ベスポンサ点滴静注用 1mg

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、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　　開発の経緯図

試験項目		試験内容		2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
臨床試験	国内	第 I 相	INO-Ped-ALL-1 試験		10		9			
	外国	第 I/II 相	ITCC-059 試験	1						継続中

本剤は，成人を対象とした再発又は難治性の急性リンパ性白血病治療薬として，米国では 2017 年 8 月 17 日に，欧州では 2017 年 6 月 29 日に承認を受けた。これまでに 68 の国又は地域で承認されている。なお，2024 年 1 月 18 日現在，日本以外の国において小児を対象とした承認申請の予定はない。

米国および欧州の添付文書の原文および和訳，ならびにコアデータシートを添付した。

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

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: HEPATOTOXICITY, INCLUDING HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD) (ALSO KNOWN AS SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME and INCREASED RISK OF POST- HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) NON-RELAPSE MORTALITY
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Hepatotoxicity, including fatal and life-threatening VOD occurred in patients who received BESPONSA. (5.1)**
- **A higher post-HSCT non-relapse mortality rate occurred in patients receiving BESPONSA (5.2)**

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
BESPONSA is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC) indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Pre-medicate with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine prior to all infusions. (2.2)
- Dosing regimens for Cycle 1 and subsequent cycles, depending on the response to treatment, are shown below. See full prescribing information for dosing details. (2)

	Day 1	Day 8	Day 15
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	21 days[a]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR or CRi:			
Dose	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days		
Patients who have not achieved a CR or CRi:			
Dose	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days		

[a] For patients who achieve a CR or a CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e., 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

- See full prescribing information for instructions on reconstitution of lyophilized powder, and preparation and administration of reconstituted drug. (2.4)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For injection: 0.9 mg lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Myelosuppression: Monitor complete blood counts; for signs and symptoms of infection; bleeding/hemorrhage; or other effects of myelosuppression during treatment; manage appropriately. (5.3)
- Infusion related reactions: Monitor for infusion related reactions during and for at least 1 hour after infusion ends. (5.4)
- QT interval prolongation: Obtain electrocardiograms (ECGs) and electrolytes at baseline and monitor during treatment. Monitor more frequently when using concomitant mediations known to prolong QT interval. (5.5)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
The most common (≥ 20%) adverse reactions are thrombocytopenia, neutropenia, infection, anemia, leukopenia, fatigue, hemorrhage, pyrexia, nausea, headache, febrile neutropenia, transaminases increased, abdominal pain, gamma-glutamyltransferase increased, and hyperbilirubinemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: MM/YYYY

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HEPATOTOXICITY, INCLUDING HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD) ALSO KNOWN AS SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME) AND INCREASED RISK OF POST-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) NON-RELAPSE MORTALITY

1. INDICATIONS AND USAGE

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Recommended Pre-medications and Cytoreduction
- 2.3 Dose Modification
- 2.4 Instructions for Reconstitution, Dilution, and Administration

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4. CONTRAINDICATIONS

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hepatotoxicity, Including Hepatic Veno-occlusive Disease (VOD) (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome)
- 5.2 Increased Risk of Post-Transplant Non-Relapse Mortality
- 5.3 Myelosuppression
- 5.4 Infusion Related Reactions
- 5.5 QT Interval Prolongation
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity

6. ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

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
- 8.6 Hepatic Impairment

11. DESCRIPTION

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14. CLINICAL STUDIES

15. REFERENCES

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: HEPATOTOXICITY, INCLUDING HEPATIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE (VOD) (ALSO KNOWN AS SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME and INCREASED RISK OF POST-HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT (HSCT) NON-RELAPSE MORTALITY

HEPATOTOXICITY, INCLUDING VOD

- **Hepatotoxicity, including fatal and life-threatening VOD occurred in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) who received BESPONSA. The risk of VOD was greater in patients who underwent HSCT after BESPONSA treatment; use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents and last total bilirubin level ≥ upper limit of normal (ULN) before HSCT were significantly associated with an increased risk of VOD.**

- **Other risk factors for VOD in patients treated with BESPONSA included ongoing or prior liver disease, prior HSCT, increased age, later salvage lines, and a greater number of BESPONSA treatment cycles.**

- **Elevation of liver tests may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA. Permanently discontinue treatment if VOD occurs. If severe VOD occurs, treat according to standard medical practice *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)].***

INCREASED RISK OF POST-HSCT NON-RELAPSE MORTALITY

- **There was higher post-HSCT non-relapse mortality rate in patients receiving BESPONSA, resulting in a higher Day 100 post-HSCT mortality rate *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1. INDICATIONS AND USAGE

BESPONSA is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

- **Pre-medicate before each dose** *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

- For the first cycle, the recommended total dose of BESPONSA for all patients is 1.8 mg/m^2 per cycle, administered as 3 divided doses on Day 1 (0.8 mg/m^2), Day 8 (0.5 mg/m^2), and Day 15 (0.5 mg/m^2). Cycle 1 is 3 weeks in duration, but may be extended to 4 weeks if the patient achieves a complete remission (CR) or complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi), and/or to allow recovery from toxicity.

- For subsequent cycles:
  - In patients who achieve a CR or CRi, the recommended total dose of BESPONSA is 1.5 mg/m^2 per cycle, administered as 3 divided doses on Day 1 (0.5 mg/m^2), Day 8 (0.5 mg/m^2), and Day 15 (0.5 mg/m^2). Subsequent cycles are 4 weeks in duration.

    OR

  - In patients who do not achieve a CR or CRi, the recommended total dose of BESPONSA is 1.8 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Day 1 (0.8 mg/m^2), Day 8 (0.5 mg/m^2), and Day 15 (0.5 mg/m^2). Subsequent cycles are 4 weeks in duration. Patients who do not achieve a CR or CRi within 3 cycles should discontinue treatment.

- For patients proceeding to hematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment with BESPONSA is 2 cycles. A third cycle may be considered for those patients who do not achieve CR or CRi and minimal residual disease (MRD) negativity after 2 cycles *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- For patients not proceeding to HSCT, additional cycles of treatment, up to a maximum of 6 cycles, may be administered.

Table 1 shows the recommended dosing regimens.

Table 1. Dosing Regimen for Cycle 1 and Subsequent Cycles Depending on Response to Treatment

	Day 1	**Day 8[a]**	**Day 15[a]**
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose[b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	21 days[c]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR[d] or CRi[e]:			
Dose[b]	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days[f]		
Patients who have not achieved a CR[d] or CRi[e]:			
Dose[b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
Cycle length	28 days[f]		

Abbreviations: CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete hematologic recovery.

[a] +/- 2 days (maintain minimum of 6 days between doses).

[b] Dose is based on the patient's body surface area (m^2).

[c] For patients who achieve a CR or a CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e., 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

[d] CR is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and absolute neutrophil counts [ANC] ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[e] CRi is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[f] 7-day treatment-free interval starting on Day 21.

2.2 Recommended Pre-medications and Cytoreduction

- Premedication with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine is recommended prior to dosing. Patients should be observed during and for at least 1 hour after the end of infusion for symptoms of infusion related reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- For patients with circulating lymphoblasts, cytoreduction with a combination of hydroxyurea, steroids, and/or vincristine to a peripheral blast count of less than or equal to 10,000/mm^3 is recommended prior to the first dose.

2.3 Dose Modification

Modify the dose of BESPONSA for toxicities (see Tables 2-4). BESPONSA doses within a treatment cycle (i.e., Days 8 and/or 15) do not need to be interrupted due to neutropenia or thrombocytopenia, but dosing interruptions within a cycle are recommended for non-hematologic toxicities. If the dose is reduced due to BESPONSA-related toxicity, the dose must not be re-escalated.

Table 2. BESPONSA Dose Modifications for Hematologic Toxicities

Criteria	BESPONSA Dose Modification(s)
If prior to BESPONSA treatment ANC was greater than or equal to 1×10^9/L	If ANC decreases, then interrupt the next cycle of treatment until recovery of ANC to greater than or equal to 1×10^9/L. Discontinue BESPONSA if low ANC persists for greater than 28 days and is suspected to be related to BESPONSA.
If prior to BESPONSA treatment platelet count was greater than or equal to 50×10^9/L[a]	If platelet count decreases, then interrupt the next cycle of treatment until platelet count recovers to greater than or equal to 50×10^9/L[a]. Discontinue BESPONSA if low platelet count persists for greater than 28 days and is suspected to be related to BESPONSA.
If prior to BESPONSA treatment ANC was less than 1×10^9/L and/or platelet count was less than 50×10^9/L[a]	If ANC or platelet count decreases, then interrupt the next cycle of treatment until at least one of the following occurs: - ANC and platelet counts recover to at least baseline levels for the prior cycle, or - ANC recovers to greater than or equal to 1×10^9/L and platelet count recovers to greater than or equal to 50×10^9/L[a], or - Stable or improved disease (based on most recent bone marrow assessment) and the ANC and platelet count decrease is considered to be due to the underlying disease (not considered to be BESPONSA-related toxicity).

Abbreviation: ANC=absolute neutrophil count.

[a] Platelet count used for dosing should be independent of blood transfusion.

Table 3. BESPONSA Dose Modifications for Non-hematologic Toxicities

Non-hematologic Toxicity	Dose Modification(s)
VOD or other severe liver toxicity	Permanently discontinue treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
Total bilirubin greater than 1.5 × ULN and AST/ALT greater than 2.5 × ULN	Interrupt dosing until recovery of total bilirubin to less than or equal to 1.5 × ULN and AST/ALT to less than or equal to 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's syndrome or hemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to less than or equal to 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to less than or equal to 2.5 × ULN *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
Infusion related reaction	Interrupt the infusion and institute appropriate medical management. Depending on the severity of the infusion related reaction, consider discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines. For severe or life-threatening infusion reactions, permanently discontinue treatment *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
Non-hematologic toxicity greater than or equal to Grade 2[a]	Interrupt treatment until recovery to Grade 1 or pre-treatment grade levels prior to each dose.

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal; VOD=venoocclusive disease.

[a] Severity grade according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0.

Table 4. BESPONSA Dose Modifications Depending on Duration of Dosing Interruption Due to Non-Hematologic Toxicity Toxicities

Duration of Dose Interruption Due to Toxicity	Dose Modification(s)
Less than 7 days (within a cycle)	Interrupt the next dose (maintain a minimum of 6 days between doses).
Greater than or equal to 7 days	Omit the next dose within the cycle.
Greater than or equal to 14 days	Once adequate recovery is achieved, decrease the total dose by 25% for the subsequent cycle. If further dose modification is required, then reduce the number of doses to 2 per cycle for subsequent cycles. If a 25% decrease in the total dose followed by a decrease to 2 doses per cycle is not tolerated, then permanently discontinue treatment.
Greater than 28 days	Consider permanent discontinuation of treatment.

2.4 Instructions for Reconstitution, Dilution, and Administration

Protect the reconstituted and diluted BESPONSA solutions from light. Do not freeze the reconstituted or diluted solution.

The maximum time from reconstitution through the end of administration should be less than or equal to 8 hours, with less than or equal to 4 hours between reconstitution and dilution.

Reconstitution:

- BESPONSA is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]
- Calculate the dose (mg) and number of vials of BESPONSA required.
- Reconstitute each vial with 4 mL of Sterile Water for Injection, USP, to obtain a concentration of 0.25 mg/mL of BESPONSA that delivers 3.6 mL (0.9 mg).
- Gently swirl the vial to aid dissolution. **DO NOT SHAKE**.
- Inspect the reconstituted solution for particulates and discoloration. The reconstituted solution should be clear to opalescent, colorless to slightly yellow, and essentially free of visible foreign matter.
- See Table 5 for storage times and conditions for the reconstituted solution.

Dilution:

- Calculate the required volume of the reconstituted solution needed to obtain the appropriate dose according to the patient's body surface area. Withdraw this amount from the vial(s) using a syringe. Discard any unused reconstituted BESPONSA solution left in the vial.
- Add reconstituted solution to an infusion container with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, to a make a total volume of 50 mL. An infusion container made of polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or ethylene vinyl acetate (EVA) is recommended.
- Gently invert the infusion container to mix the diluted solution. **DO NOT SHAKE**.
- See Table 5 for storage times and conditions for the diluted solution.

Administration:

- See Table 5 for storage times and conditions for prior to and during administration of the diluted solution.
- Filtration of the diluted solution is not required. However, if the diluted solution is filtered, polyethersulfone (PES)-, polyvinylidene fluoride (PVDF)-,or hydrophilic polysulfone (HPS)-based filters are recommended. Do not use filters made of nylon or mixed cellulose ester (MCE).
- Infuse the diluted solution for 1 hour at a rate of 50 mL/h at room temperature (20-25°C; 68-77°F). Infusion lines made of PVC (DEHP- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or polybutadiene are recommended.

Do not mix BESPONSA or administer as an infusion with other medicinal products.

Table 5 shows the storage times and conditions for reconstitution, dilution, and administration of BESPONSA.

Table 5. Storage Times and Conditions for Reconstituted and Diluted BESPONSA Solution

Maximum time from reconstitution through end of administration less than or equal to 8 hours[a]		
Reconstituted Solution	**Diluted Solution**	
	After Start of Dilution	**Administration**
BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. Use reconstituted solution immediately or after being refrigerated (2-8°C; 36-46°F) for up to 4 hours. **PROTECT FROM LIGHT**. **DO NOT FREEZE.**	Use diluted solution immediately or after storage at room temperature (20-25°C; 68-77°F) for up to 4 hours or being refrigerated (2-8°C; 36-46°F) for up to 3 hours. **PROTECT FROM LIGHT**. **DO NOT FREEZE.**	If the diluted solution is refrigerated (2-8°C; 36-46°F), allow it to equilibrate at room temperature (20-25°C; 68-77°F) for approximately 1 hour prior to administration. Administer diluted solution within 8 hours of reconstitution as a 1-hour infusion at a rate of 50 mL/h at room temperature (20-25°C; 68-77°F). **PROTECT FROM LIGHT**.

[a] With less than or equal to 4 hours between reconstitution and dilution.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 0.9 mg as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution.

4. CONTRAINDICATIONS

None.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity, Including Hepatic Veno-occlusive Disease (VOD) (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome)

In the INO-VATE ALL trial, hepatotoxicity, including severe, life-threatening, and sometimes fatal hepatic VOD was observed in 23/164 patients (14%) in the BESPONSA arm during or following treatment or following a HSCT after completion of treatment. VOD was reported up to 56 days after the final dose during treatment or during follow-up without an intervening HSCT. The median time from subsequent HSCT to onset of VOD was 15 days (range: 3-57 days). In the BESPONSA arm, among the 79 patients who proceeded to a subsequent HSCT, VOD was reported in 18/79 patients (23%), and among all 164 patients treated, VOD was reported in 5/164 patients (3%) during study therapy or in follow-up without an intervening HSCT.

The risk of VOD was greater in patients who underwent HSCT after BESPONSA treatment; use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents (e.g., busulfan in combination with other alkylating agents) and last total bilirubin level greater than or equal to the ULN before HSCT are significantly associated with an increased risk of VOD. Other risk factors for VOD in patients treated with BESPONSA included ongoing or prior liver disease, prior HSCT, increased age, later salvage lines, and a greater number of BESPONSA treatment cycles. Patients who have experienced prior VOD or have serious ongoing hepatic liver disease (e.g., cirrhosis, nodular regenerative hyperplasia, active hepatitis) are at an

increased risk for worsening of liver disease, including developing VOD, following treatment with BESPONSA.

Monitor closely for signs and symptoms of VOD; these may include elevations in total bilirubin, hepatomegaly (which may be painful), rapid weight gain, and ascites. Due to the risk of VOD, for patients proceeding to HSCT, the recommended duration of treatment with BESPONSA is 2 cycles; a third cycle may be considered for those patients who do not achieve a CR or CRi and MRD negativity after 2 cycles *[see Dosage and Administration (2.1)]*. For patients who proceed to HSCT, monitor liver tests closely during the first month post-HSCT, then less frequently thereafter, according to standard medical practice.

In the INO-VATE ALL trial, increases in liver tests were reported. Grade 3/4 AST, ALT, and total bilirubin abnormal liver tests occurred in 7/160 (4%), 7/161 (4%), and 8/161 patients (5%), respectively.

In all patients, monitor liver tests, including ALT, AST, total bilirubin, and alkaline phosphatase, prior to and following each dose of BESPONSA. Elevations of liver tests may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Increased Risk of Post-Transplant Non-Relapse Mortality

In the INO-VATE ALL trial, a higher post-HSCT non-relapse mortality rate was observed in patients receiving BESPONSA compared to the Investigator's choice of chemotherapy arm, resulting in a higher Day 100 post-HSCT mortality rate.

Overall, 79/164 patients (48%) in the BESPONSA arm and 35/162 patients (22%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm had a follow-up HSCT. The post-HSCT non-relapse mortality rate was 31/79 (39%) and 8/35 (23%) in the BESPONSA arm compared to the Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively.

In the BESPONSA arm, the most common causes of post-HSCT non-relapse mortality included VOD and infections. Five of the 18 VOD events that occurred post-HSCT were fatal. In the BESPONSA arm, among patients with ongoing VOD at time of death, 6 patients died due to multiorgan failure (MOF) or infection (3 patients died due to MOF, 2 patients died due to infection, and 1 patient died due to MOF and infection).

Monitor closely for toxicities post-HSCT, including signs and symptoms of infection and VOD *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

5.3 Myelosuppression

In the INO-VATE ALL trial, myelosuppression was observed in patients receiving BESPONSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Thrombocytopenia and neutropenia were reported in 83/164 patients (51%) and 81/164 patients (49%), respectively. Grade 3 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 23/164 patients (14%) and 33/164 patients (20%), respectively. Grade 4 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 46/164 patients (28%) and 45/164 patients (27%), respectively. Febrile neutropenia, which may be life-threatening, was reported in 43/164 patients (26%). For patients who were in CR or CRi at the end of treatment, the recovery of platelet counts to > 50,000/mm^3 was later than 45 days after the final dose in

15/164 patients (9%) who received BESPONSA and 3/162 patients (2%) who received Investigator's choice of chemotherapy.

Complications associated with myelosuppression (including infections and bleeding/hemorrhagic events) were observed in patients receiving BESPONSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Infections, including serious infections, some of which were life-threatening or fatal, were reported in 79/164 patients (48%). Fatal infections, including pneumonia, neutropenic sepsis, sepsis, septic shock, and pseudomonal sepsis, were reported in 8/164 patients (5%). Bacterial, viral, and fungal infections were reported.

Hemorrhagic events were reported in 54/164 patients (33%). Grade 3 or 4 hemorrhagic events were reported in 8/164 patients (5%). One Grade 5 (fatal) hemorrhagic event (intra-abdominal hemorrhage) was reported in 1/164 patients (1%). The most common hemorrhagic event was epistaxis which was reported in 24/164 patients (15%).

Monitor complete blood counts prior to each dose of BESPONSA and monitor for signs and symptoms of infection, bleeding/hemorrhage, or other effects of myelosuppression during treatment with BESPONSA. As appropriate, administer prophylactic anti-infectives and employ surveillance testing during and after treatment with BESPONSA. Management of severe infection, bleeding/hemorrhage, or other effects of myelosuppression, including severe neutropenia or thrombocytopenia, may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Infusion Related Reactions

In the INO-VATE ALL trial, infusion related reactions were observed in patients who received BESPONSA. Infusion related reactions (all Grade 2) were reported in 4/164 patients (2%). Infusion related reactions generally occurred in Cycle 1 shortly after the end of the BESPONSA infusion and resolved spontaneously or with medical management.

Premedicate with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine prior to dosing *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Monitor patients closely during and for at least 1 hour after the end of infusion for the potential onset of infusion related reactions, including symptoms such as fever, chills, rash, or breathing problems. Interrupt infusion and institute appropriate medical management if an infusion related reaction occurs. Depending on the severity of the infusion related reaction, consider discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines. For severe or life-threatening infusion reactions, permanently discontinue BESPONSA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 QT Interval Prolongation

In the INO-VATE ALL trial, increases in QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula (QTcF) of ≥ to 60 msec from baseline were measured in 4/162 patients (3%). No patients had QTcF values greater than 500 msec *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Grade 2 QT prolongation was reported in 2/164 patients (1%). No ≥ Grade 3 QT prolongation or events of Torsade de Pointes were reported *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Administer BESPONSA with caution in patients who have a history of or predisposition for QTc prolongation, who are taking medicinal products that are known to prolong QT interval *[see Drug Interactions (7)]*, and in patients with electrolyte disturbances *[see Drug Interactions (7)]*. Obtain

electrocardiograms (ECGs) and electrolytes prior to the start of treatment, after initiation of any drug known to prolong QTc, and periodically monitor as clinically indicated during treatment *[see Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.2)]*).

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal studies, inotuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicities, starting at a dose that was approximately 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on the area under the concentration-time curve (AUC). Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 8 months after the final dose of BESPONSA. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 5 months after the final dose of BESPONSA. Apprise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise women to contact their healthcare provider if they become pregnant or if pregnancy is suspected during treatment with BESPONSA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*, *Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

6. ADVERSE REACTIONS

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

- Hepatotoxicity, including hepatic VOD (also known as SOS) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Increased risk of post-transplant non-relapse mortality *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Myelosuppression *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Infusion related reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- QT interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.
The adverse reactions described in this section reflect exposure to BESPONSA in 164 patients with relapsed or refractory ALL who participated in a randomized clinical study of BESPONSA versus Investigator's choice of chemotherapy (fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor [FLAG], mitoxantrone + cytarabine [MXN/Ara-C], or high dose cytarabine [HIDAC]) (INO-VATE ALL Trial [NCT01564784]) *[see Clinical Studies (14)]*.

Of the 164 patients who received BESPONSA, the median age was 47 years (range: 18-78 years), 56% were male, 68% had received 1 prior treatment regimen for ALL, 31% had received 2 prior treatment regimens for ALL, 68% were White, 19% were Asian, and 2% were Black.

In patients who received BESPONSA, the median duration of treatment was 8.9 weeks (range: 0.1-26.4 weeks), with a median of 3 treatment cycles started in each patient. In patients who received Investigator's choice of chemotherapy, the median duration of treatment was 0.9 weeks (range: 0.1-15.6 weeks), with a median of 1 treatment cycle started in each patient.

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 20%) adverse reactions were thrombocytopenia, neutropenia, infection, anemia, leukopenia, fatigue, hemorrhage, pyrexia, nausea, headache, febrile neutropenia, transaminases increased, abdominal pain, gamma-glutamyltransferase increased, and hyperbilirubinemia.

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 2%) serious adverse reactions were infection, febrile neutropenia, hemorrhage, abdominal pain, pyrexia, VOD, and fatigue.

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 2%) adverse reactions reported as the reason for permanent discontinuation were infection (6%), thrombocytopenia (2%), hyperbilirubinemia (2%), transaminases increased (2%), and hemorrhage (2%); the most common (≥ 5%) adverse reactions reported as the reason for dosing interruption were neutropenia (17%), infection (10%), thrombocytopenia (10%), transaminases increased (6%), and febrile neutropenia (5%); and the most common (≥ 1%) adverse reactions reported as the reason for dose reduction were neutropenia (1%), thrombocytopenia (1%), and transaminases increased (1%).

VOD was reported in 23/164 patients (14%) who received BESPONSA during or following treatment or following a HSCT after completion of treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 6 shows the adverse reactions with ≥ 10% incidence reported in patients with relapsed or refractory ALL who received BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy.

Table 6. Adverse Reactions With ≥ 10% Incidence[a] in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	BESPONSA (N=164)		**FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC (N=143[b])**	
Body System Adverse Reaction	**All Grades %**	**≥ Grade 3 %**	**All Grades %**	**≥ Grade 3 %**
Infections				
Infection[c]	48	28	76	54
Blood and lymphatic system disorders				
Thrombocytopenia[d]	51	42	61	59
Neutropenia[e]	49	48	45	43
Anemia[f]	36	24	59	47
Leukopenia[g]	35	33	43	42
Febrile neutropenia	26	26	53	53
Lymphopenia[h]	18	16	27	26
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	12	1	13	2
Nervous system disorders				
Headache[i]	28	2	27	1
Vascular disorders				
Hemorrhage[j]	33	5	28	5

Table 6. Adverse Reactions With ≥ 10% Incidence[a] in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

Body System Adverse Reaction	BESPONSA (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC (N=143[b])	
	All Grades %	≥ Grade 3 %	All Grades %	≥ Grade 3 %
Gastrointestinal disorders				
Nausea	31	2	46	0
Abdominal pain[k]	23	3	23	1
Diarrhea	17	1	38	1
Constipation	16	0	24	0
Vomiting	15	1	24	0
Stomatitis[l]	13	2	26	3
Hepatobiliary disorders				
Hyperbilirubinemia	21	5	17	6
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[m]	35	5	25	3
Pyrexia	32	3	42	6
Chills	11	0	11	0
Investigations				
Transaminases increased[n]	26	7	13	5
Gamma-glutamyltransferase increased	21	10	8	4
Alkaline phosphatase increased	13	2	7	0

Adverse reactions included treatment-emergent all-causality events that commenced on or after Cycle 1 Day 1 within 42 days after the final dose of BESPONSA, but prior to the start of a new anticancer treatment (including HSCT).
Preferred terms were retrieved by applying the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 18.1.
Severity grade of adverse reactions were according to NCI CTCAE version 3.0.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; HIDAC=high dose cytarabine; HSCT=hematopoietic stem cell transplant; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

[a] Only adverse reactions with ≥ 10% incidence in the BESPONSA arm are included.

[b] 19 patients randomized to FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC did not receive treatment.

[c] Infection includes any reported preferred terms for BESPONSA retrieved in the System Organ Class Infections and infestations.

[d] Thrombocytopenia includes the following reported preferred terms: Platelet count decreased and Thrombocytopenia.

[e] Neutropenia includes the following reported preferred terms: Neutropenia and Neutrophil count decreased.

[f] Anemia includes the following reported preferred terms: Anemia and Hemoglobin decreased.

[g] Leukopenia includes the following reported preferred terms: Leukopenia, Monocytopenia, and White blood cell count decreased.

[h] Lymphopenia includes the following reported preferred terms: B-lymphocyte count decreased, Lymphocyte count decreased, and Lymphopenia.

[i] Headache includes the following reported preferred terms: Headache, Migraine, and Sinus headache.

