 2002;100:690-697.	—
3.3.11	Tissue sulfhydryl groups.	Ellman GL.	—	—	Arc. Biochem and Biophy. 1959;82:70-77.	—
3.3.12	Progenitor cell origin plays a role in fate choices of mature B cells.	Fossati V, Kumar R, Snoeck HM.	—	—	J. Immunol. 2010;184:1251-1260.	—
3.3.13	Immunoglobulins.	Frangione B, Milstein C, Pink JRL.	—	—	Nature. 1969;221:145-148.	—
3.3.14	Rates and impact of human antibody glycation in vivo.	Goetze AM, Liu YD, Arroll T, et al.	—	—	Glycobiology. 2012;22(2):221-234.	—
3.3.15	Theory and Application of the Linear Model.	Graybill FA.	—	—	Massachusetts, USA: Duxbury Press; 1976	
3.3.16	Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct.	Hoffman P, Hofmeister R, Brischwein K, et al.	—	—	Int. J. Cancer. 2005;115:98-104.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.3.17	Light-induced oxidation of tryptophan and histidine. Reactivity of aromatic N-heterocycles toward triplet-excited flavins.	Huvaere K, Skibsted LH.	–	–	J. Am. Chem. Soc. 2009;131:8049-8060.	–
3.3.18	IESNA Lighting for Hospitals and Health Care Facilities. 1995. RP-29-95.	–	–	–	–	–
3.3.19	Applying selective biophysical techniques in assessing the comparability of protein therapeutics – case studies.	Jiang Y, Narhi LO.	–	–	Am. Pharm. Rev. 2006;34-43.	–
3.3.20	Genetics of somatic mammalian cells. IV. Properties of chinese hamster cell mutants with respect to the requirement for proline.	Kao FT, Puck TT.	–	–	Genetics 1967;55:513-524.	–
3.3.21	Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in chinese hamster cells.	Kao FT, Puck TT.	–	–	Proc. Natl. Acad. Sci. 1968;60:1275-1281.	–
3.3.22	Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet.	Kroes R, et al.	–	–	Food Chem. Toxicol. 2004; 42:65-83.	–
3.3.23	Construction and biological activity of a recombinant bispecific single-chain antibody designed for therapy of minimal residual colorectal cancer.	Kufer P, Mack M, Gruber R, Lutterbuese R, Zettl F, Riethmueller G.	–	–	Cancer Immunol Immunother. 1997;45:193-197.	–
3.3.24	The ABCS of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal.	Lieberman J.	–	–	Nat. Rev. Immuno. 2003;3:361-370.	–
3.3.25	A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19xCD3 induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes.	Loffler A, Kufer P, Lutterbuese R, et al.	–	–	Blood. 2000;95:2098-2103.	–
3.3.26	Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct.	Loffler A, Gruen M, Wuchter C, et al.	–	–	Leukemia. 2003;17:900-909.	–
3.3.27	A small bispecific antibody construct expressed as a functional single-chain molecule with high tumor cell cytotoxicity.	Mack M, Riethmuller G, Kufer P.	–	–	Proc. Natl. Acad. Sci. 1995;92:7021-7025.	–
3.3.28	pEF-BOS, a powerful mammalian expression vector.	Mizushima S, Nagata S.	–	–	Nucleic Acids Research. 1990, 18 (17): 5322.	–
3.3.29	CD19-/CD3-bispecific antibody of the BiTE class is far superior to tandem diabody with respect to redirected tumor cell lysis.	Molhoj M, Crommer S, Brischwein K, et al.	–	–	Mol. Immunol. 2007;44:1935-1943.	–
3.3.30	Immnomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab.	Nagorsen D, Baeuerle PA.	–	–	Experim. Cell Res. 2011;317:1255-1260.	–
3.3.31	NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. Tolerance intervals for a normal distribution.	–	–	–	–	–

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.3.32	Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells.	Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, et al.	—	—	Mol. Immunol. 2006;43:763-771.	—
3.3.33	How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein.	Pace CN, Vajdos F, Fee L, et al.	—	—	Protein Science. 1995;4:2411-2423.	—
3.3.34	Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA.	Pelletier J, Sonenberg N.			Nature. 1988, 334: 320-325.	
3.3.35	Genetics of somatic mammalian cells III. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects.	Puck TT, et al.	—	—	J. Exp. Med. 1958; 108:945-959.	—
3.3.36	Anti-self antibodies selected from a human IgD heavy chain repertoire: a novel approach to generate therapeutic human antibodies against tumor-associated differentiation antigens.	Raum T, Gruber R, Riethmuller G, et al.	—	—	Cancer Immunol Immunother. 2001;50:141-150.	—
3.3.37	Monoclonal antibody development and physicochemical characterization by high performance ion exchange chromatography.	Rea JC, Wang YJ, Moreno TG, et al.	—	—	In: Agbo EC, ed. Innovations in Biotechnology. 2012;439-464.	—
3.3.38	Calculations of protein circular dichroism from first principles.	Rogers DM, Hirst JD.	—	—	Chirality. 2004;16:234-243.	—
3.3.39	Ordering human $CD34^{+}CD10^{-}CD19^{+}$ pre/pro-B-cell and $CD19^{-}$ common lymphoid progenitor stages in two pro-B-cell development pathways.	Sanz E, Munoz-A N, Monserrat J, et al.	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci. 2010;107:5925-5930.	—
3.3.40	Lyn tyrosine kinase signals cell cycle arrest but not apoptosis in B-lineage lymphoma cells.	Scheuermann RH, Racila E, Tucker T, et al.	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci. 1994;91:4048-4052.	—
3.3.41	CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy.	Scheuermann RH, Racila E.	—	—	Leukemia and Lymphoma. 1995;18:385-397.	—
3.3.42	Mechanisms and principles of N-linked protein glycosylation.	Schwarz F, Aebi M.	—	—	Curr. Opin. Struct. Bio. 2011;21:576-582.	—
3.3.43	Sites of nonenzymatic glycosylation of human hemoglobin A.	Shapiro R, McManus MJ, Zalut C, et al.	—	—	J. Biol. Chem. 1980;225(7):3120-3127.	
3.3.44	Isoelectric points of proteins: theoretical determination.	Sillero A, Ribeiro JM.	—	—	Anal. Biochem. 1989;179:319-325.	—
3.3.45	Aminopeptidases: structure and function.	Taylor A.	—	—	The FASEB Journal. 1993;7:290-298.	—
3.3.46	Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells.	Traunecker A, Lanzavecchia A, Karjalainen K.	—	—	The EMBO Journal. 1991;10(12): 3655 – 3659.	—
3.3.47	Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate reductase activity.	Urlaub G, Chasin LA.	—	—	Proc. Natl. Acad. Sci. 1980; 77(7):4216-4220.	—
3.3.48	Glycation of amino groups in protein.	Watkins NG, Thorpet SR, Baynes JW.	—	—	J. Biol. Chem. 1985;260(19):10629-10636.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
3.3.49	BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity.	Wolf E, Hofmeister R, Kufer P, et al.	－	－	Drug Discovery Today. 2005;10(18):1237-1244.	－
3.3.50	Nonenzymatic deamidation of asparaginyl and glutaminyl residues in proteins.	Wright HT.	－	－	Crit. Rev. Biochem and Mol. Bio. 1991;26(1):1-52.	－
3.3.51	Lysine post-translational modifications of collagen.	Yamauchi M, Sricholpech M.	－	－	Essays Biochem. 2012;52:113-133.	－
3.3.52	Protein chemistry and structure: metal-catalyzed oxidation of histidine in human growth hormone: mechanism, isotope effects and inhibition by a mild denaturing alcohol.	Zhao F, Ghezzo-Schoneich E, Aced GI, et al.	－	－	J. Biol. Chem. 1997;272:9019-9029.	－
3.3.53	Advances in the molecular pathobiology of B-lymphoblastic leukemia.	Zhou Y, You MJ, Young KH, et al.	－	－	Human Pathology. 2012;43:1347-1362.	－