[j] Hemorrhage includes reported preferred terms for BESPONSA retrieved in the Standard MedDRA Query (narrow) for Hemorrhage terms (excluding laboratory terms), resulting in the following preferred terms: Conjunctival hemorrhage, Contusion, Ecchymosis, Epistaxis, Eyelid bleeding, Gastrointestinal hemorrhage, Gastritis hemorrhagic, Gingival bleeding, Hematemesis, Hematochezia, Hematotympanum, Hematuria, Hemorrhage intracranial, Hemorrhage subcutaneous, Hemorrhoidal hemorrhage, Intra-abdominal hemorrhage, Lip hemorrhage, Lower gastrointestinal hemorrhage, Mesenteric hemorrhage, Metrorrhagia, Mouth hemorrhage, Muscle hemorrhage, Oral mucosa hematoma, Petechiae, Post-procedural

Table 6. Adverse Reactions With ≥ 10% Incidence[a] in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	BESPONSA (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC (N=143[b])	
Body System Adverse Reaction	**All Grades %**	**≥ Grade 3 %**	**All Grades %**	**≥ Grade 3 %**

hematoma, Rectal hemorrhage, Shock hemorrhagic, Subcutaneous hematoma, Subdural hematoma, Upper gastrointestinal hemorrhage, and Vaginal hemorrhage.

[k] Abdominal pain includes the following reported preferred terms: Abdominal pain, Abdominal pain lower, Abdominal pain upper, Abdominal tenderness, Esophageal pain, and Hepatic pain.

[l] Stomatitis includes the following reported preferred terms: Aphthous ulcer, Mucosal inflammation, Mouth ulceration, Oral pain, Oropharyngeal pain, and Stomatitis.

[m] Fatigue includes the following reported preferred terms: Asthenia and Fatigue.

[n] Transaminases increased includes the following reported preferred terms: Aspartate aminotransferase increased, Alanine aminotransferase increased, Hepatocellular injury, and Hypertransaminasemia.

Additional adverse reactions (all grades) that were reported in less than 10% of patients treated with BESPONSA included: lipase increased (9%), abdominal distension (6%), amylase increased (5%), hyperuricemia (4%), ascites (4%), infusion related reaction (2%; includes the following: hypersensitivity and infusion related reaction), pancytopenia (2%; includes the following: bone marrow failure, febrile bone marrow aplasia, and pancytopenia), tumor lysis syndrome (2%), and electrocardiogram QT prolonged (1%).

Table 7 shows the clinically important laboratory abnormalities reported in patients with relapsed or refractory ALL who received BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy.

Table 7. Laboratory Abnormalities in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

		BESPONSA			FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC	
		All Grades	Grade 3/4		All Grades	Grade 3/4
Laboratory Abnormality[a]	**N**	**%**	**%**	**N**	**%**	**%**
Hematology						
Platelet count decreased	161	98	76	142	100	99
Hemoglobin decreased	161	94	40	142	100	70
Leukocytes decreased	161	95	82	142	99	98
Neutrophil count decreased	160	94	86	130	93	88
Lymphocytes (absolute) decreased	160	93	71	127	97	91
Chemistry						
GGT increased	148	67	18	111	68	17
AST increased	160	71	4	134	38	4
ALP increased	158	57	1	133	52	3
ALT increased	161	49	4	137	46	4
Blood bilirubin increased	161	36	5	138	35	6
Lipase increased	139	32	13	90	20	2
Hyperuricemia	158	16	3	122	11	0
Amylase increased	143	15	2	102	9	1

Severity grade of laboratory abnormalities according to NCI CTCAE version 3.0.
Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukemia; ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; GGT=gamma-glutamyltransferase; HIDAC=high dose cytarabine; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.
[a] Laboratory abnormalities were summarized up to the end of treatment + 42 days but prior to the start of a new anti-cancer therapy.

7. DRUG INTERACTIONS

Drugs That Prolong the QT Interval

Concomitant use of BESPONSA with drugs known to prolong the QT interval or induce Torsades de Pointes may increase the risk of a clinically significant QTc interval prolongation *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Discontinue or use alternative concomitant drugs that do not prolong QT/QTc interval while the patient is using BESPONSA. When it is not feasible to avoid concomitant use of drugs known to prolong QT/QTc, obtain ECGs and electrolytes prior to the start of treatment, after initiation of any drug known to prolong QTc, and periodically monitor as clinically indicated during treatment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings from animal studies *[see Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on BESPONSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In rat embryo-fetal development studies, inotuzumab ozogamicin caused embryo-fetal toxicity at maternal systemic exposures that were ≥ 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC *[see Data]*. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies in rats, pregnant animals received daily intravenous doses of inotuzumab ozogamicin up to 0.36 mg/m^2 during the period of organogenesis. Embryo-fetal toxicities including increased resorptions and fetal growth retardation as evidenced by decreased live fetal weights and delayed skeletal ossification were observed at ≥ 0.11 mg/m^2 (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). Fetal growth retardation also occurred at 0.04 mg/m^2 (approximately 0.4 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC).

In an embryo-fetal development study in rabbits, pregnant animals received daily intravenous doses up to 0.15 mg/m^2 (approximately 3 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC) during the period of organogenesis. At a dose of 0.15 mg/m^2, slight maternal toxicity was observed in the absence of any effects on embryo-fetal development.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of inotuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with BESPONSA and for at least 2 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Based on its mechanism of action and findings from animal studies, BESPONSA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1), Nonclinical*

Toxicology (13.1)]. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BESPONSA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving BESPONSA. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 8 months after the final dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 5 months after the final dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

Females

Based on findings in animals, BESPONSA may impair fertility in females of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Males

Based on findings in animals, BESPONSA may impair fertility in males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BESPONSA in pediatric patients have not been established.
A Phase 1/2 multicenter, single-arm, open-label study (ITCC-059) was conducted in 53 pediatric patients ≥ 1 and < 18 years of age with relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor ALL to identify a recommended Phase 2 Dose (Phase 1) and to further evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the selected BESPONSA dose as a monotherapy agent (Phase 2). The study also evaluated the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BESPONSA as monotherapy (see Section 12.3).

In the Phase 1 Cohort (N=25), two doses levels were examined (initial dose of 1.4 mg/m^2 per cycle and an initial dose of 1.8 mg/m^2 per cycle). In the Phase 2 Cohort (N=28), patients were treated at the initial dose of 1.8 mg/m^2 per cycle (0.8 mg/m^2 on Day 1 and 0.5 mg/m^2 on Days 8 and 15) followed by a dose reduction to 1.5 mg/m^2 per cycle for patients in remission. In both Cohorts, patients received a median of 2 cycles of therapy (range: 1 to 4 cycles). In the Phase 1 Cohort, the median age was 11 years (range: 1-16 years), and 52% of patients had second or greater relasped B-cell precursor-ALL. In the Phase 2 Cohort, the median age was 7.5 years (range: 1-17 years), and 57% of patients had second or greater relapsed B-cell precursor-ALL.

Efficacy was evaluated on the basis of Objective Response Rate (ORR), defined as the rate of patients with CR+CRp+CRi. In the Phase 1 Cohort, 20/25 (80%) patients had CR, the ORR was 80% (95% CI: 59.3-93.2), and the median Duration of Response (DoR) was 8.0 months (95% CI: 3.9-13.9). In the Phase 2 Cohort, 18/28 (64%) patients had CR, the ORR was 79% (95% CI: 59.0-91.7), and the DoR was 7.6 months (95% CI: 3.3-NE).

The most common adverse reactions (> 30%) in the pediatric study ITCC-059 were thrombocytopenia (60%), pyrexia (52%), anemia (48%), vomiting (48%) neutropenia (44%), infection (44%), hemorrhage (40%), febrile neutropenia (32%), nausea (32%), abdominal pain (32%) in the Phase 1 Cohort and pyrexia (46%), thrombocytopenia (43%), anemia (43%), vomiting (43%), neutropenia (36%), leukopenia (36%), nausea (32%), infection (32%), transaminase increased (32%), and hemorrhage (32%) in the Phase 2 Cohort.

In the Phase 1 Cohort, 2/25 (8.0%) patients had VOD (neither received transplant) and 6/28 (21.4%) patients in the Phase 2 Cohort had VOD, with a post-HSCT VOD rate of 5/18 (27.8% [95% CI: 9.69-53.48]). In the Phase 1 Cohort, 8/25 patients (32%) and 18/28 (64%) in the Phase 2 Cohort had a follow-up HSCT. The post-HSCT non-relapse mortality rate was 2/8 (25%) and 5/18 (28%) in the Phase 1 Cohort and the Phase 2 Cohort, respectively.

8.5 Geriatric Use

In the INO-VATE ALL trial, 30/164 patients (18%) treated with BESPONSA were ≥ 65 years of age. No differences in responses were identified between older and younger patients.

Based on a population pharmacokinetic analysis in 765 patients, no adjustment to the starting dose is required based on age *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

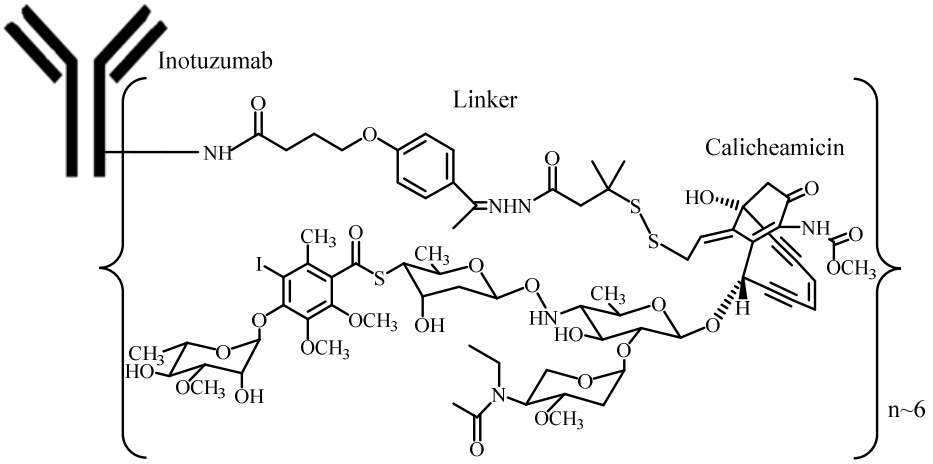
8.6 Hepatic Impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis, the clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to ULN and AST greater than ULN, or total bilirubin greater than 1.0-1.5 × ULN and AST any level; n=150) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin/AST less than or equal to ULN; n=611). In patients with moderate (total bilirubin greater than 1.5-3 × ULN and AST any level; n=3) and severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 3 × ULN and AST any level; n=1), inotuzumab ozogamicin clearance did not appear to be reduced *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No adjustment to the starting dose is required when administering BESPONSA to patients with total bilirubin less than or equal to 1.5 × ULN and AST/ALT less than or equal to 2.5 × ULN *[see Dosage and Administration (2.3)]*. There is limited safety information available in patients with total bilirubin greater than 1.5 × ULN and/or AST/ALT greater than 2.5 × ULN prior to dosing. Interrupt dosing until recovery of total bilirubin to less than or equal to 1.5 × ULN and AST/ALT to less than or equal to 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's syndrome or hemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to less than or equal to 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to less than or equal to 2.5 × ULN *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1)]*.

11. DESCRIPTION

Inotuzumab ozogamicin is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC) consisting of 3 components: 1) the recombinant humanized immunoglobulin class G subtype 4 (IgG4) kappa antibody inotuzumab, specific for human CD22, 2) N-acetyl-gamma-calicheamicin that causes double-stranded DNA breaks, and 3) an acid-cleavable linker composed of the condensation product of 4-(4'-acetylphenoxy)-butanoic acid (AcBut) and 3-methyl-3-mercaptobutane hydrazide (known as dimethylhydrazide) that covalently attaches N-acetyl-gamma-calicheamicin to inotuzumab.



Inotuzumab ozogamicin has an approximate molecular weight of 160 kDa. The average number of calicheamicin derivative molecules conjugated to each inotuzumab molecule is approximately 6 with a distribution from 2-8. Inotuzumab ozogamicin is produced by chemical conjugation of the antibody and small molecule components. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cells, and the semisynthetic calicheamicin derivative is produced by microbial fermentation followed by synthetic modification.

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for Injection is supplied as a sterile, white to off-white, preservative-free, lyophilized powder for intravenous administration. Each single-dose vial delivers 0.9 mg inotuzumab ozogamicin. Inactive ingredients are polysorbate 80 (0.36 mg), sodium chloride (2.16 mg), sucrose (180 mg), and tromethamine (8.64 mg). After reconstitution with 4 mL of Sterile Water for Injection, USP, the final concentration is 0.25 mg/mL of inotuzumab ozogamicin with a deliverable volume of 3.6 mL (0.9 mg) and a pH of approximately 8.0.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Inotuzumab ozogamicin is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC). Inotuzumab recognizes human CD22. The small molecule, N-acetyl-gamma-calicheamicin, is a cytotoxic agent that is covalently attached to the antibody via a linker. Nonclinical data suggest that the anticancer activity of inotuzumab ozogamicin is due to the binding of the ADC to CD22-expressing tumor cells, followed by internalization of the ADC-CD22 complex, and the intracellular release of N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide via hydrolytic cleavage of the linker. Activation of N-acetyl-gamma-calicheamicin

dimethylhydrazide induces double-strand DNA breaks, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptotic cell death.

12.2 Pharmacodynamics

During the treatment period, the pharmacodynamic response to BESPONSA was characterized by the depletion of CD22-positive leukemic blasts.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized clinical study in patients with relapsed or refractory ALL, increases in QTcF of ≥ 60 msec from baseline were measured in 4/162 patients (3%) in the BESPONSA arm and 3/124 patients (2%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm. Increases in QTcF of > 500 msec were observed in none of the patients in the BESPONSA arm and 1/124 patients (1%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm. Central tendency analysis of the QTcF interval changes from baseline showed that the highest mean (upper bound of the 2-sided 90% CI) for QTcF was 15.3 (21.1) msec, which was observed at Cycle 4/Day 1/1 hour in the BESPONSA arm *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The mean C_{max} of inotuzumab ozogamicin was 308 ng/mL. The mean simulated total AUC per cycle was 100,000 ng○h/mL. In patients with relapsed or refractory ALL, steady-state drug concentration was achieved by Cycle 4. Following administration of multiple doses, a 5.3 times accumulation of inotuzumab ozogamicin was predicted by Cycle 4.

Distribution

N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is approximately 97% bound to human plasma proteins in vitro. In humans, the total volume of distribution of inotuzumab ozogamicin was approximately 12 L.

Elimination

The pharmacokinetics of inotuzumab ozogamicin was well characterized by a 2-compartment model with linear and time-dependent clearance components. In 234 patients with relapsed or refractory ALL, the clearance of inotuzumab ozogamicin at steady state was 0.0333 L/h and the terminal half-life ($t_{½}$) was 12.3 days. Following administration of multiple doses, a 5.3 times accumulation of inotuzumab ozogamicin was predicted by Cycle 4.

Metabolism

In vitro, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide was primarily metabolized via nonenzymatic reduction. In humans, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide serum levels were typically below the limit of quantitation.

Specific Populations

The effect of intrinsic factors on inotuzumab ozogamicin pharmacokinetics was assessed using a population pharmacokinetic analysis unless otherwise specified. Age (18 to 92 years of age), sex, and race

(Asian versus non-Asian [Caucasian, Black, and Unspecified]) had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of inotuzumab ozogamicin. Body surface area was found to significantly affect inotuzumab ozogamicin disposition. BESPONSA is dosed based on body surface area *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Patients with Renal Impairment

The clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild renal impairment (creatinine clearance [$CL_{cr;}$ based on the Cockcroft-Gault formula] 60-89 mL/min; n=237), moderate renal impairment (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=122), or severe renal impairment (CL_{cr} 15-29 mL/min; n=4) was similar to patients with normal renal function ($CL_{cr} \geq 90$ mL/min; n=402). The safety and efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with end stage renal disease with or without hemodialysis is unknown.

Patients with Hepatic Impairment

The clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN, or total bilirubin > 1.0-1.5 × ULN and AST any level; n=150) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin/AST ≤ ULN; n=611). There is insufficient data in patients with moderate and severe hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 ULN).

Pediatric Patients

Based on population pharmacokinetic analysis in 824 patients, patient age group (pediatric [≥ 1 and < 18 years of age] vs adult) is not considered to have a significant effect on inotuzumab ozogamicin disposition over the treatment duration.

Drug Interactions

In vitro

Effect of Metabolic Pathways and Transporter Systems on BESPONSA

N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is a substrate of P-glycoprotein (P-gp).

Effect of BESPONSA on Metabolic Pathways and Transporter Systems

At clinically relevant concentrations, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide had a low potential to:

- *Inhibit cytochrome P450 (CYP 450) Enzymes*: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5.
- *Induce CYP450 Enzymes*: CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4.
- *Inhibit UGT Enzymes*: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7.
- *Inhibit Drug Transporters*: P-gp, breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporter (OAT)1 and OAT3, organic cation transporter (OCT)2, and organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3.

At clinically relevant concentrations, inotuzumab ozogamicin had a low potential to:

- *Inhibit CYP450 Enzymes*: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5.
- *Induce CYP450 Enzymes*: CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of inotuzumab ozogamicin.

In clinical studies of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory ALL, the immunogenicity of inotuzumab ozogamicin was evaluated using an electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay to test for ADA. For patients whose sera tested positive for ADA, a cell-based assay was performed to detect neutralizing antibodies (NAb).

During a maximum 6 cycles of treatment period in clinical studies of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory ALL, 7/236 (3%) patients tested positive for ADA. No patients tested positive for NAb. In patients who tested positive for ADA, the presence of positive ADA did not affect clearance following inotuzumab ozogamicin treatment. Because of the low occurrence of ADA, the effect of these antibodies on safety and efficacy of inotuzumab ozogamicin is unknown.

During a maximum 6 cycles of treatment period in clinical study ITCC-059 of inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed or refractory ALL (n=51), the incidence of ADA against inotuzumab ozogamcin was 0%.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with inotuzumab ozogamicin. In toxicity studies, rats were dosed weekly for 4 or 26 weeks with inotuzumab ozogamicin at doses up to 4.1 mg/m^2 and 0.73 mg/m^2, respectively. After 26 weeks of dosing, rats developed hepatocellular adenomas in the liver at 0.73 mg/m^2 (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC).

Inotuzumab ozogamicin was clastogenic in vivo in the bone marrow of male mice that received single doses $\geq$ 1.1 mg/m^2. This is consistent with the known induction of DNA breaks by calicheamicin. N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide (the cytotoxic agent released from inotuzumab ozogamicin) was mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay.

In a female fertility and early embryonic development study, female rats were administered daily intravenous doses of inotuzumab ozogamicin up to 0.11 mg/m^2 for 2 weeks before mating through Day 7 of pregnancy. An increase in the proportion of resorptions and decrease in the number of viable embryos and gravid uterine weights were observed at the 0.11 mg/m^2 dose level (approximately 2 times the exposure in patients at the maximum recommended dose, based on AUC). Additional findings in female reproductive organs occurred in repeat-dose toxicology studies and included decreased ovarian and uterine

weights, and ovarian and uterine atrophy. Findings in male reproductive organs occurred in repeat-dose toxicology studies and included decreased testicular weights, testicular degeneration, hypospermia, and prostatic and seminal vesicle atrophy. Testicular degeneration and hypospermia were nonreversible following a 4-week nondosing period. In the chronic studies of 26-weeks duration, adverse effects on reproductive organs occurred at ≥ 0.07 mg/m^2 in male rats and at 0.73 mg/m^2 in female monkeys *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

14. CLINICAL STUDIES

Patients With Relapsed or Refractory ALL – INO-VATE ALL

The safety and efficacy of BESPONSA were evaluated in INO-VATE ALL (NCT01564784) a randomized (1:1), open-label, international, multicenter study in patients with relapsed or refractory ALL. Patients were stratified at randomization based on duration of first remission (< 12 months or ≥ 12 months, salvage treatment (Salvage 1 or 2) and patient age at randomization (< 55 or ≥ 55 years). Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome-negative or Philadelphia chromosome-positive relapsed or refractory B-cell precursor ALL. All patients were required to have ≥ 5% bone marrow blasts and to have received 1 or 2 previous induction chemotherapy regimens for ALL. Patients with Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor ALL were required to have disease that failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor and standard chemotherapy. Table 1 shows the dosing regimen used to treat patients.

Among all 326 patients who were randomized to receive BESPONSA (N=164) or Investigator's choice of chemotherapy (N=162), 215 patients (66%) had received 1 prior treatment regimen for ALL and 108 patients (33%) had received 2 prior treatment regimens for ALL. The median age was 47 years (range: 18-79 years), 276 patients (85%) had Philadelphia chromosome-negative ALL, 206 patients (63%) had a duration of first remission < 12 months, and 55 patients (17%) had undergone a HSCT prior to receiving BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy. The two treatment groups were generally balanced with respect to the baseline demographics and disease characteristics.

All evaluable patients had B-cell precursor ALL that expressed CD22, with ≥ 90% of evaluable patients exhibiting ≥ 70% leukemic blast CD22 positivity prior to treatment, as assessed by flow cytometry performed at a central laboratory.

The efficacy of BESPONSA was established on the basis of CR, the duration of CR, and proportion of MRD-negative CR (< 1 x 10^{-4} of bone marrow nucleated cells by flow cytometry) in the first 218 patients randomized. CR, duration of remission (DoR), and MRD results in the initial 218 randomized patients were consistent with those seen in all 326 randomized patients.

Among the initial 218 randomized patients, 64/88 (73%) and 21/88 (24%) of responding patients per EAC achieved CR/CRi in Cycles 1 and 2, respectively, in the BESPONSA arm, and 29/32 (91%) and 1/32 (3%) of responding patients per EAC achieved a CR/CRi in Cycles 1 and 2, respectively, in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

Table 8 shows the efficacy results from this study.

Table 8. Efficacy Results in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Precursor ALL Who Received BESPONSA or Investigator's Choice of Chemotherapy (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC)

	CR[a]		CRi[b]		CR/CRi[a,b]	
	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG or MXN/Ara-C (N=109)	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)
Responding (CR/CRi) patients						
n (%) [95% CI]	39 (35.8) [26.8-45.5]	19 (17.4) [10.8-25.9]	49 (45.0) [35.4-54.8]	13 (11.9) [6.5-19.5]	88 (80.7) [72.1-87.7]	32 (29.4) [21.0-38.8]
p-value[c]					< 0.0001	
DoR[d]						
n	39	18	45	14	84	32
Median, months [95% CI]	8.0 [4.9-10.4]	4.9 [2.9-7.2]	4.6 [3.7-5.7]	2.9 [0.6-5.7]	5.4 [4.2-8.0]	3.5 [2.9-6.6]
MRD-negativity[e]						
n	35	6	34	3	69	9
Rate[f] (%) [95% CI]	35/39 (89.7) [75.8-97.1]	6/19 (31.6) [12.6-56.6]	34/49 (69.4) [54.6-81.7]	3/13 (23.1) [5.0-53.8]	69/88 (78.4) [68.4-86.5]	9/32 (28.1) [13.7-46.7]

Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete hematologic recovery; DoR=duration of remission; EAC=Endpoint Adjudication Committee; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; HIDAC=high-dose cytarabine; HR=hazard ratio; MRD=minimal residual disease; MXN/AraC=mitoxantrone + cytarabine; N/n=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

[a] CR, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100×10^9/L and absolute neutrophil counts [ANC] ≥ 1×10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[b] CRi, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100×10^9/L and/or ANC < 1×10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[c] 1-sided p-value using Chi-squared test.

[d] DoR, based on a later cutoff date than the CR/CRi, was defined for patients who achieved CR/CRi per Investigator's assessment as time since first response of CR[a] or CRi[b] per Investigator's assessment to the date of a PFS event or censoring date if no PFS event was documented.

[e] MRD-negativity was defined by flow cytometry as leukemic cells comprising < 1×10^{-4} (< 0.01%) of bone marrow nucleated cells.

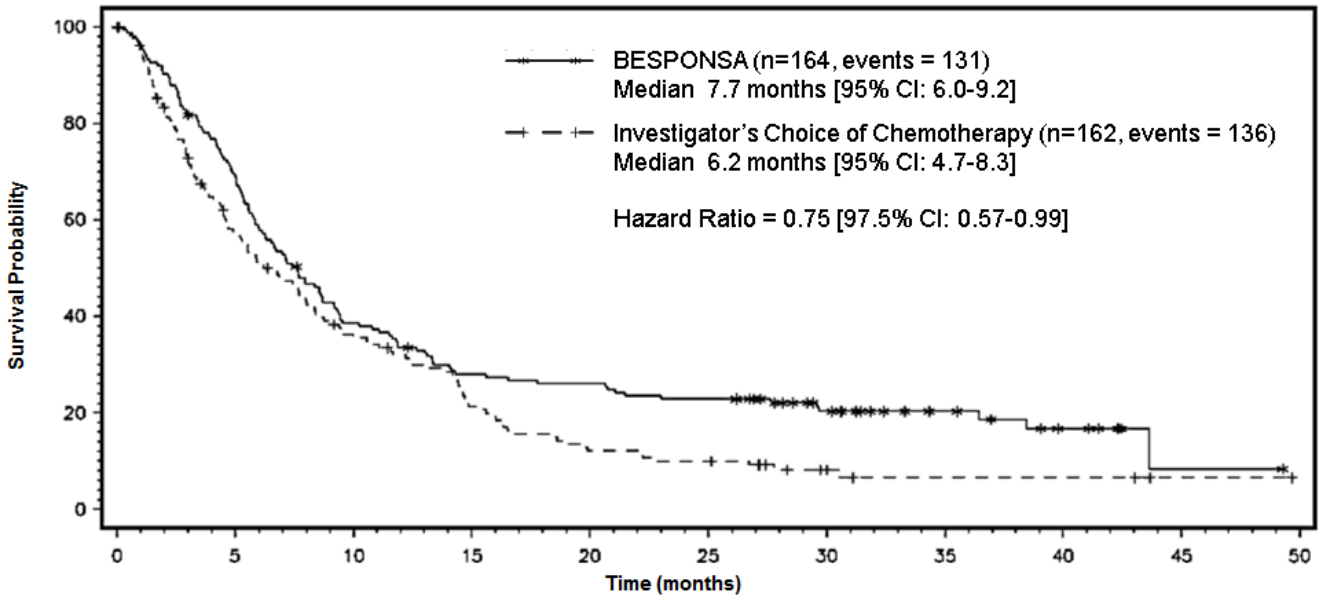
[f] Rate was defined as the number of patients who achieved MRD negativity divided by the total number of patients who achieved CR/CRi per EAC.

Among the initial 218 patients, as per EAC assessment, 32/109 patients (29%) in the BESPONSA arm achieved complete remission with partial hematologic recovery (CRh; defined as < 5% blasts in the bone marrow, ANC > 0.5 x 10^9/L, and platelet counts > 50 x 10^9/L but not meeting full recovery of peripheral blood counts) versus 6/109 patients (6%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm, and 71/109 patients (65%) in the BESPONSA arm achieved CR/CRh versus 25/109 patients (23%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

Overall, 79/164 patients (48%) in the BESPONSA arm and 35/162 patients (22%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm had a follow-up HSCT.

Figure 1 shows the analysis of overall survival (OS). The analysis of OS did not meet the pre-specified boundary for statistical significance.

Figure 1. Kaplan-Meier Curve for Overall Survival (Intent-to-Treat Population)



Number of patients at risk											
BESPONSA	164	112	62	44	41	36	23	13	7	1	0
Control	162	85	51	30	17	14	5	3	3	1	0

15. REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA.* http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BESPONSA (inotuzumab ozogamicin) for Injection is supplied as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution. Each vial delivers 0.9 mg inotuzumab ozogamicin. Each carton (NDC 0008-0100-01) contains one single-dose vial.

Refrigerate (2-8°C; 36-46°F) BESPONSA vials and store in the original carton to protect from light. Do not freeze.

BESPONSA is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hepatotoxicity, Including Hepatic Veno-occlusive Disease (VOD) (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome)

Inform patients that liver problems, including severe, life-threatening, or fatal VOD, and increases in liver tests may develop during BESPONSA treatment. Inform patients that they should seek immediate medical advice if they experience symptoms of VOD, which may include elevated bilirubin, rapid weight gain, and abdominal swelling that may be painful. Inform patients that they should carefully consider the

benefit/risk of BESPONSA treatment if they have a prior history of VOD or serious ongoing liver disease *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Increased Risk of Post-HSCT Non-Relapse Mortality

Inform patients that there is an increased risk of post-HSCT non-relapse mortality after receiving BESPONSA, that the most common causes of post-HSCT non-relapse mortality included infection and VOD. Advise patients to report signs and symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Myelosuppression

Inform patients that decreased blood counts, which may be life-threatening, may develop during BESPONSA treatment and that complications associated with decreased blood counts may include infections, which may be life-threatening or fatal, and bleeding/hemorrhage events. Inform patients that signs and symptoms of infection, bleeding/hemorrhage, or other effects of decreased blood counts should be reported during treatment with BESPONSA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Infusion Related Reactions

Advise patients to contact their health care provider if they experience symptoms such as fever, chills, rash, or breathing problems during the infusion of BESPONSA *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

QT Interval Prolongation

Inform patients of symptoms that may be indicative of significant QTc prolongation including dizziness, lightheadedness, and syncope. Advise patients to report these symptoms and the use of all medications to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise males and females of reproductive potential to use effective contraception during BESPONSA treatment and for at least 5 and 8 months after the final dose, respectively *[see Use in Specific Populations (8.3)]*. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving BESPONSA. Advise women to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with BESPONSA. Inform the patient of the potential risk to the fetus *[see Warnings and Precautions (5.7), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise women against breastfeeding while receiving BESPONSA and for 2 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.BESPONSA.com. For medical information about BESPONSA, please visit www.pfizermedinfo.com or call 1-800-438-1985.



Manufactured by
Wyeth Pharmaceuticals LLC
A subsidiary of Pfizer Inc.
Philadelphia, PA 19101

US License No. 003

LAB-0763-2.1

添付文書完全版

警告：静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性および造血幹細胞移植（HSCT）施行後の非再発死亡リスクの上昇

VOD を含む肝毒性

- **BESPONSA（以下「本剤」）の投与を受けた再発または難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者において，致死的または生命を脅かす VOD を含む肝毒性が発現した。VOD の発現リスクは本剤投与後に HSCT を受けた患者において高かった。アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置および HSCT 施行前の総ビリルビン値が基準値上限（ULN）以上であることは，VOD の発現リスクを有意に上昇させた。**

- **本剤の投与を受けた患者において，VOD 発現のその他のリスク因子は，肝疾患の現病歴および既往歴，HSCT 施行歴，高齢，サルベージ療法（次数が多い）および本剤の投与サイクル数（多い）であった。**

- **肝機能検査値が上昇した場合，本剤の休薬，減量または投与中止を検討すること。VOD が発現した場合には本剤の投与を中止すること。重度の VOD が発現した場合は，標準的な医療習慣に従い処置を行うこと［用法・用量（2.3），警告および使用上の注意（5.1）参照］。**

HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇

- **本剤の投与を受けた患者において，HSCT 施行後の非再発死亡率が高く，その結果，HSCT 施行 100 日後の死亡率が高かった［警告および使用上の注意（5.2）参照］。**

1. 効能・効果

BESPONSA（以下「本剤」）の適応症は，再発または難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）成人患者である。

2. 用法・用量

2.1. 推奨用量

- 本剤の各回投与の前処置［用法・用量（2.2）参照］

- すべての患者において，初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが，患者が完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。

- 2 サイクル目以降

- 本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

- 本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。

- HSCT を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，CR/CRi および微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること［警告および使用上の注意（5.1）参照］。

- HSCT を施行しない患者には，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。

推奨用法・用量を Table 1 に示す。

Table 1.　初回サイクルおよび寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量

	第 1 日	第 8 日 [a]	第 15 日 [a]
初回サイクルの用法・用量			
すべての患者			
用量（mg/m^2）[b]	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		21 日 [c]	
寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量			
CR[d] または CRi[e] を達成した患者			
用量（mg/m^2）[b]	0.5	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [f]	
CR[d] または CRi[e] を達成していない患者			
用量（mg/m^2）[b]	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [f]	

CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解
a. ±2 日（投与間隔は 6 日以上とすること）。
b. 用量は患者の体表面積（m^2）に基づく。
c. CR または CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は，1 投与サイクルを 28 日まで延長することができる（第 21 日から 7 日間は休薬する）。
d. CR は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失と定義する。
e. CRi は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失と定義する。
f. 第 21 日から 7 日間は休薬する。

2.2. 推奨する前投与および芽球数減少

- 本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の投薬を行うことが望ましい。本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，infusion related reaction（以降 infusion reaction）の発現の有無を観察すること［警告および使用上の注意（5.4）参照］。

- 循環血中にリンパ芽球が存在する患者には，初回投与前に，ヒドロキシウレア，ステロイドまたはビンクリスチンを併用し，末梢血芽球数を 10,000/mm^3 以下にしてから投与することが望ましい。

2.3. 用量調節

本剤の毒性に応じて本剤の用量を調節すること（Table 2～Table 4 参照）。好中球減少症または血小板減少症が発現した場合，投与サイクル中（第 8 日または第 15 日）に本剤を休薬する必要はないが，非血液毒性が発現した場合は投与サイクル中に本剤を休薬することが望ましい。本剤の毒性により減量した場合，再度増量しないこと。

Table 2.　血液毒性による本剤の休薬，中止

基準	休薬または中止の基準
本剤投与前の ANC が 1×10^9/L 以上	ANC が減少した場合，ANC が 1×10^9/L 以上に回復するまで休薬する。ANC の減少が本剤による毒性と疑われ，29 日以上持続する場合は，本剤の投与を中止すること。
本剤投与前の血小板数が 50×10^9/L 以上 [a]	血小板数が減少した場合，血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復するまで休薬する。血小板数の減少が本剤による毒性と疑われ，29 日以上持続する場合は，本剤の投与を中止すること。
本剤投与前の ANC が 1×10^9/L 未満または血小板数が 50×10^9/L 未満 [a]	ANC または血小板数が減少した場合，少なくとも以下のいずれかを満たすまで休薬する。 ・ANC および血小板数が少なくとも前サイクルのベースライン値に回復すること ・ANC が 1×10^9/L 以上および血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復すること ・病態が安定または改善しており（直近の骨髄評価に基づく），ANC および血小板数の減少が原疾患に起因するものであると判断されること（本剤による毒性とみなされないこと）

ANC：好中球絶対数
a. 輸血により回復した血小板数ではないこと。

Table 3.　非血液毒性による本剤の休薬，中止

非血液毒性	休薬または中止の基準
VOD またはその他の重度の肝毒性	投与を中止する［警告および使用上の注意（5.1）参照］。
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍超	ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復しない場合は，投与を中止する［警告および使用上の注意（5.1）参照］。
infusion reaction	点滴投与を中断し，適切な処置を行う。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討する。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，投与を中止する［警告および使用上の注意（5.4）参照］。
グレード 2[a] 以上の非血液毒性	各投与前に，グレード 1 または本剤による治療開始前のグレードに回復するまで休薬する。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Version 3.0 に従った。

Table 4.　　非血液毒性による本剤の休薬期間に応じた用量調節の基準

毒性による休薬期間	用量調節
7 日未満（サイクル内）	次投与を延期する（投与間隔を 6 日以上とする）。
7 日以上	当該サイクル内の次投与を行わない。
14 日以上	回復した場合，次サイクルでは総投与量を 25%減量する。さらに用量調節が必要な場合，次サイクル以降は 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らす。総投与量を 25%減量し，さらに 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らしても忍容性がない場合は，投与を中止する。
29 日以上	投与中止を検討する。

2.4. 溶解，希釈および投与の手順

本剤の溶液および希釈液は遮光し，凍結を避けること。

本剤の溶解から投与完了までの最長時間は 8 時間以下で，溶解から希釈までは 4 時間以内に行うこと。

溶解方法：

- 本剤は細胞毒性を有する薬剤である。適切な調剤手順および廃棄手順を適用すること。
- 本剤の投与量（mg）および必要バイアル数を算出する。
- 1 mg バイアルを注射用滅菌水［米国薬局方（USP）］4 mL で溶解し，本剤 0.25 mg/mL の溶液として 3.6 mL（0.9 mg）を得る。
- バイアルをゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。
- 溶液に粒子や変色がないことを確認すること。溶液は無色澄明～わずかに混濁した液で，目に見える異物がないこと。
- 本剤の溶液の保存時間および条件は Table 5 を参照すること。

希釈方法：

- 患者の体表面積に応じた適切な投与量とするために，溶液の必要量を算出する。シリンジを用いて，この量をバイアルから抜きとる。バイアルに残った未使用の溶液は廃棄すること。
- 溶液を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）とともに点滴容器に入れ，総液量を 50 mL とする。点滴容器は，ポリ塩化ビニル（PVC）［フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）含有または DEHP 非含有］製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。
- 点滴容器をゆっくりと回転させながら希釈液を混和する。振とうは避けること。
- 本剤の希釈液の保存時間および条件は Table 5 を参照すること。

投与方法：

- 投与前および投与中の希釈液の保存時間および条件は Table 5 を参照すること。
- 希釈液のろ過は必要ないが，ろ過する場合，フィルターはポリエーテルスルホン（PES）製，ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製または親水性ポリスルホン（HPS）製が望ましい。ナイロン製またはセルロース混合エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。
- 希釈液を室温（20～25°C；68～77°F）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて投与する。点滴ラインは PVC（DEHP 含有または DEHP 非含有）製，ポリオレフィン（ポリプロピレンまたはポリエチレン）製またはポリブタジエン製が望ましい。

本剤を他の医薬品と混合したり，他の医薬品とともに点滴投与したりしないこと。

本剤の溶解，希釈および投与の際の保存時間および条件を Table 5 に示す。

Table 5.　溶解後および希釈後の本剤の保存時間および条件

溶解から投与完了までの最長時間は 8 時間以下 [a]		
	希釈液	
溶液	希釈開始後	投与
本剤は静菌作用を持つ保存剤を含有していない。 溶液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，4 時間まで冷蔵（2～8°C；36～46°F）で保存することができる。遮光し，凍結を避けること。	希釈液は速やかに使用する。速やかに使用できない場合は，室温（20～25°C；68～77°F）で 4 時間まで，または冷蔵（2～8°C；36～46°F）で 3 時間まで保存することができる。遮光し，凍結を避けること。	希釈液を冷蔵保存（2～8°C；36～46°F）した場合，投与前に室温（20～25°C；68～77°F）に戻るまで約 1 時間放置する。溶解から 8 時間以内の希釈液を室温（20～25°C；68～77°F）で毎時 50 mL の投与速度で 1 時間かけて点滴投与する。遮光すること。

a. 溶解から希釈までは 4 時間以内に行うこと。

3. 剤形および含量

点滴静注用：本品は 1 バイアル中に 0.9 mg の白色～類白色の凍結乾燥粉末を含有する単回投与用製剤である。

4. 禁忌

なし

5. 警告および使用上の注意

5.1. 静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝毒性

INO-VATE ALL 試験の本剤投与群で，投与期間中，投与終了後または投与後の HSCT 施行後に，重度の，生命を脅かす，あるいは死亡に至った VOD を含む肝毒性が 164 例中 23 例（14%）に認められた。本剤投与期間中または投与後に HSCT 未施行で認められた VOD の発現時期は，最終投与後 56 日以内であった。本剤投与後の HSCT 施行後に認められた VOD の HSCT 施行から発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：3～57 日）であった。本剤投与後に HSCT を施行した 79 例中，VOD が発現した患者は 18 例（23%）であった。一方，本剤の投与

を受けた 164 例中，本剤投与期間中または投与後に HSCT 未施行で VOD が発現した患者は 5 例（3%）であった。

VOD の発現リスクは，本剤投与後に HSCT を施行した患者で高かった。本剤投与後に HSCT を施行した患者では，アルキル化剤 2 剤（例えばブスルファンと他のアルキル化剤の併用）による HSCT の前処置および HSCT 施行前の総ビリルビン値が ULN 以上であることが，HSCT 後の VOD 発現リスクの上昇と有意に関連していた。HSCT 後の VOD 発現リスクの上昇に関連する可能性があるその他の要因は，肝疾患の現病歴および既往歴，HSCT 施行歴，高齢，サルベージ療法（次数が多い），投与サイクル数（多い）であった。VOD の既往歴のある患者または重篤な肝疾患（例，肝硬変，結節性再生性過形成，活動性肝炎）のある患者は，本剤投与後，VOD の発現を含め，肝疾患が悪化するリスクが高い。

総ビリルビン値の上昇，肝腫大（痛みを伴う場合がある），急激な体重増加および腹水など，VOD の徴候および症状を注意深く観察すること。VOD のリスクがあるため，HSCT 施行を予定している患者は，本剤投与を 2 サイクルとすることが望ましい。3 サイクル目は，2 サイクル後に CR/CRi および MRD 陰性を達成していない患者で考慮すること［用法・用量（2.1）参照］。HSCT を施行する患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査値を測定し，その後は標準的な医療習慣に従って測定頻度を下げること。

INO-VATE ALL 試験では，肝機能検査値の上昇が報告された。グレード 3/4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビンの肝機能検査値異常は，それぞれ 160 例中 7 例（4%），161 例中 7 例（4%），161 例中 8 例（5%）に認められた。

すべての患者で，本剤の各投与前後に，ALT，AST，総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼを含む肝機能検査値を観察すること。肝機能検査値の上昇が認められた場合には，本剤の休薬，減量および中止を検討すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.2. HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇

INO-VATE ALL 試験では，対照群と比較し，本剤群で HSCT 施行後の非再発死亡率が高く，その結果，HSCT 施行 100 日後の死亡率が高かった。

本剤群では 164 例中 79 例（48%）が，対照群では 162 例中 35 例（22%）が，本剤投与後に HSCT を受け，HSCT 施行後の非再発死亡率は本剤群で 39%（31/79 例），対照群で 23%（8/35 例）であった。

本剤群で，HSCT 施行後の非再発死亡の主な原因は VOD および感染症であった。HSCT 施行後の VOD は 18 件認められ，そのうち 5 件が死亡に至った。本剤群で死亡時に VOD が認められていた患者のうち，6 例は多臓器不全または感染症で死亡した（多臓器不全 3 例，感染症 2 例，多臓器不全/感染症 1 例）。

HSCT 施行後は，VOD および感染症の徴候および症状を含め，安全性について注意深く観察すること［警告および使用上の注意（5.1，5.3）参照］。

5.3. 骨髄抑制

INO-VATE ALL 試験で，本剤の投与を受けた患者に骨髄抑制が認められた［副作用（6.1）参照］。

血小板減少症および好中球減少症はそれぞれ 164 例中 83 例（51%）および 164 例中 81 例（49%）に認められた。グレード 3 の血小板減少症およびグレード 3 の好中球減少症はそれぞれ 23 例（14%）および 33 例（20%）に認められ，グレード 4 の血小板減少症およびグレード 4 の好中球減少症はそれぞれ 46 例（28%）および 45 例（27%）に認められた。生命を脅かす可能性がある発熱性好中球減少症は 43 例（26%）に認められた。投与終了時に CR/CRi を達成していた患者のうち，血小板数が 50,000/mm^3 超に回復した日が投与終了後 45 日を超えた患者は，本剤群で 15 例（9%），対照群で 3 例（2%）であった。

骨髄抑制に伴う併発症（感染症および出血）が本剤群の一部の患者に認められた［副作用（6.1）参照］。重篤な事象を含め，感染症は 164 例中 79 例（48%）に認められ，生命を脅かす事象や死亡に至る事象もあった。肺炎，好中球減少性敗血症，敗血症，敗血症性ショック，シュードモナス性敗血症などの致死的な感染症は 8 例（5%）に認められた。細菌性，ウイルス性および真菌性いずれの感染症も認められた。

出血は 164 例中 54 例（33%）に認められた。グレード 3 または 4 の出血は 8 例（5%）に認められ，グレード 5 の出血（腹腔内出血）が 1 例（1%）に認められた。主な出血は鼻出血であり，24 例（15%）に認められた。

本剤投与前に全血球数を測定するとともに，本剤の投与期間中は，感染症，出血またはその他の骨髄抑制に起因する徴候および症状を観察すること。必要に応じて，抗感染症薬を予防投与し，本剤の投与期間中および投与後にサーベイランス検査を行うこと。重度の好中球減少症または血小板減少症を含め，重度の感染症，出血またはその他の骨髄抑制が認められた場合には，本剤を休薬，減量または中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.4. Infusion reaction

INO-VATE ALL 試験の本剤群で，infusion reaction が 164 例中 4 例（2%）に認められた。いずれもグレード 2 であった。infusion reaction は，概してサイクル 1 の本剤投与終了直後に発現し，処置なく，または適切な処置により回復した。

本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の前投薬を行うことが望ましい［用法・用量（2.2）参照］。

本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，発熱，悪寒，発疹，呼吸障害などの infusion reaction が認められないか注意深く観察すること。infusion reaction を発現した場合は，点滴投与を中断し，適切な処置を行うこと。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討すること。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，本剤の投与を中止すること［用法・用量（2.3）参照］。

5.5. QT 間隔延長

INO-VATE ALL 試験で，QTcF 間隔（Fridericia の式で補正）がベースラインから 60 msec 以上増加した患者は 162 例中 4 例（3%）に認められた。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者はいなかった［臨床薬理（12.2）参照］。グレード 2 の QT 延長は 164 例中 2 例（1%）に認められた。グレード 3 以上の QT 延長およびトルサード ド ポアントは認められなかった［副作用（6.1）参照］。

QT 延長の既往歴またはその素因を有する患者，QT 間隔を延長することが知られている薬剤の投与を受けている患者，および電解質異常を有する患者では，本剤を慎重に投与すること［薬物相互作用（7）参照］。投与開始前に心電図（ECG）および電解質検査を実施し，本剤による治療中は定期的に観察すること［薬物相互作用（7），臨床薬理（12.2）参照］。

5.6. 胚・胎児毒性

作用機序および非臨床試験の所見から，本剤を妊婦に投与すると，胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。イノツズマブ　オゾガマイシンは，母動物への曝露量がヒト臨床曝露量の約 0.4 倍以上［ヒト推奨用量投与時の血中濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づく］で，胚・胎児毒性を示した。妊娠可能な女性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 8 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。妊婦に投与する場合は，胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること。女性には，本剤の投与期間中に妊娠した場合または妊娠が疑われる場合は担当医に連絡するよう指導すること。［特別な患者集団への投与（8.1，8.3），臨床薬理（12.1），非臨床毒性（13.1）参照］

6. 副作用

以下の副作用については，適切な処置に関する推奨事項を含めて，本添付文書の他の項で詳細に示す。

- VOD を含む肝毒性［警告および使用上の注意（5.1）参照］
- HSCT 施行後の非再発死亡リスクの上昇［警告および使用上の注意（5.2）参照］
- 骨髄抑制［警告および使用上の注意（5.3）参照］
- infusion reaction［警告および使用上の注意（5.4）参照］
- QT 間隔延長［警告および使用上の注意（5.5）参照］

6.1. 臨床試験

臨床試験は異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度と直接比較することはできない。また，認められた発現頻度が臨床実態下での発現頻度と一致しない可能性もある。

本項には，本剤と治験担当医師が選択した標準化学療法［フルダラビン，シタラビン，顆粒球コロニー刺激因子（FLAG），ミトキサントロン，シタラビン（MXN/Ara-C）または高用量シタラビン（HIDAC）］の無作為割り付け試験に参加し，本剤の投与を受けた再発または難治性のALL 患者 164 例に認められた副作用を示す［臨床成績（14）参照］。

本剤群（164 例）では，年齢の中央値は 47 歳（範囲：18～78 歳）で，56%が男性，68%が ALL 治療歴 1 回，31%が ALL 治療歴 2 回であった。また，68%が白人，19%がアジア人，2%が黒人であった。

本剤群の投与期間の中央値は 8.9 週（範囲：0.1～26.4 週）であり，個々の患者の投与サイクル数の中央値は 3 サイクルであった。一方，治験担当医師が選択した標準化学療法群の投与期間の中央値は 0.9 週（範囲：0.1～15.6 週）であり，個々の患者の投与サイクル数の中央値は 1 サイクルであった。

本剤群の主な副作用（発現頻度 20%以上）は，血小板減少症，好中球減少症，感染症，貧血，白血球減少症，疲労，出血，発熱，悪心，頭痛，発熱性好中球減少症，トランスアミナーゼ上昇，腹痛，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および高ビリルビン血症であった。

本剤群の主な重篤な副作用（発現頻度 2%以上）は，感染症，発熱性好中球減少症，出血，腹痛，発熱，VOD および疲労であった。

本剤群で，投与中止に至った主な副作用（発現頻度 2%以上）は，感染症（6%），血小板減少症（2%），高ビリルビン血症（2%），トランスアミナーゼ上昇（2%）および出血（2%）であった。また，休薬に至った主な副作用（発現頻度 5%以上）は，好中球減少症（17%），感染症（10%），血小板減少症（10%），トランスアミナーゼ上昇（6%）および発熱性好中球減少症（5%）であり，減量に至った主な副作用（発現頻度 1%以上）は好中球減少症（1%），血小板減少症（1%）およびトランスアミナーゼ上昇（1%）であった。

本剤の投与を受けた 164 例中 23 例（14%）に，本剤投与中，本剤投与後あるいは本剤投与終了後に施行した HSCT 後に VOD が認められた［警告および使用上の注意（5.1）参照］。

本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群で 10%以上に認められた主な副作用を Table 6 に示す。

Table 6.　本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）で認められた主な副作用（発現頻度 10%以上）[a]

	本剤（164 例）		FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC（143 例 [b]）	
器官別大分類 副作用	全グレード (%)	グレード 3 以上 (%)	全グレード (%)	グレード 3 以上 (%)
感染症および寄生虫症				
感染症 [c]	48	28	76	54
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症 [d]	51	42	61	59
好中球減少症 [e]	49	48	45	43
貧血 [f]	36	24	59	47
白血球減少症 [g]	35	33	43	42
発熱性好中球減少症	26	26	53	53
リンパ球減少症 [h]	18	16	27	26
代謝および栄養障害				
食欲減退	12	1	13	2
神経系障害				
頭痛 [i]	28	2	27	1
血管障害				
出血 [i]	33	5	28	5
胃腸障害				
悪心	31	2	46	0
腹痛 [k]	23	3	23	1
下痢	17	1	38	1
便秘	16	0	24	0
嘔吐	15	1	24	0
口内炎 [l]	13	2	26	3
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	21	5	17	6
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [m]	35	5	25	3
発熱	32	3	42	6
悪寒	11	0	11	0
臨床検査				
トランスアミナーゼ上昇 [n]	26	7	13	5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21	10	8	4
アルカリホスファターゼ増加	13	2	7	0

副作用には，サイクル 1 第 1 日の初回投与から最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT 含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を含む。
ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 の基本語を用いて集計した。
副作用の重症度は NCI CTCAE の Version 3.0 に従った。
ALL：急性リンパ性白血病，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HSCT：造血幹細胞移植，MXN/Ara-C：ミトキサントロン，シタラビン，NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準。

器官別大分類 副作用	本剤 （164 例） 全グレード （%）	 グレード 3 以上 （%）	FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC （143 例 [b]） 全グレード （%）	 グレード 3 以上 （%）

a. 本剤群の発現頻度が 10%以上の副作用のみを含む
b. FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC に無作為割り付けされた 19 例は投与を受けなかった
c. 感染症には，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の基本語を含む
d. 血小板減少症に含まれる基本語：血小板数減少および血小板減少症
e. 好中球減少症に含まれる基本語：好中球減少症および好中球数減少
f. 貧血に含まれる基本語：貧血およびヘモグロビン減少
g. 白血球減少症に含まれる基本語：白血球減少症，単球減少症および白血球数減少
h. リンパ球減少症に含まれる基本語：B リンパ球数減少，リンパ球数減少およびリンパ球減少症
i. 頭痛に含まれる基本語：頭痛，片頭痛および副鼻腔炎に伴う頭痛
j. 出血には，MedDRA 標準検索式（narrow）を用いて「出血」の用語（臨床検査に関する用語を除く）で検索した，次の基本語を含む：結膜出血，挫傷，斑状出血，鼻出血，眼瞼出血，胃腸出血，出血性胃炎，歯肉出血，吐血，血便，鼓室内出血，血尿，頭蓋内出血，皮下出血，痔出血，腹腔内出血，口唇出血，下部消化管出血，腸間膜出血，不正子宮出血，口腔内出血，筋肉内出血，口腔粘膜血腫，点状出血，処置後血腫，直腸出血，出血性ショック，皮下血腫，硬膜下血腫，上部消化管出血および腟出血
k. 腹痛に含まれる基本語：腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛，食道痛および肝臓痛
l. 口内炎に含まれる基本語：アフタ性潰瘍，粘膜の炎症，口腔内潰瘍形成，口腔内痛，口腔咽頭痛および口内炎
m. 疲労に含まれる基本語：無力症および疲労
n. トランスアミナーゼ上昇に含まれる基本語：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肝細胞損傷および高トランスアミナーゼ血症