第4部　非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.1.1-1	In Vitro Characterization of Binding, Cytotoxicity and Mode of Action (Report 103-PCD-0065)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	MT103-mediated redirected lysis of B cell lymphoma cell lines (Report 103-PCD-0061)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	In vitro Pharmacology Study of MT103 Material produced by Lonza and MedImmune (Report 103-PCD-0100)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	MT103-mediated redirected lysis of human pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia cell lines (Report 103-PCD-0076)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Impact of Effector-to-Target Cell Ratio on MT103-mediated Redirected Lysis and T cell Activation (Report 103-PCD-0067)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	MT103 Mediated Dose and Time Dependent Expression of Granzyme B (Report 103-PCD-0063)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	Anti-tumor Activity of MT103 in a Subcutaneous NALM-6 Xenograft Model in NOD/SCID Mice: Dose-finding Study (Report 103-PCD-0057)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	Impact of Delayed Treatment Initiation on Anti-Tumor Activity of MT103 in a Subcutaneous NALM-6 Xenograft Model in NOD/SCID Mice (Report 103-PCD-0058)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	Specificity of Antitumor Activity of MT103 and MT102 in a Subcutaneous NALM-6 Xenograft Model in NOD/SCID Mice (Report 103-PCD-0059)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Efficacy Evaluation of AMG 103 BiTE Antibody in an SEMc Xenograft Model (Report 103-PCD-0099)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	Efficacy Evaluation of AMG 103 BiTE Antibody in a Raji Xenograft Model (Report 103-PCD-0097)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.1-12	AMG 103 Pharmacology Report: Evaluation of the In Vivo Anti-Tumor Activity of AMG 103 in a RAJI Tumor Formation Model in Female NOD/SCID Mice after Intravenous Bolus Administration (Report R20[redacted]0026)	Amgen	20[redacted]. [redacted] - 20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	Anti-Tumor Activity of MT103 in a Disseminated NALM-6 Xenograft Model in NOD/SCID Mice; Dose-Finding Study (Report 103-PCD-0060)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-14	Evaluation of AMG 103 Anti-tumor Activity in an Orthotopic Granta-519 Advanced Stage Xenograft Tumor Model in NOD/SCID Mice (Report 103-PCD-0098)	Amgen	20[redacted]. [redacted] - 20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-15	Determination of the Relevant Animal Species for MT103 Toxicology Studies (Report 103-PCD-0007)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-16	Species Cross-Reactivity Study of MEDI-538 to Peripheral Mononuclear Cells in African Green Monkey, Marmoset, Squirrel Monkey, Mouse and Rat Using Flow Cytometry (Report 103-PCD-0040)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-17	In vitro Characterization of MT103 in Human and Chimpanzee Test Systems (Report 103-PCD-0066)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18	MuS103new BiTE Antibody: Generation of a Murine-Like MT103 Surrogate Molecule with Paired Affinities -Generation Report - (Report DR-RE-103-001)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-19	Comparison of the Pharmacodynamic Effects of MT103 and its Murine Surrogate muS103new in Vitro (Report 103-PCD-0094)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.1.2-1	T Cell Activation by AMG 103 Alters Expression of Adhesion Molecules on Endothelial Cells (Report R20[redacted]0012)	Amgen	20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	AMG 103-induced T Cell-adhesion to Endothelial Cells and Its Mitigation by Anti-Adhesive Agents (Report R20[redacted]0011)	Amgen	20[redacted]. [redacted] - 20[redacted]. [redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.1.3-1	Evaluation of the Effect of muS103new on Respiratory Function in the Conscious Mouse (Whole body Plethysmography) Following Intravenous (Bolus) Administration (Report 103-PCD-0077)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Evaluation of the Effects of muS103new on Behavior using the Primary Observation (Irwin) Test in the Mouse Following Intravenous (Bolus) Administration (Report 103-PCD-0078)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	Exploratory 7-Day Continuous Intracerebroventricular Infusion of muS103new to BALB/c Mice (Report 103-PCD-0103)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	Examination of the Influence of MT103 on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration in Anaesthetized Beagle Dogs Following Intravenous Administration (Report 103-PCD-0006)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.1.4-1	Influence of Dexamethasone and Indomethacin on MT103-mediated Cell Lysis and Cytokine Release (Report 103-PCD-0071)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価