本剤群で 10%未満に認められたその他の副作用（全グレード）は，リパーゼ増加（9%），腹部膨満（6%），アミラーゼ増加（5%），高尿酸血症（4%），腹水（4%），infusion reaction（2%，次の基本語を含む：過敏症および infusion related reaction），汎血球減少症（2%，次の基本語を含む：骨髄機能不全，有熱性骨髄無形成および汎血球減少症），腫瘍崩壊症候群（2%）および心電図 QT 延長（1%）であった。

本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群で認められた臨床的に重要な臨床検査値異常を Table 7 に示す。

Table 7.　本剤群または治験担当医師が選択した標準化学療法群（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）で認められた臨床検査値異常

	本剤			FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC		
臨床検査値異常 [a]	N	全グレード（%）	グレード 3/4（%）	N	全グレード（%）	グレード 3/4（%）
血液学的検査						
血小板数減少	161	98	76	142	100	99
ヘモグロビン減少	161	94	40	142	100	70
白血球数減少	161	95	82	142	99	98
好中球数減少	160	94	86	130	93	88
リンパ球（絶対）数減少	160	93	71	127	97	91
生化学的検査						
GGT 増加	148	67	18	111	68	17
AST 増加	160	71	4	134	38	4
ALP 増加	158	57	1	133	52	3
ALT 増加	161	49	4	137	46	4
血中ビリルビン増加	161	36	5	138	35	6
リパーゼ増加	139	32	13	90	20	2
高尿酸血症	158	16	3	122	11	0
アミラーゼ増加	143	15	2	102	9	1

臨床検査値異常の重症度は NCI CTCAE の Version 3.0 に従った。
FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），MXN/Ara-C：ミトキサントロン，シタラビン，
HIDAC：高用量シタラビン，ALL：急性リンパ性白血病，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALP：アルカリホスファターゼ，
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，NCI CTCAE：米国国立がん研究所有害事象共通毒性規準。
a　臨床検査値異常は治験薬最終投与後 42 日（ただし新しい抗がん療法開始まで）までのデータ

7. 薬物相互作用

QT 間隔を延長することが知られている薬剤

本剤と QT 間隔を延長することが知られている薬剤またはトルサード ド ポアントを誘発する薬剤の併用により臨床的に重大な QTc 間隔の延長が発現するおそれがある［臨床薬理（12.2）参照］。本剤投与中はそれらの薬剤を中止するか，QT/QTc 間隔の延長を誘発しない代替薬を使用すること。QT/QTc 間隔を延長することが知られている薬剤との併用が必要な場合は，投与開始前および併用開始後に心電図測定および電解質検査を行い，投与中は定期的に臨床所見を観察すること［警告および使用上の注意（5.5）参照］。

8. 特別な患者集団への投与

8.1. 妊婦

リスクの要約

作用機序および非臨床試験の所見から，本剤を妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が示されている［臨床薬理（12.1），非臨床毒性（13.1）参照］。本剤を妊婦に投与したときの重大な先天異常および流産のリスクを説明する十分なデータはない。ラットを用いた胚・胎児発生試験で，母動物への曝露量がヒト臨床曝露量の 0.4 倍以上［ヒト最大推奨用量投与時の血中濃度－時間曲線下面積（AUC）に基づく］で，イノツズマブ　オゾガマイシンによる胚・胎児発生毒性が認められた。本剤を妊婦に投与する場合または本剤投与中に患者が妊娠した場合は胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること。

健康女性または服薬中の女性であるかどうかにかかわらず，妊娠の有害な転帰は発生する。本剤投与の対象となる患者集団で推定される重大な先天異常および流産の背景リスクは不明であるが，米国の一般的な集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常のリスクは 2%～4%であり，流産のリスクは 15%～20%である。

データ

動物データ

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，器官形成期の妊娠動物に最大 0.36 mg/m^2 を 1 日 1 回静脈内に投与したところ，0.11 mg/m^2（AUC に基づく母動物への全身曝露量はヒト臨床曝露量の約 2 倍）以上で胚・胎児毒性として胚吸収の増加ならびに胎児体重の減少および骨形成の遅延などの胎児成長遅延が認められた。ラットでの胎児成長遅延は 0.04 mg/m^2（AUC に基づくヒト臨床曝露量の約 0.4 倍）でも認められた。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，器官形成期の妊娠動物に最大 0.15 mg/m^2（AUC に基づく母動物への全身曝露量はヒト臨床曝露量の約 3 倍）を 1 日 1 回静脈内に投与したところ，0.15 mg/m^2 で母動物に軽度な毒性が認められたが，胚・胎児発生に対する影響はみられなかった。

8.2. 授乳

リスクの要約

イノツズマブ　オゾガマイシンまたはその代謝物について，母乳中への移行，受乳児への影響または乳汁分泌への影響に関するデータはなく，新生児または乳児へのリスクを除外することはできない。受乳児に副作用が発現する可能性があることから，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 2 ヵ月間は授乳しないこと。

8.3. 生殖可能な女性および男性

妊娠検査

作用機序および非臨床試験の所見から，本剤を妊婦に投与すると，胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある［特別な患者集団への投与（8.1），非臨床毒性（13.1）参照］。本剤投与前には，妊娠可能な女性に対し妊娠検査を行うこと。

避妊

女性

妊娠可能な女性には，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中は妊娠を避けるよう指導すること。妊娠可能な女性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 8 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること［非臨床毒性（13.1）参照］。

男性

パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること［非臨床毒性（13.1）参照］。

不妊

女性

非臨床試験の所見から，本剤の投与により女性の受胎能が低下する可能性がある［非臨床毒性（13.1）参照］。

男性

非臨床試験の所見から，本剤の投与により男性の受胎能が低下する可能性がある［非臨床毒性（13.1）参照］。

8.4. 小児

小児に対する本剤の安全性および有効性は確立されていない。

第 2 相推奨用量を特定し（第 1 相），単剤療法剤としての本剤の特定の用量の有効性，安全性および忍容性をさらに評価する（第 2 相），1 歳以上 18 歳未満の再発または難治性 CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL の小児患者 53 例を対象とした第 1/2 相，多施設共同，単群，非盲検試験

（ITCC-059 試験）を実施した。また，本試験では本剤の単剤療法としての薬物動態および薬力学についても評価した（12.3 項参照）。

第 1 相コホート（25 例）では，2 つの用量を検討した（1 サイクルあたり初回用量 1.4 mg/m^2 および初回用量 1.8 mg/m^2）。第 2 相コホート（28 例）では，患者に 1 サイクルあたり初回用量 1.8 mg/m^2 で投与した（第 1 日に 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日に 0.5 mg/m^2）後に，寛解が認められた患者には 1 サイクルあたり 1.5 mg/m^2 に減量した。いずれのコホートでも，投与サイクルの中央値は 2 サイクル（範囲：1～4 サイクル）であった。第 1 相コホートの年齢中央値は 11 歳（範囲：1～16 歳）であり，52%が 2 回以上再発した前駆 B 細胞性 ALL を有していた。第 2 相コホートの年齢中央値は 7.5 歳（範囲：1～17 歳）であり，57%が 2 回以上再発した前駆 B 細胞性 ALL を有していた。

CR/CRp/CRi を達成した患者の割合として定義される客観的奏効率（ORR）に基づいて有効性を評価した。第 1 相コホートでは 25 例中 20 例（80%）で CR が認められ，ORR は 80%（95% CI: 59.3%, 93.2%）であり，寛解持続期間（DoR）の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI: 3.9, 13.9）であった。第 2 相コホートでは 28 例中 18 例（64%）で CR が認められ，ORR は 79%（95% CI: 59.0%, 91.7%）であり，DoR は 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3, NE）であった。

小児を対象とした ITCC-059 試験で認められた主な副作用（30%超）は，第 1 相コホートでは血小板減少症（60%），発熱（52%），貧血（48%），嘔吐（48%），好中球減少症（44%），感染症（44%），出血（40%），発熱性好中球減少症（32%），悪心（32%），腹痛（32%）であり，第 2 相コホートでは発熱（46%），血小板減少症（43%），貧血（43%），嘔吐（43%），好中球減少症（36%），白血病減少症（36%），悪心（32%），感染症（32%），トランスアミナーゼ上昇（32%）および出血（32%）であった。

第 1 相コホートでは 25 例中 2 例（8.0%）に VOD（いずれも移植を受けていなかった），第 2 相コホートでは 28 例中 6 例（21.4%）に VOD が認められ，HSCT 後の VOD 発現率は 18 例中 5 例［27.8%（95% CI: 9.69%, 53.48%）］であった。第 1 相コホートでは 25 例中 8 例（32%），第 2 相コホートでは 28 例中 18 例（64%）が治験薬投与後に HSCT を受けた。HSCT 後の非再発死亡率は，第 1 相コホートで 8 例中 2 例（25%），第 2 相コホートで 18 例中 5 例（28%）であった。

8.5. 高齢者

INO-VATE ALL 試験では，本剤群の 164 例中 30 例（18%）が 65 歳以上であった。高齢者と非高齢者で有効性の違いは認められなかった。

765 例を対象とした母集団薬物動態解析結果から，年齢に基づく開始用量の調節は必要ないと考えられた［臨床薬理（12.3）参照］。

8.6. 肝機能障害

母集団薬物動態解析結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは，軽度肝機能障害を有する患者（150 例；総ビリルビン値が ULN 以下かつ AST が ULN 超，または総ビリルビン値が ULN の 1 倍超～1.5 倍かつ AST 値は問わない）と正常肝機能を有する患者（611 例；総ビリルビン値および AST が ULN 以下）で類似していた。中等度肝機能障害（3 例；総ビリル

ビン値が ULN の 1.5 倍超～3 倍かつ AST 値は問わない）および重度肝機能障害を有する患者（1 例；総ビリルビン値が ULN の 3 倍超かつ AST 値は問わない）ではイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに明らかな低下は認められなかった［臨床薬理（12.3）参照］。

本剤投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下の肝機能障害を有する患者では，本剤の開始用量を調節する必要はない［用法・用量（2.3）参照］。本剤投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超または AST/ALT が ULN の 2.5 倍超の肝機能障害を有する患者における本剤の十分な安全性情報は限られている。ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬すること。回復しない場合は，投与を中止すること［用法・用量（2.3），警告および使用上の注意（5.1）参照］。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BESPONSA 1 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 1 mg inotuzumab ozogamicin.

After reconstitution (see section 6.6), 1 mL of solution contains 0.25 mg inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin is an antibody-drug conjugate (ADC) composed of a recombinant humanised IgG4 kappa CD22-directed monoclonal antibody (produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology) that is covalently linked to N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

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

White to off-white, lyophilised cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

BESPONSA is indicated as monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph^+) relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor (TKI).

4.2 Posology and method of administration

BESPONSA should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of cancer therapy and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available. When considering the use of BESPONSA as a treatment for relapsed or refractory B cell ALL, baseline CD22 positivity of > 0% using a validated and sensitive assay is required prior to initiating treatment (see section 5.1).

For patients with circulating lymphoblasts, cytoreduction with a combination of hydroxyurea, steroids, and/or vincristine to a peripheral blast count ≤ 10,000/mm^3 is recommended prior to the first dose.

Pre-medication with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine is recommended prior to dosing (see section 4.4).

For patients with a high tumour burden, pre-medication to reduce uric acid levels and hydration is recommended prior to dosing (see section 4.4).
Patients should be observed during, and for at least 1 hour after the end of infusion for symptoms of infusion related reactions (see section 4.4).

<u>Posology</u>

BESPONSA should be administered in 3- to 4-week cycles.

For patients proceeding to haematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment is 2 cycles. A third cycle may be considered for those patients who do not achieve a complete remission (CR) or complete remission with incomplete haematological recovery (CRi) and minimal residual disease (MRD) negativity after 2 cycles (see section 4.4). For patients not proceeding to HSCT, a maximum of 6 cycles may be administered. Any patients who do not achieve a CR/CRi within 3 cycles should discontinue treatment.

Table 1 shows the recommended dosing regimens.

For the first cycle, the recommended total dose of BESPONSA for all patients is 1.8 mg/m^2 per cycle, given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2). Cycle 1 is 3 weeks in duration but may be extended to 4 weeks if the patient achieves a CR or CRi, and/or to allow recovery from toxicity.

For subsequent cycles, the recommended total dose of BESPONSA is 1.5 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Days 1 (0.5 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who achieve a CR/CRi or 1.8 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who do not achieve a CR/CRi. Subsequent cycles are 4 weeks in duration.

Table 1. Dosing regimen for Cycle 1 and subsequent cycles depending on response to treatment

	Day 1	**Day 8[a]**	**Day 15[a]**
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	21 days[b]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.5	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		
Patients who have not achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		

Abbreviations: ANC=absolute neutrophil counts; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery.

[a] +/- 2 days (maintain minimum of 6 days between doses).

[b] For patients who achieve a CR/CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e. 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

[c] CR is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and ANC ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[d] CRi is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[e] 7-day treatment-free interval starting on Day 21.

Dose modifications

Dose modification of BESPONSA may be required based on individual safety and tolerability (see section 4.4). Management of some adverse drug reactions may require dosing interruptions and/or dose reductions, or permanent discontinuation of BESPONSA (see sections 4.4 and 4.8). If the dose is reduced due to BESPONSA-related toxicity, the dose should not be re-escalated.

Table 2 and Table 3 show the dose modification guidelines for haematological and non-haematological toxicities, respectively. BESPONSA doses within a treatment cycle (i.e. Days 8 and/or 15) do not need to be interrupted due to neutropenia or thrombocytopenia, but dosing interruptions within a cycle are recommended for non-haematological toxicities.

Table 2. Dose modifications for haematological toxicities at the start of a treatment cycle (Day 1)

Haematological toxicity	Toxicity and dose modification(s)
Levels prior to BESPONSA treatment:	
ANC was $\geq 1 \times 10^9$/L	If ANC decreases, interrupt the next cycle of treatment until recovery of ANC to $\geq 1 \times 10^9$/L.
Platelet count was $\geq 50 \times 10^9$/L[a]	If platelet count decreases, interrupt the next cycle of treatment until platelet count recovers to $\geq 50 \times 10^9$/L[a].
ANC was $< 1 \times 10^9$/L and/or platelet count was $< 50 \times 10^9$/L[a]	If ANC and/or platelet count decreases, interrupt the next cycle of treatment until at least one of the following occurs: - ANC and platelet count recover to at least baseline levels for the prior cycle, or - ANC recovers to $\geq 1 \times 10^9$/L and platelet count recovers to $\geq 50 \times 10^9$/L[a], or - Stable or improved disease (based on most recent bone marrow assessment) and the ANC and platelet count decrease is considered to be due to the underlying disease (not considered to be BESPONSA-related toxicity).

Abbreviation: ANC=absolute neutrophil count.

[a] Platelet count used for dosing must be independent of blood transfusion.

Table 3. Dose modifications for non-haematological toxicities at any time during treatment

Non-haematological toxicity	Dose modification(s)
VOD/SOS or other severe liver toxicity	Permanently discontinue treatment (see section 4.4).
Total bilirubin > 1.5 × ULN and AST/ALT > 2.5 × ULN	Interrupt the dosing until recovery of total bilirubin to ≤ 1.5 × ULN and AST/ALT to ≤ 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's disease or haemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to ≤ 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to ≤ 2.5 × ULN (see section 4.4).
Infusion related reaction	Interrupt the infusion and institute appropriate medical management. Depending on the severity of the infusion related reaction, consider discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines. For severe or life-threatening infusion reactions, permanently discontinue treatment (see section 4.4).
Grade ≥ 2[a] non-haematological toxicity (BESPONSA-related)	Interrupt treatment until recovery to Grade 1 or pre-treatment grade levels prior to each dose.

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of normal; VOD/SOS=venoocclusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.

[a] Severity grade according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0.

Table 4 shows the dose modification guidelines depending on the duration of dosing interruptions due to toxicity.

Table 4. Dose modifications depending on duration of dosing interruption due to toxicity

Duration of dosing interruption due to toxicity	Dose modification(s)
< 7 days (within a cycle)	Interrupt the next dose (maintain a minimum of 6 days between doses).
≥ 7 days	Omit the next dose within the cycle.
≥ 14 days	Once adequate recovery is achieved, decrease the total dose by 25% for the subsequent cycle. If further dose modification is required, then reduce the number of doses to 2 per cycle for subsequent cycles. If a 25% decrease in the total dose followed by a decrease to 2 doses per cycle is not tolerated, then permanently discontinue treatment.
> 28 days	Consider permanent discontinuation of BESPONSA.

Special populations

Elderly

No adjustment to the starting dose is required based on age (see section 5.2).

Hepatic impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with hepatic impairment defined by total bilirubin ≤ 1.5 × upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 × ULN (see section 5.2). There is limited safety information available in patients with total bilirubin > 1.5 × ULN and AST/ALT > 2.5 × ULN prior to dosing. Interrupt dosing until recovery of total bilirubin to ≤ 1.5 × ULN and AST/ALT to ≤ 2.5 × ULN prior to each dose unless due to Gilbert's syndrome or haemolysis. Permanently discontinue treatment if total bilirubin does not recover to ≤ 1.5 × ULN or AST/ALT does not recover to ≤ 2.5 × ULN (see Table 3 and section 4.4).

Renal impairment

No adjustment to the starting dose is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (creatinine clearance [CL_{cr}] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min, or 15-29 mL/min, respectively) (see section 5.2). The safety and efficacy of BESPONSA have not been studied in patients with end-stage renal disease.

Paediatric population

The safety and efficacy of BESPONSA in children aged 0 to < 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

BESPONSA is for intravenous use. The infusion must be administered over 1 hour.

BESPONSA should not be administered as an intravenous push or bolus.

BESPONSA must be reconstituted and diluted before administration. For instructions on reconstitution and dilution of BESPONSA before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

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

- Patients who have experienced prior confirmed severe or ongoing venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS).
- Patients with serious ongoing hepatic disease (e.g., cirrhosis, nodular regenerative hyperplasia, active hepatitis).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hepatotoxicity, including VOD/SOS

Hepatotoxicity, including severe, life-threatening, and sometimes fatal hepatic VOD/SOS, was reported in patients with relapsed or refractory ALL receiving BESPONSA (see section 4.8). BESPONSA significantly increased the risk of VOD/SOS above that of standard chemotherapy regimens in this patient population. This risk was most marked in patients who underwent subsequent HSCT.

In the following subgroups, the reported frequency of VOD/SOS post-HSCT was ≥ 50%:
- Patients who received a HSCT conditioning regimen containing 2 alkylating agents;
- Patients aged ≥ 65 years; and
- Patients with a serum bilirubin ≥ ULN prior to HSCT.

The use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents should be avoided. The benefit/risk should be carefully considered before administering BESPONSA to patients in whom the future use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents is likely unavoidable.

In patients in whom the serum bilirubin is ≥ ULN prior to HSCT, HSCT post BESPONSA treatment should only be undertaken after careful consideration of the benefit/risk. If these patients do proceed to HSCT, signs and symptoms of VOD/SOS should be monitored closely (see section 4.2).

Other patient factors that appear to be associated with an increased risk of VOD/SOS after HSCT include a prior HSCT, age ≥ 55 years, a history of liver disease and/or hepatitis before treatment, later salvage lines, and a greater number of treatment cycles.

Careful consideration is required before administering BESPONSA to patients who have had a prior HSCT. No patients with relapsed or refractory ALL who were treated with BESPONSA in clinical studies had undergone HSCT within the previous 4 months.

Patients with a history of liver disease should be carefully evaluated (e.g., ultrasound scan, viral hepatitis testing) prior to treatment with BESPONSA to exclude serious ongoing hepatic disease (see section 4.3).
Due to the risk of VOD/SOS, for patients proceeding to HSCT, the recommended duration of treatment with inotuzumab ozogamicin is 2 cycles; a third cycle may be considered for those patients who do not achieve a CR or CRi and MRD negativity after 2 cycles (see section 4.2).

Signs and symptoms of VOD/SOS should be monitored closely in all patients, especially post HSCT. Signs may include elevations in total bilirubin, hepatomegaly (which may be painful), rapid weight gain, and ascites. Monitoring only total bilirubin may not identify all patients at risk of VOD/SOS. In all patients, liver tests should be monitored, including, ALT, AST, total bilirubin, and alkaline phosphatase, prior to and following each dose of BESPONSA. For patients who develop abnormal liver tests, liver tests and clinical signs and symptoms of hepatotoxicity should be monitored more frequently. For patients who proceed to HSCT, liver tests should be monitored closely during the first month post-HSCT, then less frequently thereafter, according to standard medical practice. Elevation of

liver tests may require dosing interruption, dose reduction, or permanent discontinuation of BESPONSA (see section 4.2).

Treatment should be permanently discontinued if VOD/SOS occurs (see section 4.2). If severe VOD/SOS occurs, the patient should be treated according to standard medical practice.

Myelosuppression/cytopenias

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, febrile neutropenia, lymphopenia, and pancytopenia, some of which were life-threatening, have been reported (see section 4.8).

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, complications associated with neutropenia and thrombocytopenia (including infections and bleeding/haemorrhagic events, respectively) were reported in some patients (see section 4.8).

Complete blood counts should be monitored prior to each dose of BESPONSA and signs and symptoms of infection during treatment and after HSCT (see section 5.1), bleeding/haemorrhage, and other effects of myelosuppression should be monitored during treatment. As appropriate, prophylactic anti-infectives should be administered and surveillance testing should be employed during and after treatment.

Management of severe infection, bleeding/haemorrhage and other effects of myelosuppression, including severe neutropenia or thrombocytopenia, may require a dosing interruption, dose reduction, or discontinuation of treatment (see section 4.2).

Infusion related reactions

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, infusion related reactions were reported (see section 4.8).

Pre-medication with a corticosteroid, antipyretic, and antihistamine is recommended prior to dosing (see section 4.2).

Patients should be monitored closely during and for at least 1 hour after the end of infusion for the potential onset of infusion related reactions, including symptoms such as hypotension, hot flush, or breathing problems. If an infusion related reaction occurs, the infusion should be interrupted and appropriate medical management should be instituted. Depending on the severity of the infusion related reaction, discontinuation of the infusion or administration of steroids and antihistamines should be considered (see section 4.2). For severe or life-threatening infusion reactions, treatment should be permanently discontinued (see section 4.2).

Tumour lysis syndrome (TLS)

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, TLS, which may be life-threatening or fatal, was reported (see section 4.8).

Pre-medication to reduce uric acid levels and hydration is recommended prior to dosing for patients with a high tumour burden (see section 4.2).

Patients should be monitored for signs and symptoms of TLS and treated according to standard medical practice.

QT interval prolongation

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, QT interval prolongation was observed (see sections 4.8 and 5.2).

BESPONSA should be administered with caution in patients who have a history of, or predisposition to QT interval prolongation, who are taking medicinal products that are known to prolong QT interval (see section 4.5) and in patients with electrolyte disturbances. ECG and electrolytes should be obtained prior to the start of treatment and periodically monitored during treatment (see sections 4.8 and 5.2).

Increased amylase and lipase

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, increases in amylase and lipase have been reported (see section 4.8).

Patients should be monitored for increases in amylase and lipase. Potential hepatobiliary disease should be evaluated and treated according to standard medical practice.

Immunisations

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

Excipients

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1 mg inotuzumab ozogamicin, that is to say essentially 'sodium-free'.

This medicinal product may be further prepared for administration with sodium-containing solutions (see sections 4.2 and 6.6) and this should be considered in relation to the total sodium from all sources that will be administered to the patient.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed (see section 5.2).

Based on *in vitro* data, coadministration of inotuzumab ozogamicin with inhibitors or inducers of cytochrome P450 (CYP) or uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) drug metabolising enzymes are unlikely to alter exposure to N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide. In addition, inotuzumab ozogamicin and N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide are unlikely to alter the exposure of substrates of CYP enzymes, and N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is unlikely to alter the exposure of substrates of UGT enzymes or major drug transporters.

In patients receiving inotuzumab ozogamicin, prolonged QT interval was observed (see section 4.4). Therefore, the concomitant use of inotuzumab ozogamicin with medicinal products known to prolong QT interval or to induce Torsades de Pointes should be carefully considered. The QT interval should be monitored in case of combinations of such medicinal products (see sections 4.4, 4.8, and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should avoid becoming pregnant while receiving BESPONSA.

Women should use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 8 months after the final dose. Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with BESPONSA and for at least 5 months after the final dose.

Pregnancy

There are no data in pregnant women using inotuzumab ozogamicin. Based on non-clinical safety findings, inotuzumab ozogamicin can cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

BESPONSA must not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother outweighs the potential risks to the foetus. Pregnant women, or patients becoming pregnant while receiving inotuzumab ozogamicin, or treated male patients as partners of pregnant women, must be apprised of the potential hazard to the fetus.

Breast-feeding

There are no data on the presence of inotuzumab ozogamicin or its metabolites in human milk, the effects on the breast-fed child, or the effects on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breast-fed children, women must not breast-feed during treatment with BESPONSA and for at least 2 months after the final dose (see section 5.3).

Fertility

Based on non-clinical findings, male and female fertility may be compromised by treatment with inotuzumab ozogamicin (see section 5.3). There is no information on fertility in patients. Both men and women must seek advice for fertility preservation before treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

BESPONSA has moderate influence on the ability to drive and use machines. Patients may experience fatigue during treatment with BESPONSA (see section 4.8). Therefore, caution is recommended when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common (≥ 20%) adverse reactions were thrombocytopenia (51%), neutropenia (49%), infection (48%), anaemia (36%), leukopenia (35%), fatigue (35%), haemorrhage (33%), pyrexia (32%), nausea (31%), headache (28%), febrile neutropenia (26%), increased transaminases (26%), abdominal pain (23%), increased gamma-glutamyltransferase (21%), and hyperbilirubinaemia (21%).

In patients who received BESPONSA, the most common (≥ 2%) serious adverse reactions were infection (23%), febrile neutropenia (11%), haemorrhage (5%), abdominal pain (3%), pyrexia (3%), VOD/SOS (2%), and fatigue (2%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 5 shows the adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory ALL who received BESPONSA.

The adverse reactions are presented by system organ class (SOC) and frequency categories, defined using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5. Adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received BESPONSA

MedDRA System organ class	Very common	Common
Infections and infestations	Infection (48%)[a] (includes Sepsis and Bacteraemia [17%], Fungal infection [9%], Lower respiratory tract infection [12%)], Upper respiratory tract infection [12%], Bacterial infection [1%], Viral infection [7%], Gastrointestinal infection [4%], Skin infection [4%])	
Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia (26%) Neutropenia (49%) Thrombocytopenia (51%) Leukopenia (35%) Lymphopenia (18%) Anaemia (36%)	Pancytopenia[b] (2%)
Immune system disorders		Hypersensitivity (1%)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite (12%)	Tumour lysis syndrome (2%) Hyperuricaemia (4%)
Nervous system disorders	Headache (28%)	
Vascular disorders	Haemorrhage[c] (33%) (includes Central nervous system haemorrhage [1%], Upper gastrointestinal haemorrhage [6%], Lower gastrointestinal haemorrhage [4%], Epistaxis [15%])	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain (23%) Vomiting (15%) Diarrhoea (17%) Nausea (31%) Stomatitis (13%) Constipation (17%)	Ascites (4%) Abdominal distension (6%)
Hepatobiliary disorders	Hyperbilirubinaemia (21%) Increased transaminases (26%) Increased GGT (21%)	VOD/SOS (3% [pre-HSCT][d])
General disorders and administration site conditions	Pyrexia (32%) Fatigue (35%) Chills (11%)	
Investigations	Increased alkaline phosphatase (13%)	ECG QT prolonged (1%) Increased amylase (5%) Increased lipase (9%)
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion related reaction (10%)	

Adverse reactions included treatment-emergent, all-causality events that commenced on, or after Cycle 1 Day 1 within 42 days after the final dose of BESPONSA, but prior to the start of a new anticancer treatment (including HSCT).

Preferred terms were retrieved by applying the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukaemia; VOD/SOS= venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome; ECG=electrocardiogram; GGT=gamma-glutamyltransferase; HSCT=haematopoietic stem cell transplant.

Table 5. Adverse reactions reported in patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received BESPONSA

MedDRA System organ class	Very common	Common

[a] Infection also includes other types of infection (11%). Note: patients may have had > 1 type of infection.
[b] Pancytopenia includes the following reported preferred terms: Bone marrow failure, Febrile bone marrow aplasia, and Pancytopenia.
[c] Haemorrhage also includes other types of haemorrhage (17%). Note: patients may have had > 1 type of haemorrhage.
[d] VOD/SOS includes 1 additional patient with VOD that occurred at Day 56 with no intervening HSCT. VOD/SOS was also reported in 18 patients after a subsequent HSCT.

Description of selected adverse reactions

Hepatotoxicity, including VOD/SOS

In the pivotal clinical study (N=164), VOD/SOS was reported in 23 (14%) patients including 5 (3%) patients during study therapy or in follow-up without an intervening HSCT. Among the 79 patients who proceeded to a subsequent HSCT (8 of whom received additional salvage therapy after treatment with BESPONSA before proceeding to HSCT), VOD/SOS was reported in 18 (23%) patients. Five of the 18 VOD/SOS events that occurred post-HSCT were fatal (see section 5.1).

VOD/SOS was reported up to 56 days after the final dose of inotuzumab ozogamicin without an intervening HSCT. The median time from HSCT to onset of VOD/SOS was 15 days (range: 3-57 days). Of the 5 patients who experienced VOD/SOS during treatment with inotuzumab ozogamicin but without an intervening HSCT, 2 patients had also received an HSCT before BESPONSA treatment.

Among patients who proceeded to HSCT after BESPONSA treatment, VOD/SOS was reported in 5/11 (46%) patients who received an HSCT both prior to and after BESPONSA treatment and 13/68 (19%) patients who only received an HSCT after BESPONSA treatment.

Regarding other risk factors, VOD/ SOS was reported in 6/11 (55%) patients who received a HSCT conditioning regimen containing 2 alkylating agents and 9/53 (17%) patients who received a HSCT conditioning regimen containing 1 alkylating agent, 7/17 (41%) patients who were ≥ 55 years old and 11/62 (18%) patients who were < 55 years old, and 7/12 (58%) patients with a serum bilirubin ≥ ULN prior to HSCT and in 11/67 (16%) patients with a serum bilirubin < ULN prior to HSCT.

In the pivotal study (N=164), hyperbilirubinaemia and increased transaminases were reported in 35 (21%) and 43 (26%) patients, respectively. Grade ≥ 3 hyperbilirubinaemia and increased transaminases were reported in 9 (6%) and 11 (7%) patients, respectively. The median time to onset of hyperbilirubinaemia and increased transaminases was 73 days and 29 days, respectively.

For clinical management of hepatotoxicity, including VOD/SOS, see section 4.4.

Myelosuppression/cytopenias

In the pivotal study (N=164), thrombocytopenia and neutropenia were reported in 83 (51%) and 81 (49%) patients, respectively. Grade 3 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 23 (14%) and 33 (20%) patients, respectively. Grade 4 thrombocytopenia and neutropenia were reported in 46 (28%) and 45 (27%) patients, respectively. Febrile neutropenia, which may be life-threatening, was reported in 43 (26%) patients.

For clinical management of myelosuppression/cytopenias, see section 4.4.

Infections

In the pivotal study (N=164), infections, including serious infections, some of which were life-threatening or fatal, were reported in 79 (48%) patients. The frequencies of specific infections were: sepsis and bacteraemia (17%), lower respiratory tract infection (12%), upper respiratory tract infection (12%), fungal infection (9%), viral infection (7%), gastrointestinal infection (4%), skin infection (4%), and bacterial infection (1%). Fatal infections, including pneumonia, neutropenic sepsis, sepsis, septic shock, and pseudomonal sepsis, were reported in 8 (5%) patients.

For clinical management of infections, see section 4.4.

Bleeding/haemorrhage

In the pivotal clinical study (N=164), bleeding/haemorrhagic events, mostly mild in severity, were reported in 54/ (33%) patients. The frequencies of specific bleeding/haemorrhagic events were: epistaxis (15%), upper gastrointestinal haemorrhage (6%), lower gastrointestinal haemorrhage (4%), and central nervous system (CNS) haemorrhage (1%). Grade 3/4 bleeding/haemorrhagic events were reported in 8/164 (5%) patients. One Grade 5 bleeding/haemorrhagic event (intra-abdominal haemorrhage) was reported.

For clinical management of bleeding/haemorrhagic events, see section 4.4.

Infusion related reactions

In the pivotal study (N=164), infusion related reactions were reported in 17 (10%) patients. All events were Grade ≤ 2 in severity. Infusion related reactions generally occurred in Cycle 1 and shortly after the end of the inotuzumab ozogamicin infusion and resolved spontaneously or with medical management.

For clinical management of infusion related reactions, see section 4.4.

Tumour lysis syndrome (TLS)

In the pivotal study (N=164), TLS, which may be life-threatening or fatal, was reported in 4/164 (2%) patients. Grade 3/4 TLS was reported in 3 (2%) patients. TLS occurred shortly after the end of the inotuzumab ozogamicin infusion and resolved with medical management.

For clinical management of TLS, see section 4.4.

QT interval prolongation

In the pivotal study (N=164), maximum increases in QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula (QTcF) ≥ 30 msec and ≥ 60 msec from baseline were measured in 30/162 (19%) and 4/162 (3%) patient, respectively. An increase in QTcF interval of > 450 msec was observed in 26/162 (16%) patients. No patients had an increase in QTcF interval > 500 msec. Grade 2 QT interval prolongation was reported in 2/164 (1%) patients. No Grade ≥ 3 QT interval prolongation or events of Torsades de Pointes were reported.

For periodic monitoring of ECG and electrolyte levels, see section 4.4.

Increased amylase and lipase

In the pivotal study (N=164), increases in amylase and lipase were reported in 8 (5%) and 15 (9%) patients, respectively. Increases in Grade ≥ 3 amylase and lipase were reported in 3 (2%) and 7 (4%) patients, respectively.

For periodic monitoring of increased amylase and lipase, see section 4.4.

Immunogenicity

In clinical studies of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory ALL, 7/236 (3%) patients tested positive for anti-inotuzumab ozogamicin antibodies (ADA). No patients tested positive for neutralising ADA. In patients who tested positive for ADA, no effect on clearance of BESPONSA was detected based on population-pharmacokinetic analysis. The number of patients with positive ADA was too small to assess the impact of ADA on efficacy and safety.

In clinical study ITCC-059 of inotuzumab ozogamicin in paediatric patients with relapsed or refractory ALL (N=51), the incidence of ADA against inotuzumab ozogamicin was 0%.

Paediatric population

BESPONSA has been evaluated in 53 paediatric patients ≥ 1 and < 18 years of age with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor ALL in Study ITCC-059 (see section 5.1).

The most common adverse reactions (> 30%) in the paediatric study ITCC-059 were thrombocytopenia (60%), pyrexia (52%), anaemia (48%), vomiting (48%) neutropenia (44%), infection (44%), haemorrhage (40%), febrile neutropenia (32%), nausea (32%), abdominal pain (32%) in the Phase 1 Cohort and pyrexia (46%), thrombocytopenia (43%), anaemia (43%), vomiting (43%), neutropenia (36%), leukopenia (36%), nausea (32%), infection (32%), transaminase increased (32%), and haemorrhage (32%) in the Phase 2 Cohort.

In the Phase 1 Cohort, 2/25 (8.0%) patients had VOD (neither received transplant) and 6/28 (21.4%) patients in the Phase 2 Cohort had VOD, with a post-HSCT VOD rate of 5/18 (27.8% [95% CI: 9.69-53.48]). In the Phase 1 Cohort, 8/25 patients (32%) and 18/28 (64%) in the Phase 2 Cohort had a follow-up HSCT. The post-HSCT non-relapse mortality rate was 2/8 (25%) and 5/18 (28%) in the Phase 1 Cohort and the Phase 2 Cohort, respectively.

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

In clinical studies in patients with relapsed or refractory ALL, the maximum single and multiple doses of inotuzumab ozogamicin were 0.8 mg/m^2 and 1.8 mg/m^2, respectively, per cycle, given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) (see section 4.2). Overdoses may result in adverse reactions that are consistent with the reactions observed at the recommended therapeutic dose (see section 4.8).

In the event of an overdose, the infusion should be temporarily interrupted, and patients should be monitored for liver and haematological toxicities (see section 4.2). Re-initiation of BESPONSA at the correct therapeutic dose should be considered when all toxicities have resolved.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, other Antineoplastic agent, monoclonal antibodies, ATC code: L01FB01.

Mechanism of action

Inotuzumab ozogamicin is an ADC composed of a CD22-directed monoclonal antibody that is covalently linked to N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide. Inotuzumab is a humanised immunoglobulin class G subtype 4 (IgG4) antibody that specifically recognises human CD22. The small molecule, N-acetyl-gamma-calicheamicin, is a cytotoxic product.

N-acetyl-gamma-calicheamicin is covalently attached to the antibody via an acid-cleavable linker. Nonclinical data suggest that the anticancer activity of BESPONSA is due to the binding of the ADC to CD22-expressing tumour cells, followed by internalisation of the ADC-CD22 complex, and the intracellular release of N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide via hydrolytic cleavage of the linker. Activation of N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide induces double-stranded DNA breaks, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptotic cell death.

Clinical efficacy and safety

Patients with relapsed or refractory ALL who have received 1 or 2 prior treatment regimens for ALL - Study 1

The safety and efficacy of BESPONSA in patients with relapsed or refractory CD22-positive ALL were evaluated in an open-label, international, multicentre, Phase 3 study (Study 1) in which patients were randomised to receive BESPONSA (N=164 [164 received treatment) or Investigator's choice of chemotherapy (N=162 [143 received treatment]), specifically fludarabine plus cytarabine plus granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) (N=102 [93 received treatment]), mitoxantrone/cytarabine (MXN/Ara-C) (N=38 [33 received treatment]), or high dose cytarabine (HIDAC) (N=22 [17 received treatment]).

Eligible patients were ≥ 18 years of age with Philadelphia chromosome negative (Ph^-) or Ph^+ relapsed or refractory B-cell CD22-positive precursor ALL.

CD22 expression was assessed using flow cytometry based on bone marrow aspirate. In patients with an inadequate bone marrow aspirate sample, a peripheral blood sample was tested. Alternatively, CD22 expression was assessed using immunohistochemistry in patients with an inadequate bone marrow aspirate and insufficient circulating blasts.

In the clinical study, the sensitivity of some local tests was lower than the central laboratory test. Therefore, only validated tests with demonstrated high sensitivity should be used.

All patients were required to have ≥ 5% bone marrow blasts and to have received 1 or 2 prior induction chemotherapy regimens for ALL. Patients with Ph^+ B-cell precursor ALL were required to have failed treatment with at least 1 second or third generation TKI and standard chemotherapy. Table 1 (see section 4.2) shows the dosing regimen used to treat patients.

The co-primary endpoints were CR/CRi, assessed by a blinded independent endpoint adjudication committee (EAC), and overall survival (OS). The secondary endpoints included MRD negativity, duration of remission (DoR), HSCT rate, and progression-free survival (PFS).
The primary analysis of CR/CRi and MRD negativity was conducted in the initial 218 randomised patients and the analysis of OS, PFS, DoR, and HSCT rate was conducted in all 326 randomised patients.

Among all 326 randomised patients (ITT population), 215 (66%) patients had received 1 prior treatment regimen and 108 (33%) patients had received 2 prior treatment regimens for ALL. The median age was 47 years (range: 18-79 years), 206 (63%) patients had a duration of first remission < 12 months, and 55 (17%) patients had undergone an HSCT prior to receiving BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy. The 2 treatment groups were generally balanced with respect to the baseline demographics and disease characteristics. A total of 276 (85%) patients had Ph^- ALL. Of the 49 (15%) patients with Ph^+ ALL, 4 patients did not receive a prior TKI, 28 patients received 1 prior TKI, and 17 patients received 2 prior TKIs. Dasatinib was the most commonly received TKI (42 patients) followed by imatinib (24 patients).

Baseline characteristics were similar in the initial 218 patients randomised.

Of the 326 patients (ITT population), 253 patients had samples that were evaluable for CD22 testing by both local and central laboratory. By central and local laboratory tests, 231/253 (91.3%) patients and 130/253 (51.4%) patients, respectively, had ≥ 70% CD22-positive leukaemic blasts at baseline.

Table 6 shows the efficacy results from this study.

Table 6. Study 1: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 1 or 2 prior treatment regimens for ALL

	BESPONSA (N=109)	**HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)**
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	88 (80.7%) [72.1%-87.7%]	32 (29.4%) [21.0%-38.8%]
	2-sided p-value < 0.0001	
CR[a]; n (%) [95% CI]	39 (35.8%) [26.8%-45.5%]	19 (17.4%) [10.8%-25.9%]
	2-sided p-value = 0.0022	
CRi[b]; n (%) [95% CI]	49 (45.0%) [35.4%-54.8%]	13 (11.9%) [6.5%-19.5%]
	2-sided p-value < 0.0001	
MRD negativity[c] for patients achieving CR/CRi; rate[d] (%) [95% CI]	69/88 (78.4%) [68.4%-86.5%]	9/32 (28.1%) [13.7%-46.7%]
	2-sided p-value < 0.0001	
	BESPONSA (N=164)	**HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=162)**
Median OS; months [95% CI]	7.7 [6.0 to 9.2]	6.2 [4.7 to 8.3]
	Hazard ratio [95% CI] = 0.751 [0.588-0.959] 2-sided p-value = 0.0210	
Median PFS[e, f]; months [95% CI]	5.0 [3.9-5.8]	1.7 [1.4-2.1]
	Hazard ratio [95% CI] = 0.450 [0.348-0.581] 2-sided p-value < 0.0001	
Median DoR[g]; months [95% CI]	3.7 [2.8 to 4.6]	0.0 [-,-]
	Hazard ratio [95% CI] = 0.471 [0.366-0.606] 2-sided p-value < 0.0001	

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukaemia; ANC=absolute neutrophil counts; Ara-C=cytarabine; CI=confidence interval; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery; DoR=duration of remission; EAC=Endpoint Adjudication Committee; FLAG=fludarabine + cytarabine + granulocyte colony-stimulating factor; HIDAC=high dose cytarabine; HSCT=haematopoietic stem cell transplant; ITT=intent-to-treat; MRD=minimal residual disease; MXN=mitoxantrone; N/n=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

Table 6. Study 1: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 1 or 2 prior treatment regimens for ALL

[a] CR, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100×10^9/L and ANC ≥ 1×10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[b] CRi, per EAC, was defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, partial recovery of peripheral blood counts (platelets < 100×10^9/L and/or ANC < 1×10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[c] MRD negativity was defined by flow cytometry as leukaemic cells comprising < 1×10^{-4} (< 0.01%) of bone marrow nucleated cells.

[d] Rate was defined as number of patients who achieved MRD negativity divided by the total number of patients who achieved CR/CRi per EAC.

[e] PFS was defined as the time from date of randomisation to earliest date of the following events: death, progressive disease (including objective progression, relapse from CR/CRi, treatment discontinuation due to global deterioration of health status), and start of new induction therapy or post-therapy HSCT without achieving CR/CRi.

[f] In the standard definition of PFS, defined as the time from date of randomisation to earliest date of the following events: death, progressive disease (including objective progression and relapse from CR/CRi), the HR was 0.568 (2-sided p-value=0.0002) and median PFS was 5.6 months and 3.7 months in the BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively.

[g] Duration of remission was defined as the time since first response of CR[a] or CRi[b] per Investigator's assessment to the date of a PFS event or censoring date if no PFS event was documented. Analysis was based on the ITT population with patients without remission being given a duration of zero and considered an event.

Among the initial 218 randomised patients, 64/88 (73%) and 21/88 (24%) of responding patients per EAC achieved a CR/CRi in Cycles 1 and 2, respectively, in the BESPONSA arm. No additional patients achieved CR/CRi after Cycle 3 in the BESPONSA arm.

CR/CRi and MRD negativity findings in the initial 218 randomised patients were consistent with those seen in all 326 randomised patients.

Among all 326 randomised patients, the survival probability at 24 months was 22.8% in the BESPONSA arm and 10% in the Investigator's choice of chemotherapy arm.

A total of 79/164 (48.2%) patients in the BESPONSA arm and 36/162 (22.2%) patients in the Investigator's choice of chemotherapy arm had a follow-up HSCT. This included 70 and 18 patients in the BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively, who proceeded directly to HSCT. In those patients who proceeded directly to HSCT, there was a median gap of 4.8 weeks (range: 1-19 weeks) between the final dose of inotuzumab ozogamicin and HSCT. The OS improvement for BESPONSA versus Investigator's choice of chemotherapy arm was seen in patients who underwent HSCT. Although there was a higher frequency of early deaths post-HSCT (at Day 100) in the BESPONSA arm, there was evidence of a late survival benefit for BESPONSA. In patients who underwent a follow-up HSCT, the median OS was 11.9 months (95% CI: 9.2, 20.6) for BESPONSA versus 19.8 months (95% CI: 14.6, 26.7) for Investigator's choice of chemotherapy. At month 24, the survival probability was 38.0% (95% CI: 27.4, 48.5) versus 35.5% (95% CI: 20.1, 51.3) for BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively. Furthermore, at month 24, the survival probability was 38.0% (95% CI: 27.4, 48.5) for patients who underwent a follow-up HSCT compared to 8.0% (95% CI: 3.3, 15.3) for patients who did not undergo a follow-up HSCT in the BESPONSA arm.

BESPONSA improved OS versus Investigator's choice of chemotherapy for all stratification factors including duration of first remission ≥12 months, Salvage 1 status, and age at randomisation < 55 years. There was also a trend for better OS with BESPONSA for patients with other prognostic factors (Ph^-, no prior HSCT, ≥ 90% leukaemic blasts CD22-positive at baseline, no baseline peripheral blasts, and baseline haemoglobin ≥ 10 g/dL, based on exploratory analyses). Patients with mixed-lineage leukaemia (MLL) gene rearrangements, including t (4;11), that generally have lower

CD22 expression prior to treatment, had a worse OS outcome following treatment with BESPONSA or Investigator's choice of chemotherapy.

For patient-reported outcomes, most functioning and symptom scores were in favour of BESPONSA compared to Investigator's choice of chemotherapy. Patient-reported outcomes measured using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30), were significantly better for BESPONSA by estimated mean postbaseline scores (BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively) for role functioning (64.7 versus 53.4, improvement grade small), physical functioning (75.0 versus 68.1, improvement grade small), social functioning (68.1 versus 59.8, improvement grade medium), and appetite loss (17.6 versus 26.3, improvement grade small) compared to Investigator's choice of chemotherapy. There was a trend in favour of BESPONSA, improvement grade small, for estimated mean postbaseline scores (BESPONSA and Investigator's choice, respectively) in global health status/Quality of Life (QoL) (62.1 versus 57.8), cognitive functioning (85.3 versus 82.5), dyspnoea (14.7 versus 19.4), diarrhoea (5.9 versus 8.9), fatigue (35.0 versus 39.4). There was a trend in favour of BESPONSA for estimated mean postbaseline scores from the EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) questionnaire, (BESPONSA and Investigator's choice of chemotherapy, respectively) for the EQ-5D index (0.80 versus 0.76, minimally important difference for cancer = 0.06).

Patients with relapsed or refractory ALL who have received 2 or more prior treatment regimens for ALL - Study 2

The safety and efficacy of BESPONSA were evaluated in a single-arm, open-label, multicentre Phase 1/2 study (Study 2). Eligible patients were ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL.

Of 93 screened patients, 72 patients were assigned to study drug and treated with BESPONSA. The median age was 45 years (range: 20-79 years); 76.4% were Salvage status ≥ 2; 31.9% had received a prior HSCT and 22.2% were Ph^+. The most common reasons for treatment discontinuation were: disease progression/relapse (30 [41.7%)], resistant disease (4 [5.6%]); HSCT (18 [25.0%]), and adverse events (13 [18.1%]).

In the Phase 1 portion of the study, 37 patients received BESPONSA at a total dose of 1.2 mg/m^2 (N=3), 1.6 mg/m^2 (N=12), or 1.8 mg/m^2 (N=22). The recommended BESPONSA dose was determined to be 1.8 mg/m^2/cycle administered at a dose of 0.8 mg/m^2 on Day 1 and 0.5 mg/m^2 on Days 8 and 15 of a 28-day cycle with a dose reduction upon achieving CR/CRi.

In the Phase 2 portion of the study, patients had to have received at least 2 prior treatment regimens for ALL and patients with Ph^+ B-cell ALL had to have failed treatment with at least 1 TKI. Of the 9 patients with Ph^+ B-cell ALL, 1 patient had received 1 previous TKI and 1 patient had received no prior TKIs.

Table 7 shows the efficacy results from this study.

Table 7. Study 2: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 2 or more prior treatment regimens for ALL

	BESPONSA (N=35)
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	24 (68.6%) [50.7%-83.2%]
CR[a]; n (%) [95% CI]	10 (28.6%) [14.6%-46.3%]
CRi[b]; n (%) [95% CI]	14 (40.0%) [23.9%-57.9%]
Median DoR[f]; months [95% CI]	2.2

Table 7. Study 2: Efficacy results in patients ≥ 18 years of age with relapsed or refractory B-cell precursor ALL who received 2 or more prior treatment regimens for ALL

	BESPONSA (N=35)
	[1.0 to 3.8]
MRD negativity[c] for patients achieving CR/CRi; rate[d] (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53.3%-90.2%]
Median PFS[e]; months [95% CI]	3.7 [2.6 to 4.7]
Median OS; months [95% CI]	6.4 [4.5 to 7.9]

Abbreviations: ALL=acute lymphoblastic leukaemia; ANC=absolute neutrophil counts; CI=confidence interval; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery; DoR=duration of remission; HSCT=haematopoietic stem cell transplant; MRD=minimal residual disease; N/n=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

[a, b, c, d, e, f] For definition, see Table 6 (with the exception that CR/CRi was not per EAC for Study 2)

In the Phase 2 portion of the study, 8/35 (22.9%) patients had a follow-up HSCT.

Paediatric population

Study ITCC-059 has been performed in compliance with the agreed Paediatric Investigation Plan (see section 4.2 for information on paediatric use).

Study ITCC-059 was a Phase 1/2 multicentre, single-arm, open-label study conducted in 53 paediatric patients ≥ 1 and < 18 years of age with relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor ALL to identify a recommended Phase 2 Dose (Phase 1) and to further evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the selected BESPONSA dose as a monotherapy agent (Phase 2). The study also evaluated the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BESPONSA as monotherapy (see section 5.2).

In the Phase 1 Cohort (N=25), two dose levels were examined (initial dose of 1.4 mg/m^2 per cycle and an initial dose of 1.8 mg/m^2 per cycle). In the Phase 2 Cohort (N=28), patients were treated at the initial dose of 1.8 mg/m^2 per cycle (0.8mg/m^2 on Day 1, 0.5mg/m^2 on Days 8 and 15) followed by a dose reduction to 1.5mg/m^2 per cycle for patients in remission. In both Cohorts, patients received a median of 2 cycles of therapy (range: 1 to 4 cycles). In the Phase 1 Cohort, the median age was 11 years (range: 1-16 years), and 52% of patients had second or greater relapsed B-cell precursor ALL. In the Phase 2 Cohort, the median age was 7.5 years (range: 1-17 years), and 57% of patients had second or greater relapsed B-cell precursor ALL.