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

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.2.1-1	Quantification of MT103 in Serum or Plasma via CD69 Activation Assay (Report VR-BIA-103-002)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Specific Detection of muS103new in Serum and Plasma with ECL-Assay - Implementation of a new method - (Report VR-BIA-103-009)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.1-3	Specific Detection of muS103new in CD-1 Serum of Pregnant Mice and Fetuses via ECL-Assay - Implementation of murine CD-1 Serum as new Matrix - (Report VR-BIA-103-011)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	ECL-Assay for the Detection of anti-muS103new Antibodies in Murine Serum - Implementation of a new methods - (Report VR-BIA-103-010)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic Analysis of MT103 and its Murine Surrogate Molecule muS103 Following Intravenous and Subcutaneous Bolus Administration in BALB/c Mice (Report 103-PCD-0081)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	MEDI-538 (MT103) Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic Study in Rats: PK and Clinical Chemistry Analysis (Report 103-PCD-0039)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-3	Pharmacokinetic Study of MT103 after Single Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys - Pharmacokinetic Analysis - (Report 103-PCD-0017)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	Single Dose Bioavailability Study of MEDI-538 Delivered Intravenously or Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys (Report 103-PCD-0062)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	Pharmacokinetic Analysis of muS103new After Intravenous, Subcutaneous and Intraperitoneal Bolus Administration to BALB/c mice (Report 103-PCD-0090)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.2.3-1	Examination of the Influence of MT103 on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration in Anaesthetised Beagle Dogs Following Intravenous Administration: - Pharmacokinetic Analysis - (Report 103-PCD-0008)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.2.3-2	Pharmacokinetics of MT103 After 2 hr Intravenous Infusion-Evaluation of a Dose Escalation Study and a Multi Dose Study in Chimpanzees (Report 103-PCD-0024)	Amgen	20[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.2.5 排泄

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.2.5-1	Contribution of Renal Clearance to Elimination of MT103 in Mice (Report 103-PCD-0093)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.2.6-1	MT103: Potential Suppression of Cytochrome P450 Activities in Cultured Human Hepatocytes (Report NSX0011)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.2.7-1	Pharmacokinetic Comparability Study of Different AMG 103 Production Processes After a Single Intravenous Bolus Injection to BALB/c Mice (Report 103-PCD-0102)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.3.2-1	Exploratory Three Day Repeated Dose Toxicity Study of muS103new after Different Routes of Administration to BALB/c Mice (Report 103-PCD-0091)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	MuS103new: Exploratory Toxicity Study of Intravenous and Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 5 Days (Report 103-PCD-0092)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.3.2-3	muS103new: Preliminary Toxicity Study by Subcutaneous and Intravenous (Bolus) Administration to BALB/c Mouse for 2 Weeks (Report 103-PCD-0070)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-4	muS103new: Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period (Report 103-PCD-0075)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	muS103new: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 4 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period (Report 103-PCD-0074)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	muS103new: Toxicity Study by Twice-Daily Subcutaneous Administration to BALB/c Mice for 13 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period (Report 103-PCD-0082)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	14-Day Intravenous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study with MEDI-538 in Rats with a 15-Day Recovery Period (Report 103-PCD-0044)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	Dose Escalation Study in Chimpanzees for MT103: In Vivo and in Vitro Analysis (Report 103-PCD-0009)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-9	Dose Escalation Study for the Bispecific Single Chain Monoclonal Antibody MT103 (CD19 x CD3) in a Chimpanzee (Report 103-PCD-0016)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-10	Multiple Dose Study for the Bispecific Single Chain Monoclonal Antibody MT103 (CD19 x CD3) in Chimpanzees (Report 103-PCD-0015)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

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

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.3.5.1-1	Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice (Report 103-PCD-0079)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.1-2	Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Intravenous Route (Bolus) in Mice (Report 103-PCD-0080)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.3.6-1	Local Tolerance Test of MT103 in Rabbits After a Single Intravenous, Intramuscular, Intra-arterial, Paravenous and Subcutaneous Administration (Report 103-PCD-0010)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類（国内／海外）	掲載誌	評価・参考
4.2.3.7.7-1	Development of Immunogenicity After Multiple Subcutaneous and Intravenous Administrations of muS103new in BALB/c Mice (Report 103-PCD-0089)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Cross-Reactivity of MEDI-538 with Normal Tissues (Report 103-PCD-0041)	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部　非臨床試験報告書
4.3 参考文献

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1	Molecular descriptors that influence the amount of drugs transfer into human breast milk.	Agatonovic-Kustrin S, Ling LH, et al.	—	—	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2002;29:103-119.	—
4.3.2	Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation.	Anderson GD.	—	—	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2:947-960.	—
4.3.3	The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab.	Arad U, Tzadok S, Amir S, et al.	—	—	Vaccine 2011;29:1643-1648.	—
4.3.4	BiTE: Teaching antibodies to engage T-cells for cancer therapy.	Baeuerle PA, Kufer P, Bargou R.	—	—	Curr Opin Molec Therapeutics. 2009;11:22-30.	—
4.3.5	IgE and IgD in human colostrum and plasma.	Bahna SL, Keller MA, Heiner DC.	—	—	Pediatr Res. 1982;16:604-607.	—
4.3.6	Transient cytokine-induced liver injury following administration of the humanized anti-CD3 antibody visilizumab (HuM291) in Crohn's Disease.	Baumgart DC, Lowder JN, Targan SR, et al.	—	—	Am J Gastroenterol. 2009;104:868-876.	—
4.3.7	B-cell targeted therapeutics in clinical development.	Blüml S, McKeever K, Ettinger R, et al.	—	—	Arthritis Research & Therapy 2013;15(Suppl 1):S4-S25.	—
4.3.8	TNF-mediated inflammatory disease.	Bradley J.R.	—	—	J Pathol. 2008;214:149-160.	—
4.3.9	The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct.	Brandl C, Haas C, d'Argouges S, et al.	—	—	Cancer Immunol Immunother. 2007;56:1551-1563.	—
4.3.10	Strictly target cell-dependent activation of T cells by bispecific single-chain antibody constructs of the BiTE class.	Brischwein K, Parr L, Pflanz S, et al.	—	—	J Immunother. 2007;30:798-807.	—
4.3.11	Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans.	Bugelski PJ and Treacy G.	—	—	Curr Opin Molec Ther. 2004;6:10-16.	
4.3.12	Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome.	Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, et al.	—	—	Expert Rev Clin Immunol. 2009;5:499-521.	—
4.3.13	Combination of rituximab with blinatumomab (MT103/MEDI-538), a T cell-engaging CD19-/CD3-bispecific antibody, for highly efficient lysis of human B lymphoma cells.	d'Argouges S, Wissing S, Brandl C, et al.	—	—	Leuk Res. 2009;33:465-473.	—
4.3.14	CD19 function in central and peripheral B-cell development.	Del Nagro CJ, Otero DC, Anzelon AN, et al.	—	—	Immunologic Res 2005;31/2:119-131.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.15	T cell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous or leukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19-/CD3- bispecific single-chain antibody construct.	Dreier T, Baeuerle PA, Fichtner I, et al.	—	—	J Immunol. 2003;170:4397-4402.	
4.3.16	Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody.	Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al.	—	—	Int J Cancer. 2002;100:690-697.	—
4.3.17	Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination.	Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, et al.	—	—	J Clin Immunol. 2013;33:388-396.	—
4.3.18	Abnormal B lymphocyte development, activation, and differentiation in mice that lack or overexpress the CD19 signal transduction molecule.	Engel P, Zhou L-J, Ord DC, et al.	—	—	Immunity. 1995;3:39-50.	—
4.3.19	Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man.	Freireich, EJ, Gehan EA, Rall DP, et al.	—	—	Cancer Chemother Rep.1966;50:219-244.	—
4.3.20	T-cell-mediated lysis of B cells induced by a CD19xCD3 bispecific single-chain antibody is perforin dependent and death receptor independent.	Gruen M, Bommert K, Bargou RC.	—	—	Cancer Immuno Immunother. 2004;53:625-632.	—
4.3.21	Mode of cytotoxic action of T cell-engaging BiTE antibody MT110.	Haas C, Krinner E, Brischwein K, et al.	—	—	Immunobiology. 2009;214:441-453.	—
4.3.22	Drug Therapy and Breastfeeding.	Hale TW.	—	—	In: Riordan J, ed. Breastfeeding and Human Lactation. 3rd ed.: Jones and Bartlett Publishers; 2005:137-166.	—
4.3.23	Selective Targeting and Potent Control of Tumor Growth Using an EphA2/CD3-Bispecific Single-Chain Antibody Construct.	Hammond SA, Lutterbuese R, Roff S, et al.	—	—	Can Res. 2007;67:3927-3935.	—
4.3.24	Hallmarks of Cancer: The next generation.	Hanahan D and Weinberg RA.	—	—	Cell. 2011;144: 646-674.	—
4.3.25	Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct.	Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al.	—	—	Int J Cancer. 2005;115:98-104.	—
4.3.26	Asynchronous antigen expression in B lineage acute lymphoblastic leukemia.	Hurwitz CA, Loken MR, Graham ML, et al.	—	—	Blood. 1988;72:299-307.	—
4.3.27	ICH Harmonized Tripartite Guideline. S6 (R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (Step 4), 2011.	—	—	—	—	—
4.3.28	ICH Harmonized Tripartite Guideline. S9:Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (Step 4), 2009.	—	—	—	—	—
4.3.29	Drug excretion into breast milk--overview.	Ito S, Lee A.	—	—	Adv Drug Deliv Rev. 2003;55:617-627.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
4.3.30	Absence of Infliximab in Infants and Breast Milk From Nursing Mothers Receiving Therapy for Crohn’s Disease Before and After Delivery.	Kane S, Ford J, Cohen R, et al.	－	－	J Clin Gastroenterol. 2009;43:613-616.	－
4.3.31	Effector memory T cells make a major contribution to redirected target cell lysis by T cell-engaging BiTE antibody MT110.	Kischel R, Hausmann S, Baeuerle P, et al.	－	－	AACR Meeting Poster 2009: 3252.	－
4.3.32	Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell–engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab.	Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al.	－	－	Blood. 2012;119:6226-6233.	－
4.3.33	Immune responses to therapeutic proteins in humans- Clinical significance, assessment and prediction.	Koren E, Zuckerman LA and Mire-Sluis AR.	－	－	Curr Pharmaceut Biotechnol. 2002;3:349-360.	－
4.3.34	Transfer of interferon alfa into human breast milk.	Kumar AR, Hale TW, Mock RE.	－	－	J Hum Lact. 2000;16:226-228.	－
4.3.35	Leukocyte-endothelial interactions in inflammation.	Langer HF and Chavakis T.	－	－	J Cell Mol Med. 2009 ;13:1211-1220.	－
4.3.36	Cellular determinants for preclinical activity of a novel CD33/CD3 bispecific T-cell engager (BiTE) antibody, AMG 330, against human AML.	Laszlo GS, Gudgeon CJ, Harrington KH, et al.	－	－	Blood. 2014;123:554-561.	－
4.3.37	B lymphocytes: how they develop and function.	LeBien TW and Tedder TF.	－	－	Blood. 2008;112:1570-1580.	－
4.3.38	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	－	－	Clin. Pharmacokinet. 2010;49:295-310.	－
4.3.39	A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19×CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes.	Löffler A, Kufer P, Lutterbüse R, et al.	－	－	Blood. 2000;95:2098-2103.	－
4.3.40	Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct.	Löffler A, Gruen M, Wuchter C, et al.	－	－	Leukemia. 2003;17:900-909.	－
4.3.41	Perforin and Granzymes: crucial Effector Molecules in Cytolytic T Lymphocyte and Natural Killer Cell-Mediated Cytotoxicity.	Lowin B, Peitsch MC, Tschopp J.	－	－	Cur Topics Microbio Immun. 1995;198:1-24.	－
4.3.42	Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease.	Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al.	－	－	Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:733-738.	－
4.3.43	Purification and properties of cytoplasmic granules from cytotoxic rat LGL tumors.	Millard PJ, Henkart MP, Reynolds CW, et al.	－	－	J Immunol. 1984;132:3197-3204.	－
4.3.44	BiTE antibody AMG-103 (blinatumomab) in rat models of human CNS B-cell lymphoma: MRI of brain and tumor vasculature.	Muldoon LL, Pishko GL, Wu YJ, et al.	－	－	社内資料	－