Efficacy was evaluated on the basis of Objective Response Rate (ORR), defined as the rate of patients with CR+CRp+CRi. In the Phase 1 Cohort, 20/25 (80%) patients had CR, the ORR was 80% (95% CI: 59.3-93.2), and the median Duration of Response (DoR) was 8.0 months (95% CI: 3.9-13.9). In the Phase 2 Cohort, 18/28 (64%) patients had CR, the ORR was 79% (95% CI: 59.0-91.7), and the DoR was 7.6 months (95% CI: 3.3-NE). In the Phase 1 Cohort, 8/25 patients (32%) and 18/28 (64%) in the Phase 2 Cohort had a follow-up HSCT.

5.2 Pharmacokinetic properties

In patients with relapsed or refractory ALL treated with inotuzumab ozogamicin at the recommended starting dose of 1.8 mg/m^2/cycle (see section 4.2), steady-state exposure was achieved by Cycle 4. The mean (SD) maximum serum concentration (C_{max}) of inotuzumab ozogamicin was 308 ng/mL (362). The mean (SD) simulated total area under the concentration-time curve (AUC) per cycle at steady state was 100 mcg⋅h/mL (32.9).

Distribution

In vitro, the binding of the N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide to human plasma proteins is approximately 97%. *In vitro*, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide is a substrate of P-glycoprotein (P-gp). In humans, the total volume of distribution of inotuzumab ozogamicin was approximately 12 L.

Biotransformation

In vitro, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide was primarily metabolised via nonenzymatic reduction. In humans, serum N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide levels were typically below the limit of quantitation (50 pg/mL), but sporadic measurable levels of unconjugated calicheamicin up to 276 pg/mL occurred in some patients.

Elimination

Inotuzumab ozogamicin pharmacokinetics were well characterised by a 2-compartment model with linear and time-dependent clearance components. In 234 patients with relapsed or refractory ALL, the clearance of inotuzumab ozogamicin at steady state was 0.0333 L/h, and the terminal elimination half-life ($t_{½}$) at the end of Cycle 4 was approximately 12.3 days. Following administration of multiple doses, a 5.3 times accumulation of inotuzumab ozogamicin was observed between Cycles 1 and 4.

Based on a population pharmacokinetic analysis in 765 patients, body surface area was found to significantly affect inotuzumab ozogamicin disposition. The dose of inotuzumab ozogamicin is administered based on body surface area (see section 4.2).

Pharmacokinetics in specific groups of subjects or patients

Age, race and gender

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, race and gender did not significantly affect inotuzumab ozogamicin disposition.

Hepatic impairment

No formal pharmacokinetic studies of inotuzumab ozogamicin have been conducted in patients with hepatic impairment.

Based on a population pharmacokinetic analysis in 765 patients, the clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with hepatic impairment defined by National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) category B1 (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN; N=133) or B2 (total bilirubin > 1.0-1.5 × ULN and AST any level; N=17) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin/AST ≤ ULN; N=611) (see section 4.2). In 3 patients with hepatic impairment defined by NCI ODWG category C (total bilirubin > 1.5-3 × ULN and AST any level) and 1 patient with hepatic impairment defined by NCI ODWG category D (total bilirubin > 3 × ULN and AST any level), inotuzumab ozogamicin clearance did not appear to be reduced.

Renal impairment

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

Based on population pharmacokinetic analysis in 765 patients, the clearance of inotuzumab ozogamicin in patients with mild renal impairment (CL_{cr} 60-89 mL/min; N=237), moderate renal impairment (CL_{cr} 30-59 mL/min; N=122), or severe renal impairment (CL_{cr} 15-29 mL/min; N=4) was

similar to patients with normal renal function (CL_{cr} ≥ 90 mL/min; N=402) (see section 4.2). Inotuzumab ozogamicin has not been studied in patients with end-stage renal disease (see section 4.2).

Paediatric population

At the adult recommended dose, the median exposure in paediatric patients with ALL (aged ≥1 and < 18 years) was 25% higher than those in adults. The clinical relevance of the increased exposure is unknown.

Cardiac electrophysiology

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation suggested a correlation between increasing inotuzumab ozogamicin serum concentrations and prolongation of QTc intervals in ALL and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients. The median (upper bound of the 95% CI) for the change in QTcF at a supratherapeutic C_{max} concentration was 3.87 msec (7.54 msec).

In a randomised clinical study in patients with relapsed or refractory ALL (Study 1), maximum increases in QTcF interval of ≥ 30 msec and ≥ 60 msec from baseline were measured in 30/162 (19%) and 4/162 (3%) patients in the inotuzumab ozogamicin arm, respectively, versus18/124 (15%) and 3/124 (2%) in the Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively. Increases in QTcF interval of > 450 msec and > 500 msec were observed in 26/162 (16%) and none of the patients in the inotuzumab ozogamicin arm versus 12/124 (10%) and 1/124 (1%) patients in the Investigator's choice of chemotherapy arm, respectively (see section 4.8).

5.3 Preclinical safety data

Repeated dose toxicity

In animals, the primary target organs included the liver, bone marrow and lymphoid organs with associated haematological changes, kidney, and nervous system. Other observed changes included male and female reproductive organ effects (see below) and preneoplastic and neoplastic liver lesions (see below). Most effects were reversible to partially reversible except for effects in the liver and nervous system. The relevance of the irreversible animal findings to humans is uncertain.

Genotoxicity

Inotuzumab ozogamicin was clastogenic *in vivo* in the bone marrow of male mice. This is consistent with the known induction of DNA breaks by calicheamicin. N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide (the cytotoxic agent released from inotuzumab ozogamicin) was mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay.

Carcinogenic potential

Formal carcinogenicity studies have not been conducted with inotuzumab ozogamicin. In toxicity studies, rats developed oval cell hyperplasia, altered hepatocellular foci, and hepatocellular adenomas in the liver at approximately 0.3 times the human clinical exposure based on AUC. In 1 monkey, a focus of hepatocellular alteration was detected at approximately 3.1 times the human clinical exposure based on AUC at the end of the 26-week dosing period. The relevance of these animal findings to humans is uncertain.

Reproductive toxicity

Administration of inotuzumab ozogamicin to female rats at the maternally toxic dose (approximately 2.3 times the human clinical exposure based on AUC) prior to mating and during the first week of gestation resulted in embryo-foetal toxicity, including increased resorptions and decreased viable embryos. The maternally toxic dose (approximately 2.3 times the human clinical exposure based on

AUC) also resulted in foetal growth retardation, including decreased foetal weights and delayed skeletal ossification. Slight foetal growth retardation in rats also occurred at approximately 0.4 times the human clinical exposure based on AUC (see section 4.6).

Inotuzumab ozogamicin is considered to have the potential to impair reproductive function and fertility in men and women based on non-clinical findings (see section 4.6). In repeat dose toxicity studies in rats and monkeys, female reproductive findings included atrophy of ovaries, uterus, vagina, and mammary gland. The no observed adverse effect level (NOAEL) for the effects on female reproductive organs in rats and monkeys was approximately 2.2 and 3.1 times the human clinical exposure based on AUC, respectively. In repeat dose toxicity studies in rats, male reproductive findings included testicular degeneration, associated with hypospermia, and prostatic and seminal vesicle atrophy. The NOAEL was not identified for the effects on male reproductive organs, which were observed at approximately 0.3 times the human clinical exposure based on AUC.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

5 years.

Reconstituted solution

BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored for up to 4 hours in a refrigerator (2 °C-8 °C). Protect from light and do not freeze.

Diluted solution

The diluted solution must be used immediately or stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I amber glass vial with chlorobutyl rubber stopper and crimp seal with flip off cap containing 1 mg of powder.

Each carton contains 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for reconstitution, dilution, and administration

Use appropriate aseptic technique for the reconstitution and dilution procedures. Inotuzumab ozogamicin (which has a density of 1.02 g/mL at 20°C) is light sensitive and should be protected from ultraviolet light during reconstitution, dilution, and administration.

The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.

Reconstitution

- Calculate the dose (mg) and number of vials of BESPONSA required.
- Reconstitute each 1 mg vial with 4 mL of water for injection, to obtain a single-use solution of 0.25 mg/mL of BESPONSA.
- Gently swirl the vial to aid dissolution. Do not shake.
- Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The reconstituted solution must be clear to slightly cloudy, colourless, and essentially free of visible foreign matter. If particles or discolouration are observed, do not use.
- BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light and do not freeze.

Dilution

- Calculate the required volume of the reconstituted solution needed to obtain the appropriate dose according to patient body surface area. Withdraw this amount from the vial(s) using a syringe. Protect from light. Discard any unused reconstituted solution left in the vial.
- Add the reconstituted solution to an infusion container with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, to a total nominal volume of 50 mL. The final concentration should be between 0.01 and 0.1 mg/mL. Protect from light. An infusion container made of polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or ethylene vinyl acetate (EVA) is recommended.
- Gently invert the infusion container to mix the diluted solution. Do not shake.
- The diluted solution must be used immediately, stored at room temperature (20 °C-25 °C), or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

Administration

- If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), it must be allowed to equilibrate at room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration.
- Filtration of the diluted solution is not required. However, if the diluted solution is filtered, polyethersulphone (PES)-, polyvinylidene fluoride (PVDF)-, or hydrophilic polysulphone (HPS)-based filters are recommended. Do not use filters made of nylon or mixed cellulose ester (MCE).

- Protect the intravenous bag from light using an ultraviolet light-blocking cover (i.e., amber, dark brown, or green bags or aluminium foil) during infusion. The infusion line does not need to be protected from light.
- Infuse the diluted solution for 1 hour at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light. Infusion lines made of PVC (DEHP or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or polybutadiene are recommended.

Do not mix BESPONSA or administer as an infusion with other medicinal products.

Table 8 shows the storage times and conditions for reconstitution, dilution, and administration of BESPONSA.

Table 8. Storage times and conditions for reconstituted and diluted BESPONSA solution

← Maximum time from reconstitution through the end of administration ≤ 8 hours[a] →		
Reconstituted solution	**Diluted solution**	
	After start of dilution	**Administration**
Use reconstituted solution immediately or after being stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light. Do not freeze.	Use diluted solution immediately or after being stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light. Do not freeze.	If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), bring it to room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration. Administer diluted solution as a 1-hour infusion at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light.

[a] With ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.

Disposal

BESPONSA is for single use only.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1200/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 June 2017
Date of latest renewal: 16 February 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
United States (USA)

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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.

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

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

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

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF MEDICINAL PRODUCT

BESPONSA 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
inotuzumab ozogamicin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 1 mg of inotuzumab ozogamicin.
After reconstitution each vial contains 0.25 mg/mL of inotuzumab ozogamicin.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sucrose
Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial
1 mg

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1200/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

BESPONSA 1 mg powder for concentrate
inotuzumab ozogamicin
Intravenous use after reconstitution and dilution.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Single use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

BESPONSA 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
inotuzumab ozogamicin

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

1. What BESPONSA is and what it is used for

The active substance in BESPONSA is inotuzumab ozogamicin. This belongs to a group of medicines that target cancer cells. These medicines are called antineoplastic agents.

BESPONSA is used to treat adults with acute lymphoblastic leukaemia. Acute lymphoblastic leukaemia is a cancer of blood where you have too many white blood cells. BESPONSA is intended for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia for adult patients who have previously tried other treatments and for whom those treatments have failed.

BESPONSA acts by attaching to cells with a protein called CD22. Lymphoblastic leukaemia cells have this protein. Once attached to the lymphoblastic leukaemia cells, the medicine delivers a substance into the cells that interferes with the cells' DNA and eventually kills them.

2. What you need to know before you are given BESPONSA

Do not use BESPONSA if you

- are allergic to inotuzumab ozogamicin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- have previously had severe venoocclusive disease (a condition in which the blood vessels in the liver become damaged and blocked by blood clots) which was confirmed or have ongoing venoocclusive disease.
- have serious ongoing liver disease, e.g., cirrhosis (a condition in which the liver does not function properly due to long-term damage), nodular regenerative hyperplasia (a condition with signs and symptoms of portal hypertension that can be caused by chronic use of medicines), active hepatitis (a disease characterised by inflammation of the liver).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given BESPONSA if you:

- have a history of liver problems or liver diseases or if you have signs and symptoms of a serious condition called hepatic venoocclusive disease, a condition in which the blood vessels in the liver become damaged and blocked by blood clots. Venoocclusive disease may be fatal and is associated with rapid weight gain, pain in the upper right side of your abdomen (belly), increase in the size of the liver, build-up of fluid causing abdominal swelling, and blood tests showing increases in bilirubin and/or liver enzymes (that may result in yellowing of the skin or eyes). This condition may occur during treatment with BESPONSA or after subsequent treatment with a stem cell transplant. A stem cell transplant is a procedure to transplant another person's stem cells (cells which develop into new blood cells) into your bloodstream. This procedure may take place if your disease responds completely to treatment.
- have signs or symptoms of a low number of blood cells known as neutrophils (sometimes accompanied with fever), red blood cells, white blood cells, lymphocytes, or a low number of blood components known as platelets; these signs and symptoms include developing an infection or fever or bruising easily or getting frequent nose bleeds.
- have signs and symptoms of an infusion related reaction, such as fever and chills or breathing problems during or shortly after the BESPONSA infusion.
- have signs and symptoms of tumour lysis syndrome, which may be associated with symptoms in the stomach and intestines (for example, nausea, vomiting, diarrhoea), heart (for example, changes in the rhythm), kidney (for example, decreased urine, blood in urine), and nerves and muscles (for example, muscular spasms, weakness, cramps), during or shortly after the BESPONSA infusion.
- have a history of, or tendency to have, QT interval prolongation (a change in electrical activity of the heart that can cause serious irregular heart rhythms), are taking medicines that are known to prolong QT interval, and/or have abnormal electrolyte (e.g., calcium, magnesium, potassium) levels.
- have elevations in amylase or lipase enzymes that may be a sign of problems with your pancreas or liver and gallbladder or bile ducts.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you became pregnant during the period of treatment with BESPONSA and for up to 8 months after finishing treatment.

Your doctor will take regular blood tests to monitor your blood counts during treatment with BESPONSA. See also section 4.

During treatment, especially in the first few days after starting treatment, your white blood cell count may be severely lowered (neutropenia), which may be accompanied by fever (febrile neutropenia).

During treatment, especially in the first few days after starting treatment, you may have raised liver enzymes. Your doctor will take regular blood tests to monitor your liver enzymes during treatment with BESPONSA.

Treatment with BESPONSA may prolong QT interval (a change in electrical activity of the heart that can cause serious irregular heart rhythms). Your doctor will take an electrocardiogram (ECG) and blood tests to measure electrolytes (e.g., calcium, magnesium, potassium) before the first dose of BESPONSA and repeat these tests during treatment. See also section 4.

Your doctor will also monitor for signs and symptoms of tumour lysis syndrome after you receive BESPONSA. See also section 4.

Children and adolescents

BESPONSA should not to be used in children and adolescents under 18 years of age because limited data are available in this population.

Other medicines and BESPONSA

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or 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.

Contraception

You must avoid becoming pregnant or fathering a child. Women must use effective contraception during treatment and for at least 8 months after the final dose of treatment. Men must use effective contraception during treatment and for at least 5 months after the final dose of treatment.

Pregnancy

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

Contact your doctor immediately if you or your partner becomes pregnant during the period of treatment with this medicine.

Fertility

Men and women should seek advice regarding fertility preservation before treatment.

Breast-feeding

If you need treatment with BESPONSA, you must stop breast-feeding during treatment and for at least 2 months after treatment. Talk to your doctor.

Driving and using machines

If you feel unusually tired (this is a very common side effect of BESPONSA), you should not drive or use machines.

BESPONSA contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1 mg inotuzumab ozogamicin, that is to say essentially ‘sodium-free.’

3. How BESPONSA is given

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

How BESPONSA is given

- Your doctor will decide on the correct dose.
- A doctor or nurse will give you BESPONSA through a drip in your vein (intravenous infusion) which will run for 1 hour.
- Each dose is given weekly and each treatment cycle is 3 doses.

- If the medicine works well and you are going to receive a stem cell transplant (see section 2), you may receive 2 cycles or a maximum of 3 cycles of treatment.
- If the medicine works well, but you are not going to receive a stem cell transplant (see section 2), you may receive up to a maximum of 6 cycles of treatment.
- If you do not respond to the medicine within 3 cycles, your treatment will be stopped.
- Your doctor may change your dose, interrupt, or completely stop treatment with BESPONSA if you have certain side effects.
- Your doctor may lower your dose based on your response to treatment.
- Your doctor will do blood tests during the treatment to check for side effects and for response to treatment.

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

Medicines given before treatment with BESPONSA

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

Before your treatment with BESPONSA, you may be given medicines and be hydrated to prevent tumour lysis syndrome from occurring. Tumour lysis syndrome is associated with a variety of symptoms in the stomach and intestines (for example, nausea, vomiting, diarrhoea), heart (for example, changes in the rhythm), kidney (for example, decreased urine, blood in urine), and nerves and muscles (for example, muscular spasms, weakness, cramps).

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 have signs and symptoms of any of the following serious side effects:

- infusion related reaction (see section 2); signs and symptoms include fever and chills or breathing problems during or shortly after the BESPONSA infusion.
- venoocclusive liver disease (see section 2); signs and symptoms include rapid weight gain, pain in the upper right side of your abdomen, increase in the size of the liver, accumulation of fluid causing abdominal swelling, and increases in bilirubin and/or liver enzymes (that may result in yellowing of the skin or eyes).
- low number of blood cells known as neutrophils, (sometimes accompanied with fever), red blood cells, white blood cells, lymphocytes, or low number of blood components known as platelets (see section 2); signs and symptoms include developing an infection or fever or bruising easily or getting nose bleeds on a regular basis.
- tumour lysis syndrome (see section 2); this may be associated with a variety of symptoms in the stomach and intestines (for example, nausea, vomiting, diarrhoea), heart (for example, changes in the rhythm), kidney (for example, decreased urine, blood in urine), and nerves and muscles (for example, muscular spasms, weakness, cramps).
- QT interval prolongation (see section 2); signs and symptoms include a change in electrical activity of the heart that can cause serious irregular heart rhythms. Tell your doctor if you have symptoms, such as dizziness, lightheadedness or fainting.

Other side effects may include:

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- Infections
- Reduced number of white blood cells which may result in general weakness and a tendency to develop infections
- Reduced number of lymphocytes (a type of white blood cells) which may result in a tendency to develop infections
- Reduced number of red blood cells which may result in fatigue and shortness of breath
- Decreased appetite
- Headache
- Bleeding
- Pain in the abdomen
- Vomiting
- Diarrhoea
- Nausea
- Mouth inflammation
- Constipation
- Raised bilirubin level which may result in a yellowish colour in the skin, eyes, and other tissues
- Fever
- Chills
- Fatigue
- High levels of liver enzymes (which can be indicators of liver injury) in the blood

Common: may affect up to 1 in 10 people

- Reduction in the number of various types of blood cells
- Excess of uric acid in the blood
- Excessive accumulation of fluid in the abdomen
- Swelling of the abdomen
- Changes in heart rhythm (may show on electrocardiogram)
- Abnormally high levels of amylase (an enzyme needed for digestion and conversion of starch into sugars) in the blood
- Abnormally high levels of lipase (an enzyme needed to process dietary fat) in the blood
- Hypersensitivity

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 via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store BESPONSA

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

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

Unopened vial

- Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).

- Store in the original carton in order to protect from light.
- Do not freeze.

Reconstituted solution

- Use immediately or store in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours.
- Protect from light.
- Do not freeze.

Diluted solution

- Use immediately or store at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.
- Protect from light.
- Do not freeze.

This medicine should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. If particles or discolouration are observed, do not use.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor 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 BESPONSA contains

- The active substance is inotuzumab ozogamicin. Each vial contains 1 mg inotuzumab ozogamicin. After reconstitution, 1 mL of solution contains 0.25 mg inotuzumab ozogamicin.
- The other ingredients are sucrose, polysorbate 80, sodium chloride, and tromethamine (see section 2).

What BESPONSA looks like and contents of the pack

BESPONSA is a powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate).

Each pack of BESPONSA contains:

- 1 glass vial containing a white to off-white lyophilised cake or powder.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Manufacturer

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Belgium

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

Belgique/België/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments. This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only. For full information on dosage and dose modifications please refer to the Summary of Product Characteristics.

Method of administration

BESPONSA is for intravenous use. The infusion must be administered over 1 hour.

Do not administer BESPONSA as an intravenous push or bolus.

BESPONSA must be reconstituted and diluted before administration.

BESPONSA should be administered in 3- to 4-week cycles.

For patients proceeding to a haematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment is 2 cycles. A third cycle may be considered for those patients who do not achieve a CR/CRi and MRD negativity after 2 cycles. For patients not proceeding to HSCT, a maximum of 6 cycles, may be administered. Any patients who do not achieve a CR/CRi within 3 cycles should discontinue treatment (see Summary of Product Characteristics section 4.2).

The table below shows the recommended dosing regimens.

For the first cycle, the recommended total dose for all patients is 1.8 mg/m^2 per cycle, administered as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2). Cycle 1 is 3 weeks in duration, but may be extended to 4 weeks if the patient achieves a CR or CRi, and/or to allow recovery from toxicity.

For subsequent cycles, the recommended total dose is 1.5 mg/m^2 per cycle administered as 3 divided doses on Days 1 (0.5 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who achieve a CR/CRi or 1.8 mg/m^2 per cycle given as 3 divided doses on Days 1 (0.8 mg/m^2), 8 (0.5 mg/m^2), and 15 (0.5 mg/m^2) for patients who do not achieve a CR/CRi. Subsequent cycles are 4 weeks in duration.

Dosing regimen for Cycle 1 and subsequent cycles depending on response to treatment

	Day 1	**Day 8[a]**	**Day 15[a]**
Dosing regimen for Cycle 1			
All patients:			

Dosing regimen for Cycle 1 and subsequent cycles depending on response to treatment

	Day 1	Day 8[a]	Day 15[a]
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	21 days[b]		
Dosing regimen for subsequent cycles depending on response to treatment			
Patients who have achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.5	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		
Patients who have not achieved a CR[c] or CRi[d]:			
Dose (mg/m^2)	0.8	0.5	0.5
Cycle length	28 days[e]		

Abbreviations: ANC=absolute neutrophil counts; CR=complete remission; CRi=complete remission with incomplete haematological recovery.

[a] +/- 2 days (maintain a minimum of 6 days between doses).

[b] For patients who achieve a CR/CRi, and/or to allow for recovery from toxicity, the cycle length may be extended up to 28 days (i.e. 7-day treatment-free interval starting on Day 21).

[c] CR is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets ≥ 100 × 10^9/L and ANC ≥ 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[d] CRi is defined as < 5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukaemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets < 100 × 10^9/L and/or ANC < 1 × 10^9/L) and resolution of any extramedullary disease.

[e] 7-day treatment-free interval starting on Day 21.

Instructions for reconstitution, dilution, and administration

Use appropriate aseptic technique for the reconstitution and dilution procedures. Inotuzumab ozogamicin (which has a density of 1.02 g/mL at 20 °C) is light sensitive and should be protected from ultraviolet light during reconstitution, dilution, and administration.

The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution.

Reconstitution:

- Calculate the dose (mg) and number of vials of BESPONSA required.
- Reconstitute each 1 mg vial with 4 mL of water for injection, to obtain a single-use solution of 0.25 mg/mL of BESPONSA.
- Gently swirl the vial to aid dissolution. Do not shake.
- Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The reconstituted solution must be clear to slightly cloudy, colourless, and essentially free of visible foreign matter. If particles or discolouration are observed, do not use.
- BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light and do not freeze.

Dilution:

- Calculate the required volume of the reconstituted solution needed to obtain the appropriate dose according to patient body surface area. Withdraw this amount from the vial(s) using a syringe. Protect from light. Discard any unused reconstituted solution left in the vial.
- Add the reconstituted solution to an infusion container with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, to a total nominal volume of 50 mL. The final concentration should be between 0.01 and 0.1 mg/mL. Protect from light. An infusion container made of polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or ethylene vinyl acetate (EVA) is recommended.

- Gently invert the infusion container to mix the diluted solution. Do not shake.
- The diluted solution must be used immediately, stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

Administration:

- If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), it must be allowed to equilibrate at room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration.
- Filtration of the diluted solution is not required. However, if the diluted solution is filtered, polyethersulphone (PES)-, polyvinylidene fluoride (PVDF)-, or hydrophilic polysulphone (HPS)-based filters are recommended. Do not use filters made of nylon or mixed cellulose ester (MCE).
- Protect the intravenous bag from light using an ultraviolet light-blocking cover (i.e., amber, dark brown, or green bags or aluminium foil) during infusion. The infusion line does not need to be protected from light.
- Infuse the diluted solution for 1 hour at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light. Infusion lines made of PVC (DEHP or non-DEHP-containing), polyolefin (polypropylene and/or polyethylene), or polybutadiene are recommended.

Do not mix BESPONSA or administer as an infusion with other medicinal products.

The storage times and conditions for reconstitution, dilution, and administration of BESPONSA are shown below.

Storage times and conditions for reconstituted and diluted BESPONSA solution

← **Maximum time from reconstitution through the end of administration ≤ 8 hours**[a] →		
Reconstituted solution	**Diluted solution**	
	After start of dilution	**Administration**
Use reconstituted solution immediately or after being stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light. Do not freeze.	Use diluted solution immediately or after being stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light. Do not freeze.	If the diluted solution is stored in a refrigerator (2 °C-8 °C), bring it to room temperature (20 °C-25 °C) for approximately 1 hour prior to administration. Administer diluted solution as a 1-hour infusion at a rate of 50 mL/h at room temperature (20 °C-25 °C). Protect from light.

[a] With ≤4 hours between reconstitution and dilution.

Storage conditions and shelf life

Unopened vials

5 years.

Reconstituted solution

BESPONSA contains no bacteriostatic preservatives. The reconstituted solution must be used immediately. If the reconstituted solution cannot be used immediately, it may be stored in a refrigerator (2 °C-8 °C) for up to 4 hours. Protect from light and do not freeze.

Diluted solution

The diluted solution must be used immediately or stored at room temperature (20 °C-25 °C) or in a refrigerator (2 °C-8 °C). The maximum time from reconstitution through the end of administration should be ≤ 8 hours, with ≤ 4 hours between reconstitution and dilution. Protect from light and do not freeze.