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.45	B4, a human B lymphocyte-associated antigen expressed on normal, mitogen-activated, and malignant B lymphocytes.	Nadler LM, Anderson KC, Marti G, et al.	—	—	J Immunol. 1983;131:244-250.	—
4.3.46	Blinatumomab: A historical perspective.	Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, et al.	—	—	Pharmacol Therapeut. 2012;136:334-342.	—
4.3.47	Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells.	Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, et al.	—	—	Mol Immunol. 2006;43:763-771.	—
4.3.48	Etanercept in breast milk.	Ostensen M and Eigenmann GO.	—	—	J Rheumatol. 2004;31:1017-1018.	—
4.3.49	Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: Assessment and interpretation of nonclinical safety studies.	Ponce R, Abad L, Amaravadi L, et al.	—	—	Regul Toxicol Pharmacol. 2009;54:164-182.	—
4.3.50	Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: Analysis of 552 cases.	Raponi S, De Propris MS, Intoppa S, et al.	—	—	Leuk Lymphoma. 2011;52:1098-1107.	—
4.3.51	Breast feeding in neonatal alloimmune thrombocytopenia.	Reese J, Raghuveer TS, Dennington PM, et al.	—	—	J Paediatr Child Health. 1994;30:447-449.	—
4.3.52	CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy.	Scheuermann RH and Racila E.	—	—	Leuk Lymphoma. 1995;18:385-397.	—
4.3.53	T-cell activation and B-cell depletion in chimpanzees treated with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct.	Schlereth B, Quadt C, Dreier T, et al.	—	—	Cancer Immunol Immunother. 2006;55:503-514.	—
4.3.54	Characterization and magnetic resonance imaging of a rat model of human B-cell central nervous system lymphoma.	Soussain C, Muldoon LL, Varallyay C, et al.	—	—	Clin Cancer Res. 2007;13:2504-2511.	—
4.3.55	Granule-mediated Killing: Pathways for Granzyme B-initiated Apoptosis.	Talanian RV, Yang XH, Turbov J, et al.	—	—	J Exp Med. 1997;186:1323-1331.	—
4.3.56	TRPT-024859: L-Lysine: Derivation of a Toxicology-based Limit	Welsh B	—	—	社内資料	—
4.3.57	An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene.	van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, et al.	—	—	New Eng J Med. 2006;354:1901-1912.	—
4.3.58	NonClinical Strategy Considerations for Safety Pharmacology: Evaluation of Biopharmaceuticals.	Vargas HM, Amouzadeh HR, Engwall MJ.	—	—	Expert Opin Drug Safety. 2013;12:91-102.	
4.3.59	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al.	—	—	J Pharmacol Toxicol. Methods. 2008;58:72-76.	—
4.3.60	Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn.	Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al.	—	—	Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1255-1258.	—
4.3.61	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.	—
4.3.62	CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy.	Wang K, Wei, G, Liu D.	—	—	Exp Hematol Oncol. 2012;1-36.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
4.3.63	Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration.	Weijtens O, Schoemaker RC, Cohen AF,et al.	—	—	Am J Ophthalmol. 1998;125:673-679.	—
4.3.64	Blinatumomab induces autologous T-cell killing of chronic lymphocytic leukemia cells.	Wong R, Pepper C, Brennan P,et al.	—	—	Haematologica. 2013;98:1930-1938.	—
4.3.65	Granzyme B Mimics Apical Caspases: Description of a unified pathway for trans-activation of executioner caspase-3 and -7.	Yang X, Stennicke HR, Wang B, et al.	—	—	J Bio Chem. 1998;273: 34278-34283.	—
4.3.66	Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease.	Yazawa N, Hamaguchi Y, Poe JC, et al.	—	—	Proc Natl Acad Sci. 2005;102:15178-15183.	—
4.3.67	Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment.	Yri, OE, Torfoss D, Hungnes O, et al.	—	—	Blood. 2011;118:6769-6771.	—

第5部　臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	—	—	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.1.4-1	Validation Report - Quantification of MT103 in Serum or Plasma via CD69 Activation Assay - (VR-BIA-103-002)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-2	Validation Report - Quantification of MT103 in Human Serum and Human Urine via CD69 Activating Assay - - Revalidation of existing method - (VR-BIA-103-007)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-3	Validation Report Equipment Change Report Revalidation of Quantification of MT103 in Serum or Plasma by CD69 Activation Assay Implementation of FACS Canto II for CD69 Activation Assay (VR-BIA-00-009)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-4	Summary Method Qualification - Quantification of Lymphocyte Subpopulations by Flow Cytometry - (QR-BIA-00-001)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-5	Validation of a T-cell/B-Cell Subsets Immunophenotyping Assay in Normal Healthy Volunteers (ECTS11038-VR01-01)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-6	Validation of a T-cell/B-Cell Subsets Immunophenotyping Assay in Normal Healthy Volunteers (ECTS11038-VR01-02)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

5.3.1.4-7	Validation Report - Quantification of Cytokines in human Serum by ELISA (DIACLONE) - (VR-BIA-00-004)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-8	Validation Report Quantification of Cytokines in human Serum obtained from Patients participating in MT203 und MT110 Clinical Studies via IL-8 and IL-12(p70) ELISA (VR-BIA-00-011)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-9	Validation Report - Quantification of Cytokines in human Serum by Cytometric Bead Array (CBA) - (VR-BIA-00-003)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-10	Validation Report Detection of MT103 Neutralizing Antibodies in Human Serum via Bioassay - Implementation of a new method - (VR-BIA-103-006)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-11	Validation Report Report for the Validation of the ELISA for the Detection of Anti-MEDI-538 Antibodies in Human Serum (VR-538IM)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-12	Cross Validation Report - ELISA for the Detection of anti-MT103 (MEDI-538) Antibodies in Human and Chimpanzee Serum - (VR-BIA-103-004)	Amgen	—	—	社内資料	—	無
5.3.1.4-13	Validation Report ECL-Assay for the Detection of anti-MT103 Antibodies in Human Serum - Implementation of a new method - (VR-BIA-103-005)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

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

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.2.2	Report MT103: Potential Suppression of Cytochrome P450 Activities in Cultured Human Hepatocytes (Report NSX0011)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.3.4	Evaluation of Potential Effect of Blinatumomab Mediated Cytokine Elevation on CYP450 Enzymes and Its Clinical Implications (Report 117730)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.3.5	Population Pharmacokinetics of Blinatumomab in Pediatric and Adult Subjects with Hematological Malignancies (Report 122196)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.4.2(1)	Evaluation of Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Relationship of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (Report 122625)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

5.3.4.2(2)	Evaluation of Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Relationship of Blinatumomab in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Subjects (Exposure Response Report 121483)	Amgen	—	—	社内資料	—	無

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

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.1-1(1)	Clinical Study Report: 00103311 Primary Analysis	Amgen	2014.1 - 2016.1 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-1(2)	Supplemental Clinical Study Report: 00103311 Health Related Quality of Life Endpoints	Amgen	2014.1 - 2016.1 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1-1(3)	Safety for Study 00103311 Individual Standard of Care Chemotherapy Arms - Tables	Amgen	—	—	社内資料	評価	無
5.3.5.1-1(4)	Safety for Study 00103311 Individual Standard of Care Chemotherapy Arms - Spreadsheet of discontinuations	Amgen	—	—	社内資料	評価	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.2-1	Clinical Study Report: 20130265 Interim Analysis	Amgen	2015.6 - 20[redacted] （データカットオフ日）	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2(1)	Clinical Study Report: MT103-211 Primary Analysis	Amgen	2011.12 - 2013.10 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-2(2)	Clinical Study Report: MT103-211 Secondary Analysis	Amgen	2011.12 - 2014.6 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-2(3)	Clinical Study Report: MT103-211 Final Analysis	Amgen	2011.12 - 2017.1 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-3	Clinical Study Report: MT103-206 Primary Analysis	Amgen	2010.10 - 2012.10 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-4	Clinical Study Report: 20120216 Primary Analysis	Amgen	2014.1 - 2015.5 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-5	Clinical Study Report: MT103-205 Primary Analysis	Amgen	2012.1 - 2015.1 （データカットオフ日）	海外	社内資料	評価	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.3-1 (1)	Integrated Summary of Efficacy Report	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-1 (2)	ISE Integrated Statistical Analysis Plan	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-2	OSのサブグループ解析のフォレストプロット（FAS）：00103311試験	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-3(1)	Integrated Summary of Safety Report	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-3(2)	ISS Integrated Statistical Analysis Plan	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-4(1)	The Summary of Clinical Safety for JNDA	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-4(2)	Integrated Statistical Analysis Plan for JNDA	Amgen	－	－	社内資料	－	無
5.3.5.3-5	Day 120 Safety Update - TOWER/Ph+ ALL submission	Amgen	－	－	社内資料	－	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.4-1(1)	Abbreviated Clinical Study Report: 20130320 Interim report	Amgen	20[redacted] - 20[redacted] （データカットオフ日）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-1(2)	Subject Narratives for Study 20130320	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]（報告）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-2(1)	Clinical Study Report: MT103-202 Primary Analyisis	Amgen	2008.1 - 2010.1 （データカットオフ日）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-2(2)	Supplemental Clinical Study Report: MT103-202 Long Term Follow-up	Amgen	2008.1 - 2014.11	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3(1)	Clinical Study Report: MT103-203 Primary Analyisis	Amgen	2010.11 - 2014.2 （データカットオフ日）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-3(2)	Clinical Study Report: MT103-203 Addendum 1 Key Secondary Analysis	Amgen	2010.11 - 2015.8 （データカットオフ日）	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-4	Clinical Study Report: MT103-208 Primary Analysis Amendment	Amgen	2012.7 - 2014.7 （データカットオフ日）	海外	社内資料	参考	無

5.3.5.4-5(1)	Clinical Study Report: MT103-104	Amgen	2004.6 - 2012.4	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-5(2)	Supplemental Clinical Study Report: MT103-104 PK Data	Amgen	2004.6 - 2012.4	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4-6	Cardiac Summary Report for Blinatumomab (MT103, AMG 103)	Amgen	－	－	社内資料	－	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.6	Blinatumomab (BLINCYTO)_PBRER_PSUR 03_(03 [redacted] 20[redacted] to 02 [redacted] 20[redacted]) - ROW	Amgen	20[redacted].[redacted] - 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	－	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	Amgen	－	－	社内資料	－	無