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は，再発または難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）成人患者に対する単剤の治療薬である。フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 成人患者は少なくとも 1 回，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の治療不成功歴を有する患者とする。

4.2. 用法・用量

本剤は，がん治療に十分な知識・経験を持つ医師の監督の下で，十分な蘇生装置が直ちに利用できる環境で投与すること。本剤を再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に投与する場合，投与開始前にバリデートされた感度の高いアッセイ法によりベースラインの CD22 が陽性（0%超）であることを確認すること。

循環血中にリンパ芽球が存在する患者には，初回投与前に，ヒドロキシウレア，ステロイドまたはビンクリスチンを併用し，末梢血芽球数を 10,000/mm^3 以下にしてから投与することが望ましい。

本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の投薬を行うことが望ましい（4.4 項参照）。

高腫瘍量の患者では，本剤投与前に，前投与薬により尿酸値を下げるとともに，十分に水分を補給しておくことが望ましい（4.4 項参照）。

本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，infusion related reaction（以降 infusion reaction）の発現の有無を観察すること（4.4 項参照）。

用量

本剤の 1 投与サイクルは 3～4 週間とする。

造血幹細胞移植（HSCT）を施行する患者に対する本剤の推奨投与期間は 2 サイクルである。2 サイクル投与後に，患者が完全寛解（CR）または血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）および微小残存病変（MRD）陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること（4.4 項参照）。HSCT を施行しない患者には，最大 6 サイクルまで本剤の投与を継続することが可能である。3 サイクル以内に CR/CRi を達成しなかった場合は投与を中止すること。

推奨用法・用量を Table 1 に示す。

初回サイクルの本剤の推奨総投与量は 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。初回サイクルは 3 週間とするが，患者が CR/CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は 4 週間に延長してもよい。

2 サイクル目以降の本剤の推奨総投与量は，CR/CRi を達成した患者には 1.5 mg/m^2 であり，第 1 日（0.5 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。また，CR/CRi を達成していない患者には 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与する。2 サイクル目以降は 1 投与サイクルを 4 週間とする。

Table 1.　初回サイクルおよび寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量

	第 1 日	第 8 日 [a]	第 15 日 [a]
初回サイクルの用法・用量			
すべての患者			
用量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		21 日 [b]	
寛解状態に応じた 2 サイクル目以降の用法・用量			
CR[c] または CRi[d] を達成した患者			
用量（mg/m^2）	0.5	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [e]	
CR[c] または CRi[d] を達成していない患者			
用量（mg/m^2）	0.8	0.5	0.5
サイクル期間		28 日 [e]	

CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解
a. ±2 日（投与間隔は 6 日以上とすること）。
b. CR または CRi を達成した場合または毒性からの回復が必要な場合は，1 投与サイクルを 28 日まで延長することができる（第 21 日から 7 日間は休薬する）。
c. CR は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失と定義する。
d. CRi は，骨髄中の芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失と定義する。
e. 第 21 日から 7 日間は休薬する。

用量調節

患者の安全性および忍容性に応じて本剤の用量を調節すること（4.4 項参照）。副作用により，本剤の休薬，減量または中止が必要となることがある（4.4 項および 4.8 項参照）。本剤の毒性により減量した場合，再度増量しないこと。

血液毒性および非血液毒性による本剤の休薬または中止の基準をそれぞれ Table 2 および Table 3 に示す。好中球減少症または血小板減少症が発現した場合，投与サイクル中（第 8 日または第 15 日）に本剤を休薬する必要はないが，非血液毒性が発現した場合は投与サイクル中に本剤を休薬することが望ましい。

Table 2.　血液毒性による休薬

血液毒性 本剤投与前のレベル	毒性および休薬の基準
投与前の ANC が 1×10^9/L 以上 投与前の血小板数が 50×10^9/L 以上 [a]	ANC が減少した場合，ANC が 1×10^9/L 以上に回復するまで休薬する。 血小板数が減少した場合，血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復するまで休薬する。
投与前の ANC が 1×10^9/L 未満または血小板数が 50×10^9/L 未満 [a]	ANC または血小板数が減少した場合，少なくとも以下のいずれかを満たすまで休薬する。 ・ANC および血小板数が少なくとも前サイクルのベースライン値に回復すること ・ANC が 1×10^9/L 以上および血小板数が 50×10^9/L 以上 [a] に回復すること

血液毒性 本剤投与前のレベル	毒性および休薬の基準
	・病態が安定または改善しており（直近の骨髄評価に基づく），ANC および血小板数の減少が原疾患に起因するものであると判断されること（本剤による毒性とみなされないこと）

ANC：好中球絶対数
a. 輸血により回復した血小板数ではないこと。

Table 3.　非血液毒性による休薬，中止

非血液毒性	休薬または中止の基準
VOD/SOS またはその他の重度の肝毒性	投与を中止する（4.4 項参照）。
総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍超	ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。回復しない場合は，投与を中止する（4.4 項参照）。
infusion reaction	点滴投与を中断し，適切な処置を行う。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止またはステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討する。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，投与を中止する（4.4 項参照）。
グレード 2[a] 以上の本剤に関連する非血液毒性	各投与前にグレード 1 または本剤による治療開始前のグレードに回復するまで休薬する。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN：基準値上限，SOS：類洞閉塞症候群，VOD：静脈閉塞性肝疾患
a. 重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Version 3.0 に従った。

本剤の毒性による休薬期間に応じた用量調節の基準を Table 4 に示す。

Table 4.　　毒性による本剤の休薬期間に応じた用量調節の基準

毒性による休薬期間	用量調節
7 日未満（サイクル内）	次投与を延期する（投与間隔を 6 日以上とする）。
7 日以上	当該サイクル内の次投与を行わない。
14 日以上	回復した場合，次サイクルでは総投与量を 25%減量する。さらに用量調節が必要な場合，次サイクル以降は 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らす。総投与量を 25%減量し，さらに 1 投与サイクル内の投与回数を 2 回に減らしても忍容性がない場合は，投与を中止する。
29 日以上	本剤の投与中止を検討する。

特別な患者集団

高齢者

年齢に基づく開始用量の調節は必要ないと考えられた（5.2 項参照）。

肝機能障害

本剤投与前の総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）/アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 2.5 倍以下であれば，本剤の開始用量を調節する必要はない（5.2 項参照）。本剤投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍超の肝機能障害を有する患者における本剤の十分な安全性情報は得られていない。ジルベール症候群または溶血による場合を除き，投与前の総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下かつ AST/ALT が ULN の 2.5 倍以下に回復するまで休薬すること。回復しない場合は，投与を中止すること（Table 3 および 4.4 項参照）。

腎機能障害

本剤を軽度，中等度または重度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）がそれぞれ 60～89 mL/min，30～59 mL/min または 15～29 mL/min］を有する患者に投与する場合，開始用量の調節は必要ない（5.2 項参照）。イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性および有効性は，末期腎不全患者では検討されていない。

小児

0 歳～18 歳未満の小児に対する本剤の安全性および有効性は確立されていない。現在得られているデータを 4.8 項，5.1 項および 5.2 項に記載しているが，用量に関する推奨を行うことはできない。

用法

本剤は 1 時間かけて点滴静注する。

急速静注またはボーラス投与は行わないこと。

本剤は投与前に溶解および希釈すること。本剤の溶解および希釈の手順は 6.6 項を参照すること。

4.3. 禁忌

- 本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対して過敏症を有する患者。
- 重症の静脈閉塞性肝疾患（VOD）／類洞閉塞症候群（SOS）の既往歴もしくは現病歴のある患者。
- 重篤な肝疾患（例，肝硬変，結節性再生性過形成，活動性肝炎）の現病歴のある患者。

4.4. 警告および使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを改善するため，投与薬剤の名称およびロット番号を明確に記載すること。

VOD/SOS を含む肝毒性

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した再発または難治性の ALL 患者において，肝機能検査値上昇および重度，生命を脅かす，あるいは死亡に至る VOD/SOS を含む肝毒性が認められた（4.8 項参照）。本剤は再発または難治性の ALL 患者において，上述のような肝毒性のリスクを顕著に上昇させる。このリスク上昇は特に HSCT を施行歴のある患者に認められた。

本剤投与後の HSCT 施行後の VOD/SOS の発現頻度は次の患者集団で 50%以上であった。
・アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置を受けた患者
・年齢 65 歳以上の患者
・HSCT 施行前の血清ビリルビン値が基準値上限（ULN）以上の患者

アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置は避けること。HSCT の前処置としてアルキル化剤 2 剤の投与が避けられない患者については，本剤投与前にベネフィットとリスクを慎重に検討すること。

HSCT 施行前の血清ビリルビン値が ULN 以上の患者に本剤投与後の HSCT を施行する場合，施行前にベネフィットとリスクを慎重に検討すること。このような患者に HSCT を施行した場合は VOD/SOS の徴候および症状を注意深く観察すること（4.2 項参照）。

HSCT 後の VOD/SOS 発現リスクの上昇に関連するその他の要因は，年齢 55 歳以上，肝疾患／肝炎の既往歴，サルベージ療法（次数が多い），投与サイクル数（多い）であった。

HSCT 施行歴のある患者には本剤の投与を慎重に検討すること。臨床試験で本剤の投与を受けた再発または難治性の ALL 患者には，本剤投与前 4 ヵ月以内に HSCT を受けた患者はいなかった。

肝疾患の既往歴のある患者に本剤を投与する場合は，現病歴として重篤な肝疾患を有していないか慎重に検査（例，超音波検査，ウイルス性肝炎検査など）すること（4.3 項参照）。

VOD/SOS 発現リスクのため，HSCT 施行を予定している患者は，イノツズマブ　オゾガマイシン投与を 2 サイクルとすることが望ましい。2 サイクル投与後に，患者が CR または CRi および MRD 陰性を達成しない場合は，3 サイクル目の投与を考慮すること（4.2 項参照）。

本剤を投与するすべての患者に対して，特に HSCT 施行後は，総ビリルビン値の上昇，肝腫大（痛みを伴う場合がある），急激な体重増加および腹水など，VOD/SOS の徴候および症状を注意深く観察すること。総ビリルビン値のみの確認では，VOD/SOS のリスクがある患者すべてを特定することはできない可能性がある。すべての患者を対象に，本剤の各投与の前後に，ALT，AST，総ビリルビン，アルカリホスファターゼなどの肝機能検査値を測定すること。肝機能検査値異常が認められた患者では，肝機能検査値ならびに肝毒性の徴候および症状をさらに頻回に観察することが望ましい。HSCT を施行する患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査値を測定し，その後は標準的な医療習慣に従って測定頻度を下げること。肝機能検査値が上昇した場合，必要に応じて本剤の休薬，減量または中止等の処置を行うこと（4.2 項参照）。

VOD/SOS が発現した場合は本剤の投与を中止する（4.2 項参照）。重度の VOD/SOS が発現した場合は，標準的な医療習慣に従い処置を行う。

骨髄抑制／血球減少症

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，生命を脅かすものを含む，好中球減少症，血小板減少症，貧血，白血球減少症，発熱性好中球減少症，リンパ球減少症および汎血球減少症が報告されている（4.8 項参照）。

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，好中球減少症および血小板減少症に伴う併発症（感染症および出血）が一部の患者に認められた（4.8 項参照）。

本剤投与前に全血球数を測定するとともに，本剤の投与期間中および HSCT 後の感染症（5.1 項参照），出血またはその他の骨髄抑制に起因する徴候および症状を観察すること。必要に応じて，抗感染症薬を予防投与し，本剤の投与期間中および投与後にサーベイランス検査を行うこと。

重度の好中球減少症または血小板減少症を含め，重度の感染症，出血またはその他の骨髄抑制が認められた場合には，本剤を休薬，減量または中止すること（4.2 項参照）。

Infusion reaction

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，infusion reaction が認められた（4.8 項参照）。

本剤投与前に，ステロイド，解熱薬および抗ヒスタミン薬の前投薬を行うことが望ましい（4.2 項参照）。

本剤投与中および投与終了後少なくとも 1 時間は，低血圧，ほてり，呼吸障害などの infusion reaction が認められないか注意深く観察すること。infusion reaction を発現した場合は，点滴投与を中断し，適切な処置を行うこと。infusion reaction の重症度に応じて，点滴投与の中止または

ステロイドおよび抗ヒスタミン薬の投与を検討すること（4.2 項参照）。重度または生命を脅かす infusion reaction の場合，本剤の投与を中止すること（4.2 項参照）。

腫瘍崩壊症候群（TLS）

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，生命を脅かすまたは死亡に至る可能性のある TLS が認められた（4.8 項参照）。

高腫瘍量の患者では，本剤投与前に，前投与薬により尿酸値を下げるとともに，十分に水分を補給しておくことが望ましい（4.2 項参照）。

TLS の徴候および症状を観察し，発現が認められた場合は標準的な医療習慣に従い処置を行うこと。

QT 間隔延長

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，QT 間隔延長が認められた（4.8 項および 5.2 項参照）。

QT 間隔延長の既往歴またはその素因を有する患者，QT 間隔を延長することが知られている薬剤の投与を受けている患者（4.5 項参照）および電解質異常を有する患者では，本剤を慎重に投与すること。投与開始前に心電図（ECG）および電解質検査を実施し，本剤による治療中は定期的に観察すること（4.8 項および 5.2 項参照）。

アミラーゼおよびリパーゼの増加

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，アミラーゼおよびリパーゼの増加が認められた（4.8 項参照）。

アミラーゼおよびリパーゼの増加について注意して観察すること。肝胆道系疾患の発現に注意し，発現した場合には標準的な医療習慣に従い処置を行うこと。

予防接種

本剤投与中または投与後のウイルス生ワクチンによる予防接種の安全性について，試験は行われていない。少なくとも本剤投与前 2 週間，投与期間中および最終投与サイクル後 B 細胞数が回復するまでの期間は，ウイルス生ワクチンの投与は望ましくない。

添加物

ナトリウム含有量

本剤のナトリウム含有量はイノツズマブ　オゾガマイシン 1 mg あたり 1 mmol（23 mg）未満であり，実質的に「ナトリウムを含まない」。

本剤はナトリウム含有溶液で投与するためにさらに調製する可能性があり（4.2 項および 6.6 項），これは患者に投与するあらゆるものの総ナトリウム量について考慮する必要がある。

4.5. 薬物相互作用

本剤の相互作用試験は実施されていない（5.2 項参照）。

In vitro より，イノツズマブ　オゾガマイシンをシトクロム P450（CYP）またはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害薬または誘導薬と併用しても，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH の曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。また，イノツズマブ　オゾガマイシンおよび N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，CYP の基質に対して影響を及ぼす可能性は低く，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH は，UGT または主要な薬物トランスポーターの基質に対して影響を及ぼす可能性は低い。

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した患者において，QT 間隔延長が認められている（4.4 項参照）。このため，QT 間隔を延長することが知られている薬剤またはトルサード ド ポアントを誘発する薬剤と本剤の併用については慎重に考慮する必要がある。このような薬剤と併用する場合は QT 間隔をモニタリングすること（4.4 項，4.8 項および 5.2 項参照）。

4.6. 受胎能，妊婦，授乳婦

妊娠可能な女性／男性および女性における避妊

妊娠可能な女性は，本剤の投与期間中は妊娠を避けること。

女性は，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 8 ヵ月間は，効果の高い避妊法を使用すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性は，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は効果の高い避妊法を使用すること。

妊婦

妊婦に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの使用に関するデータはない。非臨床試験での安全性所見から，イノツズマブ　オゾガマイシンを妊婦に投与すると胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性が示されている。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。

妊娠中は母親への有益性が胎児への危険性を上回り，本剤の投与が妥当と判断される場合を除き，本剤を投与しないこと。妊婦，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中に妊娠する可能性のある患者またはパートナーが妊娠している男性患者に投与する場合は，胎児に危険が及ぶ可能性があることを説明すること。

授乳婦

イノツズマブ　オゾガマイシンまたはその代謝物について，母乳中への移行，受乳児への影響または乳汁分泌への影響に関するデータはない。受乳児に副作用が発現する可能性があることから，本剤の投与期間中および最終投与後少なくとも 2 ヵ月間は授乳しないこと（5.3 項参照）。

受胎能

非臨床試験での安全性所見から，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により男性および女性の受胎能が低下する可能性がある（5.3 項参照）。患者の受胎能に関する情報は得られていない。男女ともに，投与前に妊孕性温存について助言すること。

4.7. 自動車の運転，機械の操作

自動車の運転および機械の操作の能力に対する本剤の中等度の影響が認められている。本剤の投与期間中，患者に疲労が生じる可能性がある（4.8 項参照）。自動車の運転および機械の操作をする際には注意するよう患者に指導すること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

主な副作用（発現頻度 20%以上）は，血小板減少症（51%），好中球減少症（49%），感染症（48%），貧血（36%），白血球減少症（35%），疲労（35%），出血（33%），発熱（32%），悪心（31%），頭痛（28%），発熱性好中球減少症（26%），トランスアミナーゼ上昇（26%），腹痛（23%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（21%），および高ビリルビン血症（21%）であった。

本剤群の主な重篤な副作用（発現頻度 2%以上）は，感染症（23%），発熱性好中球減少症（11%），出血（5%），腹痛（3%），発熱（3%），VOD/SOS（2%）および疲労（2%）であった。

副作用の一覧表

本剤の投与を受けた，再発または難治性の ALL 患者に認められた副作用を Table 5 に示す。

副作用は，器官別大分類（SOC）別および以下の頻度分類別に示す：very common（1/10 以上），common（1/100 以上 1/10 未満），uncommon（1/1000 以上 1/100 未満），rare（1/10,000 以上 1/1000 未満），very rare（1/10,000 未満），not known（入手可能なデータから推定できない）。各頻度分類内では，重症度の高い順に副作用を示す。

Table 5.　本剤群の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 患者に認められた副作用

MedDRA 器官別大分類	Very common	Common
感染症および寄生虫症	感染症（48%）[a]［敗血症および菌血症（17%），真菌感染（9%），下気道感染（12%），上気道感染（12%），細菌感染（1%），ウイルス感染（7%），消化管感染（4%），皮膚感染（4%）］	
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症（26%） 好中球減少症（49%） 血小板減少症（51%） 白血球減少症（35%） リンパ球減少症（18%） 貧血（36%）	汎血球減少症[b]（2%）
免疫系障害		過敏症（1%）
代謝および栄養障害	食欲減退（12%）	腫瘍崩壊症候群（2%） 高尿酸血症（4%）
神経系障害	頭痛（28%）	
血管障害	出血[c]（33%）［中枢神経系出血（1%），上部消化管出血（6%），下部消化管出血（4%），鼻出血（15%）］	
胃腸障害	腹痛（23%） 嘔吐（15%） 下痢（17%） 悪心（31%） 口内炎（13%） 便秘（17%）	腹水（4%） 腹部膨満（6%）
肝胆道系障害	高ビリルビン血症（21%） トランスアミナーゼ上昇（26%） GGT 増加（21%）	VOD/SOS［3%（HSCT 施行前）[d]］
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱（32%） 疲労（35%） 悪寒（11%）	
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加（13%）	心電図 QT 延長（1%） アミラーゼ増加（5%） リパーゼ増加（9%）
傷害，中毒および処置合併症	infusion reaction（10%）	

副作用には，サイクル 1 第 1 日の初回投与から最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん療法（HSCT を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象を含む。
ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.1 の基本語を用いて集計した。
ALL：急性リンパ性白血病，VOD/SOS：静脈閉塞性肝疾患／類洞閉塞症候群，ECG：心電図，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，HSCT：造血幹細胞移植
a. 感染症にはその他の感染症（11%）も含まれる。1 例で 2 種類以上の感染症が認められた患者も含まれる。
b. 汎血球減少症に含まれる基本語：骨髄機能不全，有熱性骨髄無形成および汎血球減少症。
c. 出血にはその他の出血（17%）も含まれる。注：1 例で 2 種類以上の出血が認められた患者も含まれる。
d. VOD/SOS には第 56 日に VOD が発現した，HSCT 未施行の 1 例も含まれる。本剤投与後の HSCT 施行後では 18 例に VOD/SOS が発現した。

副作用の説明

VOD/SOS を含む肝毒性

主要な臨床試験（164 例）で，本剤投与期間中，投与終了後または本剤投与後の HSCT 施行後に，VOD/SOS が 23 例（14%）に認められた。このうち 5 例（3%）は，本剤投与期間中または本剤投与後に HSCT 未施行で VOD/SOS が発現した。一方，本剤投与後に HSCT を施行した 79 例中（本剤投与後 HSCT 施行前にサルベージ療法を受けた 8 例を含む），VOD/SOS が発現した患者は 18 例（23%）であった。HSCT 施行後に VOD/SOS が発現した 18 例中 5 例は VOD/SOS により死亡した（5.1 項参照）。

本剤投与期間中または本剤投与後に HSCT 未施行で認められた VOD/SOS の発現時期は，すべて本剤投与後 56 日以内であった。本剤投与後の HSCT 施行後に認められた VOD/SOS の HSCT 施行から発現するまでの期間の中央値は 15 日（範囲：3～57 日）であった。本剤投与後，HSCT 未施行で VOD/SOS が発現した患者 5 例中 2 例は本剤投与前の HSCT 施行歴があった。

HSCT 施行歴を有し，本剤投与後にも HSCT を施行した患者 11 例中，VOD/SOS が発現した患者は 5 例（46%）であった。一方，HSCT 施行歴がなく，本剤投与後にのみ HSCT を施行した患者 68 例中，VOD/SOS が発現した患者は 13 例（19%）であった。

その他のリスク因子に関する VOD/SOS 発現例数は，アルキル化剤 2 剤による HSCT の前処置を受けた患者で 11 例中 6 例（55%）［アルキル化剤 1 剤による HSCT の前処置を受けた患者では 53 例中 9 例（17%）］，55 歳以上の患者で 17 例中 7 例（41%）［55 歳未満の患者では 62 例中 11 例（18%）］，HSCT 施行前の血清ビリルビン値が ULN 以上であった 12 例中 7 例（58%）［HSCT 施行前の血清ビリルビン値が ULN 未満であった患者では 67 例中 11 例（16%）］であった。

主要な臨床試験（164 例）で，高ビリルビン血症およびトランスアミナーゼ上昇はそれぞれ 35 例（21%）および 43 例（26%）で報告された。グレード 3 以上の高ビリルビン血症およびトランスアミナーゼ上昇はそれぞれ 9 例（6%）および 11 例（7%）で報告された。高ビリルビン血症およびトランスアミナーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値はそれぞれ 73 日および 29 日であった。

VOD/SOS を含む肝毒性の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

骨髄抑制／血球減少症

主要な臨床試験（164 例）で，血小板減少症および好中球減少症がそれぞれ 83 例（51%）および 81 例（49%）に認められた。グレード 3 の血小板減少症およびグレード 3 の好中球減少症はそれぞれ 23 例（14%）および 33 例（20%）に認められ，グレード 4 の血小板減少症およびグレード 4 の好中球減少症はそれぞれ 46 例（28%）および 45 例（27%）に認められた。生命を脅かす可能性がある発熱性好中球減少症は 43 例（26%）に認められた。

骨髄抑制／血球減少症の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

感染症

主要な臨床試験（164 例）で，重篤な事象を含め，感染症は 79 例（48%）に認められた。主な感染症は，敗血症および菌血症（17%），下気道感染（12%），上気道感染（12%），真菌感染（9%），ウイルス感染（7%），消化管感染（4%），皮膚感染（4%），細菌感染（1%）であった。死亡に至った感染症として，肺炎，好中球減少性敗血症，敗血症，敗血症性ショック，シュードモナス性敗血症が 8 例（5%）に認められた。

感染症の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

出血

主要な臨床試験（164 例）で，出血は 54 例（33%）に認められたが，大部分が軽度であった。主な出血は，鼻出血（15%），上部消化管出血（6%），下部消化管出血（4%），中枢神経系出血（1%）であった。グレード 3 または 4 の出血は 8 例（5%）に認められ，グレード 5 の出血（腹腔内出血）が 1 例に認められた。

出血の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

Infusion reaction

主要な臨床試験（164 例）で，infusion reaction が 17 例（10%）に認められた。いずれもグレード 2 以下であった。infusion reaction は，概してサイクル 1 のイノツズマブ　オゾガマイシンの投与終了直後に発現し，処置なく，または適切な処置で回復した。

infusion reaction の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

腫瘍崩壊症候群（TLS）

主要な臨床試験（164 例）で，生命を脅かすまたは死亡に至る可能性のある TLS が 4 例（2%）に認められた。グレード 3 または 4 の TLS は 3 例（2%）に認められた。TLS は本剤の投与終了後に発現したが，処置により回復した。

TLS の臨床的管理については，4.4 項を参照のこと。

QT 間隔延長

主要な臨床試験（164 例）で，QTcF 間隔（Fridericia の式で補正）がベースラインから最大 30 msec 以上および 60 msec 以上増加した患者はそれぞれ 162 例中 30 例（19%）および 4 例（3%）に認められた。450 msec 超の QTcF 間隔増加は 162 例中 26 例（16%）に認められた。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者はいなかった。グレード 2 の QT 間隔延長は 164 例中 2 例（1%）に認められた。グレード 3 以上の QT 間隔延長およびトルサード ド ポアントは認められなかった。

定期的な心電図検査および電解質検査については，4.4 項を参照のこと。

アミラーゼおよびリパーゼの増加

主要な臨床試験（164 例）で，アミラーゼおよびリパーゼの増加がそれぞれ 8 例（5%）および 15 例（9%）に認められた。グレード 3 以上のアミラーゼ増加およびグレード 3 以上のリパーゼ増加はそれぞれ 3 例（2%）および 7 例（4%）に認められた。

定期的なアミラーゼおよびリパーゼの増加の観察については，4.4 項を参照のこと。

免疫原性

再発または難治性の成人 ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験で，236 例中 7 例（3%）が抗イノツズマブ　オゾガマイシン抗体（ADA）陽性と判定された。抗イノツズマブ　オゾガマイシン中和抗体陽性と判定された患者はいなかった。ADA 陽性と判定された患者において，母集団薬物動態解析の結果，本剤のクリアランスの影響は認められなかった。ADA 陽性例数が少なく，有効性または安全性プロファイルに対する ADA の影響は評価できなかった。

再発または難治性の小児 ALL 患者（51 例）を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験（ITCC-059 試験）では，イノツズマブ　オゾガマイシンに対する ADA の発現率は 0%であった。

小児集団

1 歳以上 18 歳未満の再発または難治性 CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL の小児患者 53 例を対象とした ITCC-059 試験で本剤を評価している（5.1 項参照）。