第5部　臨床試験報告書
5.4　参考文献

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.1	Childhood leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types 2015.	American Cancer Society.	—	—	—	—
5.4.2	Cancer Facts & Figures 2014.	American Cancer Society.	—	—	—	—
5.4.3	Cancer Facts & Figures 2016.	American Cancer Society.	—	—	—	—
5.4.4	Phase II study of gemcitabine in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia or acute myelogenous leukemia (ADVL0022): A Children's Oncology Group Report.	Angiolillo AL, Whitlock J, Chen Z, Krailo M, Reaman G.	—	—	Pediatr Blood Cancer. 2006;46:193-197.	—
5.4.5	A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group report.	Angiolillo AL, Yu AL, Reaman G, Ingle AM, Secola R, Adamson PC.	—	—	Pediatr Blood Cancer. 2009;53:978-983.	—
5.4.6	Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia.	Bassan R, Hoelzer D.	—	—	J Clin Oncol. 2011;29:532-543.	—
5.4.7	Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL).	Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al.	—	—	Blood. 2009;113:4153-4162.	—
5.4.8	Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia.	Bhojwani D, Pui CH.	—	—	Lancet Oncol. 2013;14:205-217.	—
5.4.9	The Philadelphia chromosome (Ph^1) in adults presenting with acute leukaemia: a comparison of Ph^1+ and Ph^1- patients.	Bloomfield CD, Peterson LC, Yunis JJ, Brunning RD.	—	—	Br J Haematol. 1977;36(3):347-358.	—
5.4.10	Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment.	Branson M, Whitehead J.	—	—	Stat Med. 2002;21:2449-2463.	—
5.4.11	Strictly Target Cell-dependent Activation of T Cells by Bispecific Single-chain Antibody Constructs of the BiTE Class.	Brischwein K, Parr L, Pflanz S, et al.	—	—	J Immunother. 2007;30:798-807.	—
5.4.12	A Confidence Interval for the Median Survival Time.	Brookmeyer R, Crowley J.	—	—	Biometrics. 1982;38:29-41.	—
5.4.13	Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia.	Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M, Droese J, et al.	—	—	Blood. 2006;107(3):1116-1123.	—
5.4.14	Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.	Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.	—	—	J Clin Oncol. 2003;21:4642-4649.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.15	Revised response criteria for malignant lymphoma.	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.	—	—	J Clin Oncol. 2007;25:579-586.	—
5.4.16	Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia.	Chessells JM, Veys P, Kempski H, et al.	—	—	Br J Haematol. 2003;123:396-405.	—
5.4.17	Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group VI (CIOMS VI). Management of safety information from clinical trials.	CIOMS: Geneva, Switzerland, 2005.	—	—	—	—
5.4.18	Acute lymphoblastic leukemia.	Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A.	—	—	[Internet] Orphanet Encyclopedia. December 2004.	—
5.4.19	Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus.	Couban S, Savoie L, Mourad YA, et al.	—	—	Curr Oncol. 2014;21(2):265-309.	—
5.4.20	Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse.	Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al.	—	—	Leukemia. 2004;18(3):499-504.	—
5.4.21	Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody.	Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al.	—	—	Int J Cancer. 2002;100:690-697.	—
5.4.22	Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study.	Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al.	—	—	Blood. 2007;109(3):944-950.	—
5.4.23	Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia.	Fielding AK.	—	—	Hematol Oncol Clin N Am. 2011;25:1255-1279.	—
5.4.24	Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas.	Fielding AK.	—	—	ASCO Educational Book, asco.org/edbook. 2015;e352-e359.	—
5.4.25	Phase 2 study of docetaxel in the treatment of childhood refractory acute leukemias: A Children's Oncology Group report.	Franklin JL, Seibel NL, Krailo M, Fu C, Adamson PC, Reaman G.	—	—	Pediatr Blood Cancer. 2008;50:533-536	—
5.4.26	Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group.	Freyer DR, Devidas M, La M, et al.	—	—	Blood. 2011;117(11):3010-3015.	—
5.4.27	Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe.	Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al.	—	—	Eur J Cancer. 2011;47:2493-2511.	—
5.4.28	Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse.	Gaynon PS.	—	—	Br J Haematol. 2005;131:579-587.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.29	Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy.	Goebeler ME, Bargou R.	－	－	Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1021-1032.	－
5.4.30	Salvage therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Faderl S, Kantarjian H, eds. Leukemias: Principles and Practice of Therapy.	Gökbuget N, Hoelzer D.	－	－	Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011; ch17.	－
5.4.31	Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia.	Gökbuget N, Hoelzer D.	－	－	Semin Hematol. 2009;46:64-75.	－
5.4.32	Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies.	Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al.	－	－	Blood. 2012;120(9):1868-1876.	－
5.4.33	Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors and performance of stem cell transplantation.	Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al.	－	－	Blood. 2012;120:2032-2041.	－
5.4.34	How I treat older patients with ALL.	Gökbuget N.	－	－	Blood. 2013;122(8):1366-1375.	－
5.4.35	In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993).	Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al.	－	－	Blood. 2008;111:1827-1833.	－
5.4.36	The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review.	Hahn T, Wall D, Camitta B, et al.	－	－	Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:1-30.	－
5.4.37	Exposure-Pharmacodynamic Response Relationship of Blinatumomab in Patients With Non-Hodgkin’s Lymphoma	Hijazi Y, Klinger M, Schub A, et al.	－	－	Amer Soc Clin Onco. 2013 (poster 3051)	－
5.4.38	Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults.	Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al.	－	－	Blood. 1988;71(1):123-131.	－
5.4.39	Monitoring and Managing Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia.	Hoelzer D.	－	－	ASCO educational book 2013: 290-293.	－
5.4.40	Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct.	Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al.	－	－	Int J Cancer. 2005;115:98-104.	－
5.4.41	A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study.	Horton TM, Pati D, Plon SE, et al.	－	－	Clin Cancer Res. 2007a;13:1516-1522.	－
5.4.42	Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of temozolomide in pediatric patients with refractory or recurrent leukemia: a Children's Oncology Group study.	Horton TM, Thompson PA, Berg SL, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2007b;25:4922‐4928.	－

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.43	Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development.	Huang SM, Zhao H, Lee J-I, et al.	－	－	Clin Pharm and Ther. 2010;87:497-503.	－
5.4.44	Acute lymphoblastic leukaemia.	Inaba H, Greaves M, Mullighan CG.	－	－	Lancet. 2013;381:1943-1955.	－
5.4.45	Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia.	Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2006;24:1917-1923.	－
5.4.46	Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study.	Kang H, Wilson CS, Harvey RC, Chen IM, Murphy MH, et al.	－	－	Blood. 2012;119(8):1872-1881.	－
5.4.47	Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration.	Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al.	－	－	Cancer. 2010;116:5568-5574.	－
5.4.48	Nonparametric estimation from incomplete observations.	Kaplan EL, Meier P.	－	－	J Am Stat Assoc. 1958;53:457-481.	－
5.4.49	Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy.	Keene DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D.	－	－	Can J Neurol Sci. 2011;38:565-571.	－
5.4.50	Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab.	Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al.	－	－	Blood. 2012;119:6226-6233.	－
5.4.51	A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811.	Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al.	－	－	Blood. 1995;85(8):2025-2037.	－
5.4.52	Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia.	Lauten M, Möricke A, Beier R, et al.	－	－	Haematologica. 2012;97(7):1048-1056.	－
5.4.53	Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.	Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M.	－	－	Cancer. 2011;117:1583-1594.	－
5.4.54	Pharmacokinetics of Biotech Drugs: Peptides, Proteins and Monoclonal Antibodies	Lin JH.	－	－	Curr Drug Metabolism. 2009;10:661-691.	
5.4.55	Immunophenotypic features of childhood and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience of the German Multicentre Trials ALL-BFM and GMALL.	Ludwig WD, Reiter A, Löffler H, et al.	－	－	Leuk Lymphoma. 1994;13:71-76.	－
5.4.56	Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: The 'big sister' of the infant disease?	Mann G, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al.	－	－	Leukemia. 2007;21(4):642-646.	－
5.4.57	A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia.	Moorman AV, Chilton, L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ.	－	－	Blood. 2010;115(2):206-214.	－

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.58	Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial.	Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al.	—	—	Blood. 2007;109(8):3189-3197.	—
5.4.59	Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab.	Nagorsen D, Baeuerle PA.	—	—	Exp Cell Res. 2011;317:1255-1260.	—
5.4.60	SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2011.	National Cancer Institute.	—	—	http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. Accessed 23 Oct 2017.	—
5.4.61	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN.org, Version 1.2017.	NCCN.org	—	—	—	—
5.4.62	A multiple testing procedure for clinical trials.	O'Brien PC, Fleming TR.	—	—	Biometrics. 1979;35:549-556.	—
5.4.63	Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy.	O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al.	—	—	Cancer. 2008;113:3186-3191.	—
5.4.64	Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells.	Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, et al.	—	—	Mol Immunol. 2006;43:763-771.	—
5.4.65	Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group.	Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al.	—	—	Haematologica. 2010;95:589-596.	—
5.4.66	Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial.	Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al.	—	—	Lancet. 2010;376(9757):2009-2017.	—
5.4.67	Treatment of acute lymphoblastic leukemia.	Pui CH, Evans WE.	—	—	N Engl J Med. 2006;354:166-178.	—
5.4.68	New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia.	Pui CH, Jeha S.	—	—	Nat Rev Drug Discov. 2007;6:149-165.	—
5.4.69	Acute lymphoblastic leukaemia.	Pui CH, Robison LL, Look AT.	—	—	Lancet. 2008;371:1030-1043.	—
5.4.70	Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia?	Raetz EA, Bhatla T.	—	—	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;129-136.	—

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.71	Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases.	Raponi S, De Propris MS, Intoppa S, et al.	–	–	Leuk Lymphoma. 2011;52:1098-1107.	–
5.4.72	Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia.	Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, et al.	–	–	Int J Hematol. 2009;89:332-341.	–
5.4.73	Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials.	Simon R.	–	–	Controlled Clinical Trials. 1989;10:1-10.	–
5.4.74	Are the reference values of B cell subpopulations used in adults for classification of common variable immunodeficiencies appropriate for children?	Smet J, Mascart F, Schandené L.	–	–	Clin Immunol. 2011;138:266-273.	–
5.4.75	Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial.	Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al.	–	–	Leukemia. 2007;21:1907-1914.	–
5.4.76	CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis.	Tedder TF.	–	–	Nat Rev Rheumatol. 2009;5:572-577.	–
5.4.77	Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate.	Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al.	–	–	Blood. 2004;103:4396–4407.	–
5.4.78	Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results and prognosis with salvage therapy.	Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al.	–	–	Cancer. 1999;86:1216-1230.	–
5.4.79	Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group.	Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, et al.	–	–	Pediatr Blood Cancer. 2009;52:808-813.	–
5.4.80	FDA Guidance for Industry, Drug‑Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009.	US Food and Drug Administration.	–	–	–	–
5.4.81	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al.	–	–	J Pharmacol Toxicol Methods 2008;58:72-76.	–
5.4.82	Phase II study of gemcitabine in children with relapsed leukemia.	Wagner-Bohn A, Henze G, von Stackelberg A, Boos J.	–	–	Pediatr Blood Cancer. 2006;46:262.	–
5.4.83	CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy.	Wang K, Wei G, Liu D.	–	–	Exp Hematol Oncol. 2012;1:36.	–
5.4.84	Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762).	Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al.	–	–	Blood. 1992;80(12):2983-2990.	–

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.85	Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice.	Yanada M, Naoe T.	－	－	Leuk Lymphoma. 2006;47(9):1747-1753.	－
5.4.86	The ABCs of infant leukemia.	Zweidler-McKay PA, Hilden JM.	－	－	Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008;38:78-94.	－
5.4.87	小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版	一般社団法人 日本小児血液・がん学会編、金原出版株式会社	－	－	－	－
5.4.88	厚生労働省 保健統計室、平成26 年患者調査、政府統計の総合窓口、閲覧第96 表 総患者数、傷病基本分類別、急性リンパ芽球性白血病	厚生労働省 保健統計室	－	－	－	－