小児を対象とした ITCC-059 試験で認められた主な副作用（30%超）は，第 1 相コホートでは血小板減少症（60%），発熱（52%），貧血（48%），嘔吐（48%），好中球減少症（44%），感染症（44%），出血（40%），発熱性好中球減少症（32%），悪心（32%），腹痛（32%）であり，第 2 相コホートでは発熱（46%），血小板減少症（43%），貧血（43%），嘔吐（43%），好中球減少症（36%），白血球減少症（36%），悪心（32%），感染症（32%），トランスアミナーゼ上昇（32%）および出血（32%）であった。

第 1 相コホートでは 25 例中 2 例（8.0%）に VOD（いずれも移植を受けていなかった），第 2 相コホートでは 28 例中 6 例（21.4%）に VOD が認められ，HSCT 後の VOD 発現率は 18 例中 5 例［27.8%（95% CI: 9.69%, 53.48%）］であった。第 1 相コホートでは 25 例中 8 例（32%），第 2 相コホートでは 28 例中 18 例（64%）が治験薬投与後に HSCT を受けた。HSCT 後の非再発死亡率は，第 1 相コホートで 8 例中 2 例（25%），第 2 相コホートで 18 例中 5 例（28%）であった。

副作用が疑われる事象の報告

承認後の医薬品について副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより，医薬品の有益性と危険性のバランスの継続的な検討が可能となる。医療従事者は，Appendix V に記載する各国の報告システムにより，副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

再発または難治性の ALL 患者を対象とした臨床試験におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの最高単回投与量および反復投与量は，1 投与サイクルあたりそれぞれ 0.8 mg/m^2 および 1.8 mg/m^2 であり，第 1 日（0.8 mg/m^2），第 8 日（0.5 mg/m^2）および第 15 日（0.5 mg/m^2）の 3 回に分けて投与した（4.2 項参照）。過量投与により，推奨用量で発現する副作用と同様の副作用が発現する可能性がある（4.8 項参照）。

過量に投与した場合，投与を一時中断し，肝毒性および血液毒性を観察すること（4.2 項参照）。すべての毒性が回復した場合，適正な用量で本剤の投与再開を検討すること。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：抗腫瘍薬，その他の抗腫瘍薬，モノクローナル抗体，ATC コード：L01FB01

作用機序

イノツズマブ　オゾガマイシンは N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH と CD22 を標的とするモノクローナル抗体が共有結合した ADC である。イノツズマブは，ヒト CD22 抗原を特異的に認識するヒト化 IgG4 抗体である。低分子化合物である N–アセチル–γ–カリケアマイシンは，細胞毒性を有する薬物である。

N–アセチル–γ–カリケアマイシンは，酸解離性リンカーを介して抗体と共有結合している。非臨床データから，イノツズマブ　オゾガマイシンの抗腫瘍効果は，ADC が CD22 発現腫瘍細胞と結合して ADC-CD22 複合体の内在化が起こり，N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH がリンカーの加水分解により細胞内に放出されることで生じることが示唆されている。N–アセチル–γ–カリケアマイシン DMH が活性化されると二本鎖 DNA の切断が誘発され，その結果，細胞周期が停止してアポトーシス細胞死が起こる。

臨床における有効性および安全性

1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる再発または難治性 ALL 患者 - 試験 1

多施設共同，無作為割り付け，非盲検，国際共同，第 3 相試験（試験 1）において，CD22 陽性再発または難治性 ALL 患者における本剤の安全性および有効性を評価した。本試験では被験者を本剤群［164 例（投与例 164 例）］または治験担当医師が選択した標準化学療法群［162 例（投与例 143 例）：FLAG[a] 102 例（投与例 93 例），ミトキサントロンおよびシタラビン（MXN/AraC）38 例（投与例 33 例），高用量シタラビン（HIDAC）22 例（投与例 17 例）］に無作為に割り付けた。

18 歳以上のフィラデルフィア染色体陰性（Ph-）もしくは Ph+の再発または難治性の CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL 患者を対象とした。

CD22 の発現は骨髄穿刺で採取した試料をフローサイトメトリー法で評価した。骨髄穿刺の試料が適切でない場合は末梢血の試料を用いた。また，骨髄穿刺および末梢血の試料がともに不適切な場合は，代替法として免疫組織化学法で評価した。

臨床試験では各施設の検査は中央検査機関の検査と比較して感度が低い検査機関もあった。したがって，バリデートされた高感度の検査を行うこと。

骨髄中の芽球が 5%以上，1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる Ph-または Ph+の再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL の 18 歳以上の患者を対象とした。Ph+の患者は，第二世代または第三世代のチロシンキナーゼ阻害薬および標準的化学療法による治療歴が 1 回以上あり，その

[a] フルダラビン，シタラビンおよび G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）

治療で奏効が認められなかったことを要件とした。患者に投与した用量を Table 1（4.2 項参照）に示す。

主要評価項目は，EAC 判定による CR/CRi および OS とした。副次評価項目は，MRD 陰性，寛解持続期間（DoR），HSCT 施行率および無増悪生存（PFS）期間とした。CR/CRi，MRD および DoR は，最初に無作為割り付けした 218 例を対象として解析し，OS，PFS および HSCT 施行率は全 326 例の無作為割り付け患者を対象として解析した。

無作為割り付けした全 326 例（ITT 集団）のうち，215 例（66%）は 1 次サルベージ療法で，108 例（33%）は 2 次サルベージ療法であった。年齢の中央値は 47 歳（範囲：18～79 歳）で，206 例（63%）が初回寛解の持続期間が 12 ヵ月未満であり，55 例（17%）が本剤または治験担当医師が選択した標準化学療法を受ける前に HSCT 施行歴があった。ベースラインの人口統計学的特性および疾患特性に関して，2 つの投与群は概して均衡がとれていた。276 例（85%）が Ph-であった。Ph+患者 49 例（15%）のうち，4 例は TKI 治療歴がなく，28 例は 1 回の TKI 治療歴を，17 例は 2 回の TKI 治療歴を有していた。主な TKI はダサチニブ 42 例，次いでイマチニブ 24 例であった。

最初に無作為割り付けした 218 例のベースライン特性は本剤群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で類似していた。

326 例（ITT 集団）のうち，各施設および中央検査機関の両方で CD22 発現状況を評価できた患者は 253 例であり，ベースライン時に CD22 陽性（70%以上）であった患者は，施設検査で 130 例（51.4%），中央検査機関の検査で 231 例（91.3%）であった。

この試験の有効性の結果を Table 6 に示す。

Table 6.　18 歳以上の再発または難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）患者（1 または 2 回の治療歴を有する）における有効性の結果(試験 1)

	本剤 (N=109)	**HIDAC，FLAG または MXN/Ara-C (N=109)**
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	88 (80.7%) [72.1-87.7]	32 (29.4%) [21.0-38.8]
	両側 p< 0.0001	
CR[a]; n (%) [95% CI]	39 (35.8%) [26.8-45.5]	19 (17.4%) [10.8-25.9]
	両側 p= 0.0022	
CRi[b]; n (%) [95% CI]	49 (45.0%) [35.4-54.8]	13 (11.9%) [6.5-19.5]
	両側 p< 0.0001	
CR/CRi を達成した患者における MRD 陰性[c]率[d] (%) [95% CI]	69/88 (78.4%) [68.4-86.5]	9/32 (28.1%) [13.7-46.7]
	両側 p< 0.0001	
	本剤 (N=164)	**HIDAC，FLAG または MXN/Ara-C (N=162)**
OS，中央値 [95% CI]	7.7 ヵ月 [6.0-9.2]	6.2 ヵ月 [4.7-8.3]
	HR [95% CI]：0.751 [0.588-0.959] 両側 p= 0.0210	
PFS[e,f]，中央値 [95% CI]	5.0 ヵ月 [3.9-5.8]	1.7 ヵ月 [1.4-2.1]
	HR [95% CI]：0.450 [0.348-0.581] 両側 p< 0.0001	
DoR[g]，中央値 [95% CI]	3.7 ヵ月 [2.8-4.6]	0.0 ヵ月 [-,-]
	HR [95% CI]：0.471 [0.366-0.606] 両側 p< 0.0001	

ANC：好中球絶対数，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，EAC：評価項目判定委員会，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HR：ハザード比，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，MXN/AraC：ミトキサントロン，シタラビン，N：患者数，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間。

a　CR（EAC 判定）は，骨髄芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の完全回復［血小板数が 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数（ANC）が 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失。

b　CRi（EAC 判定）は，骨髄芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失，末梢血球数の未回復（血小板数が 100×10^9/L 未満または ANC が 1×10^9/L 未満）および髄外病変の消失。

c　MRD 陰性は，フローサイトメトリー法で白血病細胞が骨髄有核細胞の 1×10^{-4} 未満（0.01%未満）である場合。

d　割合：MRD 陰性を達成した患者数/EAC 判定で CR/CRi を達成した全患者数。

e　PFS は無作為割り付け日から以下の事象のうち最も早く認められた日までの期間と定義した：死亡，病勢進行（客観的な進行，CR/CRi からの再発，健康状態の全般的な悪化に起因する投与中止を含む），および CR/CRi 未達成での新たな寛解導入療法または HSCT 施行の開始。

f　PFS の標準的な定義［無作為割り付け日から以下の事象のうち最も早く認められた日までの期間：死亡，病勢進行（客観的な進行，CR/CRi からの再発）］では，PFS の中央値は本剤群 5.6 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群 3.7 ヵ月で，HR は 0.568（両側 p= 0.0002）。

g　寛解持続期間は，治験担当医師の判定で CR[a]または CRi[b]を最初に達成した時点から PFS 事象の発生日（PFS 事象が確認されなかった場合は打ち切り日）までと定義した。解析は ITT 集団を対象として実施し，寛解が認められなかった患者の期間はゼロとし，事象とみなした。

最初に無作為割り付けされた 218 例において，本剤群の EAC 判定による CR/CRi 達成例 88 例のうち，サイクル 1 で CR/CRi を達成した患者は 64 例（73%），サイクル 2 で CR/CRi を達成した患者は 21 例（24%）であった。本剤群でサイクル 3 以降に CR/CRi を達成した患者はいなかった。

最初に無作為割り付けされた 218 例の CR/CRi および MRD の結果は，無作為割り付け例全 326 例の結果と一貫していた。

無作為割り付けされた全 326 例の 24 ヵ月生存率は，本剤群で 22.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 10%であった。

治験薬投与後に HSCT を受けた患者は，本剤群 164 例中 79 例（48.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 162 例中 36 例（22.2%）であった。このうち，治験薬投与後，他の治療を受けることなく，直接 HSCT を受けた患者は，本剤群 70 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 18 例であった。この本剤群 70 例における，本剤最終投与から HSCT の施行までの期間の中央値は 4.8 週（範囲：1～19 週）であった。投与後 HSCT を受けた患者においては，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ，本剤群で OS の改善が認められた。本剤群では HSCT 施行後の早期死亡（100 日目時点）率が高かったが，後期生存率に関するベネフィットのエビデンスが認められた。本剤群の HSCT 施行後の OS の中央値は 11.9 ヵ月（95% CI: 9.2, 20.6）［治験担当医師が選択した標準化学療法群では HSCT 施行後の OS の中央値は 19.8 ヵ月（95% CI: 14.6, 26.7）］であり，24 ヵ月生存率は 38.0%（95% CI: 27.4%, 48.5%）［治験担当医師が選択した標準化学療法群では HSCT 施行後の 24 ヵ月生存率は 35.5%（95% CI: 20.1%, 51.3%）］であった。さらに，24 ヵ月生存率は本剤群の HSCT 施行患者で 38.0%（95% CI: 27.4%, 48.5%）であったのに対し，本剤群の HSCT 未施行患者で 8.0%（95% CI: 3.3%, 15.3%）であった。

本剤群ではすべての層別因子（初回寛解の持続期間が 12 ヵ月以上，1 次サルベージ療法，無作為割り付け時の年齢 55 歳未満）において，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ，OS が改善した。また，探索的な解析の結果，本剤群のその他の予後因子（Ph-，HSCT 施行歴なし，投与前に CD22 陽性白血病芽球割合が 90%以上，投与前に末梢血中に白血病芽球なし，投与前のヘモグロビン値 10 g/dL 以上）を有する患者では，OS が優れている傾向がみられた。一般的に投与前の CD22 発現細胞数が少ない t(4;11)を含む混合系統型白血病（MLL）の遺伝子再構成を有する患者では，本剤投与後または治験担当医師が選択した標準化学療法投与後の OS の転帰が不良であった。

患者報告アウトカムの評価で，本剤群は多くの機能および症状の評価項目において，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ，良好な結果であった。European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire（EORTC QLQ-C30）を用いた評価で，本剤群で，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べ有意に優れていた項目は，日常役割機能（ベースライン後の推定平均値：本剤群 64.7，治験担当医師が選択した標準化学療法群 53.4，改善グレード小，以下同順），身体機能（75.0，68.1，改善グレード小），社会機能（68.1，59.8，改善グレード中），および食欲減退（17.6，26.3，改善グレード小）であった。本剤群のほうが良好な傾向が認められた改善グレード小の項目（ベースライン後の推定平均値：本剤群，治験担当医師が選択した標準化学療法群）は，全般的な健康状態/QOL（62.1，57.8），認知機能（85.3，82.5），呼吸困難（14.7，19.4），下痢（5.9，8.9），疲労（35.0，39.4）であった。EuroQol-5D（EQ-5D）質問票を用いた評価では，ベースライン後の推定平均値（本剤群，治験担当医師が選択した標準化学療法群）に関して EQ-5D index（0.80，0.76，癌における最小限の重要な差 ＝0.06）において本剤群のほうが良好な傾向が認められた。

2 回以上の ALL 治療歴がある再発または難治性 ALL 患者 - 試験 2

単群，非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験（試験 2）において，本剤の安全性および有効性を評価した。再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL の 18 歳以上の患者を対象とした。

スクリーニングした 93 例中 73 例が本剤の投与を受けた。年齢の中央値は 45 歳（範囲：20～79 歳）で，2 次以上のサルベージ療法の患者は 76.4%，HSCT 施行歴を有する患者は 31.9%，Ph+の患者は 22.2%であった。主な投与中止理由は病勢進行/再発 30 例（41.7%），抵抗性疾患 4 例（5.6%），HSCT 18 例（25.0%）および有害事象 13 例（18.1%）であった。

第 1 相パートでは，本剤 3 用量［1.2 mg/m^2（3 例），1.6 mg/m^2（12 例）または 1.8 mg/m^2（22 例）］を 37 例に投与し，本剤の推奨用量を 1 投与サイクル（28 日）あたり 1.8 mg/m^2 と決定した。投与は第 1 日に 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日に 0.5 mg/m^2 と 3 回に分けて投与し，CR/CRi 達成後は減量することとした。

第 2 相パートでは，ALL に対して 2 レジメン以上の治療歴を有する患者および少なくとも 1 回，TKI 治療が不成功であった Ph+B 細胞性 ALL 患者を対象とした。Ph+B 細胞性 ALL 患者 9 例中，1 回の TKI 治療歴を有していた患者は 1 例で，TKI 治療歴を有してなかった患者は 1 例であった。

本試験の有効性の結果を Table 7 に示す。

Table 7.　18 歳以上の再発または難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）患者（2 回以上の治療歴を有する）における有効性の結果（試験 2）

	本剤 (N=35)
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95% CI]	24 (68.6%) [50.7-83.2]
CR[a]; n (%) [95% CI]	10 (28.6%) [14.6-46.3]
CRi[b]; n (%) [95% CI]	14 (40.0%) [23.9-57.9]
DoR[f]，中央値 [95% CI]	2.2 ヵ月 [1.0-3.8]
CR/CRi を達成した患者における MRD 陰性[c]率[d] (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53.3-90.2]
PFS[e]，中央値 [95% CI]	3.7 ヵ月 [2.6-4.7]
OS，中央値 [95% CI]	6.4 ヵ月 [4.5-7.9]

ANC：好中球絶対数，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，N：患者数，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間。
a,b,c,d,e,f　定義は Table 6 参照（ただし，本試験の CR/CRi 判定は EAC 判定ではない）

第 2 相パートでは，35 例中 8 例（22.9%）が治験薬投与後に HSCT を受けた。

小児集団

ITCC-059 試験は，合意された小児医薬品開発計画を遵守して実施している（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照のこと）。

ITCC-059 試験は，第 2 相推奨用量を特定し（第 1 相），単剤療法剤としての本剤の特定の用量の有効性，安全性および忍容性を評価する（第 2 相），1 歳以上 18 歳未満の再発または難治性 CD22 陽性前駆 B 細胞性 ALL の小児患者 53 例を対象とした第 1/2 相，多施設共同，単群，非盲検試験であった。また，本試験では本剤の単剤療法としての薬物動態および薬力学についても評価した（5.2 項参照）。

第 1 相コホート（25 例）では，2 つの用量を検討した（1 サイクルあたり初回用量 1.4 mg/m^2 および初回用量 1.8 mg/m^2）。第 2 相コホート（28 例）では，患者に 1 サイクルあたり初回用量 1.8 mg/m^2 で投与した（第 1 日に 0.8 mg/m^2，第 8 日および第 15 日に 0.5 mg/m^2）後に，寛解が認められた患者には 1 サイクルあたり初回用量 1.5 mg/m^2 に減量した。いずれのコホートでも，投与サイクルの中央値は 2 サイクル（範囲：1～4 サイクル）であった。第 1 相コホートの年齢中央値は 11 歳（範囲：1～16 歳）であり，52%が 2 回以上再発した前駆 B 細胞性 ALL を有していた。第 2 相コホートの年齢中央値は 7.5 歳（範囲：1～17 歳）であり，57%が 2 回以上再発した前駆 B 細胞性 ALL を有していた。

CR/CRp/CRi を達成した患者の割合として定義される客観的奏効率（ORR）に基づいて有効性を評価した。第 1 相コホートでは 25 例中 20 例（80%）で CR が認められ，ORR は 80%（95% CI: 59.3%, 93.2%）であり，寛解持続期間（DoR）の中央値は 8.0 ヵ月（95% CI: 3.9, 13.9）であった。第 2 相コホートでは 28 例中 18 例（64%）で CR が認められ，ORR は 79%（95% CI: 59.0%, 91.7%）であり，DoR は 7.6 ヵ月（95% CI: 3.3, NE）であった。第 1 相コホートでは 25 例中 8 例（32%），第 2 相コホートでは 28 例中 18 例（64%）が治験薬投与後に HSCT を受けた。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]-20[redacted]

INOTUZUMAB OZOGAMICIN

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted].0

CDS 2～46ページは非公表のため省略

1.7 同種同効品一覧表

販売名	ベスポンサ®点滴静注用1mg	ビーリンサイト®点滴静注用35μg	エボルトラ®点滴静注20mg	キロサイド®N注400mg キロサイド®N注1g
一般名	イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）	クロファラビン	シタラビン
会社名	ファイザー株式会社	アムジェン株式会社	サノフィ株式会社	日本新薬株式会社
効能・効果	再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病	再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病	再発又は難治性の急性リンパ性白血病	○シタラビン大量療法 急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法 ・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法） ・地固め療法 再発又は難治性の悪性リンパ腫 ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。 ○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
作成・改訂年月	20XX年X月改訂（第X版）	2021年5月改訂（第2版）	2023年10月改訂（第2版）	2023年5月改訂（第2版）
備考	－	－	－	－

AMGEN®　astellas

＊2021年5月改訂（第2版）
2020年4月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：60箇月

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤
ブリナツモマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤

ビーリンサイト®点滴静注用35μg
BLINCYTO® For I.V. Infusion 35μg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	23000AMX00811000
販売開始	2018年11月

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ビーリンサイト点滴静注用35μg	1バイアル中の分量
有効成分	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）[注1]	38.5μg[注2]
添加剤	クエン酸水和物 トレハロース水和物 L-リシン塩酸塩 ポリソルベート80 pH調節剤	3.68mg 105.0mg 25.55mg 0.70mg 適量

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3mLで溶解したときに12.5μg/mLとなる。

	輸液安定化液	1バイアル中の分量
添加剤	クエン酸水和物 L-リシン塩酸塩 ポリソルベート80 pH調節剤	52.5mg 2283.8mg 10mg 適量
	全量	10mL

3.2 製剤の性状

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	145～295mOsm（溶解後[注3]）

注3）本剤1バイアルを注射用水3mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果
再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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。

6. 用法及び用量
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45kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9μg、それ以降は1日28μgとする。
・体重が45kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5μg/m^2（体表面積）、それ以降は1日15μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が45kg以上の場合の投与量を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。

7.2 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[注]	体重45kg以上の患者	体重45kg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9μg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28μg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5μg/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15μg/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9μgで投与し、増量しないこと。 1日9μg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5μg/m^2（体表面積）で投与し、増量しないこと。 1日5μg/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。	

副作用	グレード注)	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
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9μg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28μg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5μg/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15μg/m^2（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

注）グレードはNCI-CTCAEに準じる。

7.3 本剤と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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[9.1.1、11.1.1参照]

8.2 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。

8.3 サイトカイン放出症候群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。[11.1.3参照]

8.4 腫瘍崩壊症候群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。[11.1.4参照]

8.5 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。[9.1.2、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 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。[8.5、11.1.5参照]

9.1.3 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以上の患者

副作用の発現を軽減するため、治療前に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。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、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。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般的に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。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。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 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。[9.1.2参照]

11.1.3 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。[8.3参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（2.3%）

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。[8.4参照]

11.1.5 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。[8.5、9.1.2参照]

11.1.6 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。

11.2 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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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

13．過量投与

症状：18歳未満の患者において、1日30μg/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。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射用水3mL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：3.1mL、最終濃度：12.5μg/mL）。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 14.1.5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。

14.1.7 表1、表2を参考に14.1.1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45kg以上の患者）

生理食塩液			270mL
輸液安定化液			5.5mL
用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日9μg	24時間	10mL/時間	0.83mL
	48時間	5mL/時間	1.7mL
	72時間	3.3mL/時間	2.5mL
	96時間	2.5mL/時間	3.3mL

用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日28μg	24時間	10mL/時間	2.6mL
	48時間	5mL/時間	5.2mL
	72時間	3.3mL/時間	8mL
	96時間	2.5mL/時間	10.7mL

表2　注射液の調製法の例示（体重45kg未満の患者）

生理食塩液	270mL
輸液安定化液	5.5mL

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5μg/m^2	24時間	10mL/時間	1.5-1.59	0.7mL
			1.4-1.49	0.66mL
			1.3-1.39	0.61mL
			1.2-1.29	0.56mL
			1.1-1.19	0.52mL
			1-1.09	0.47mL
			0.9-0.99	0.43mL
			0.8-0.89	0.38mL
			0.7-0.79	0.33mL
			0.6-0.69	0.29mL
			0.5-0.59	0.24mL
			0.4-0.49	0.2mL
	48時間	5mL/時間	1.5-1.59	1.4mL
			1.4-1.49	1.3mL
			1.3-1.39	1.2mL
			1.2-1.29	1.1mL
			1.1-1.19	1mL
			1-1.09	0.94mL
			0.9-0.99	0.85mL
			0.8-0.89	0.76mL
			0.7-0.79	0.67mL
			0.6-0.69	0.57mL
			0.5-0.59	0.48mL
			0.4-0.49	0.39mL
	72時間	3.3mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
			1.4-1.49	2mL
			1.3-1.39	1.8mL
			1.2-1.29	1.7mL
			1.1-1.19	1.6mL
			1-1.09	1.4mL
			0.9-0.99	1.3mL
			0.8-0.89	1.1mL
			0.7-0.79	1mL
			0.6-0.69	0.86mL
			0.5-0.59	0.72mL
			0.4-0.49	0.59mL
	96時間	2.5mL/時間	1.5-1.59	2.8mL
			1.4-1.49	2.6mL
			1.3-1.39	2.4mL
			1.2-1.29	2.3mL
			1.1-1.19	2.1mL
			1-1.09	1.9mL
			0.9-0.99	1.7mL
			0.8-0.89	1.5mL
			0.7-0.79	1.3mL
			0.6-0.69	1.2mL
			0.5-0.59	0.97mL
			0.4-0.49	0.78mL

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15μg/m^2	24時間	10mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
			1.4-1.49	2mL
			1.3-1.39	1.8mL
			1.2-1.29	1.7mL
			1.1-1.19	1.6mL
			1-1.09	1.4mL
			0.9-0.99	1.3mL
			0.8-0.89	1.1mL
			0.7-0.79	1mL
			0.6-0.69	0.86mL
			0.5-0.59	0.72mL
			0.4-0.49	0.59mL
	48時間	5mL/時間	1.5-1.59	4.2mL
			1.4-1.49	3.9mL
			1.3-1.39	3.7mL
			1.2-1.29	3.4mL
			1.1-1.19	3.1mL
			1-1.09	2.8mL
			0.9-0.99	2.6mL
			0.8-0.89	2.3mL
			0.7-0.79	2mL
			0.6-0.69	1.7mL
			0.5-0.59	1.4mL
			0.4-0.49	1.2mL
	72時間	3.3mL/時間	1.5-1.59	6.3mL
			1.4-1.49	5.9mL
			1.3-1.39	5.5mL
			1.2-1.29	5.1mL
			1.1-1.19	4.7mL
			1-1.09	4.2mL
			0.9-0.99	3.8mL
			0.8-0.89	3.4mL
			0.7-0.79	3mL
			0.6-0.69	2.6mL
			0.5-0.59	2.2mL
			0.4-0.49	1.8mL
	96時間	2.5mL/時間	1.5-1.59	8.4mL
			1.4-1.49	7.9mL
			1.3-1.39	7.3mL
			1.2-1.29	6.8mL
			1.1-1.19	6.2mL
			1-1.09	5.7mL
			0.9-0.99	5.1mL
			0.8-0.89	4.6mL
			0.7-0.79	4mL
			0.6-0.69	3.4mL
			0.5-0.59	2.9mL
			0.4-0.49	2.3mL

14.1.8 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℃、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。

14.1.9 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℃、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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 輸液バッグから空気を抜き、無菌のインラインフィルター（0.2μm）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、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。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）。

14.2.3 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

(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9μgを7日間、その後1日28μg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28μgを28日間持続点滴静注したとき[注1)]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1に示す。[1)]

注1）本剤の承認用法・用量は、45kg以上の患者には1日9μgを7日間、その後1日28μgを21日間持続点滴静注する。45kg未満の患者には1日5μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15μg/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注する。

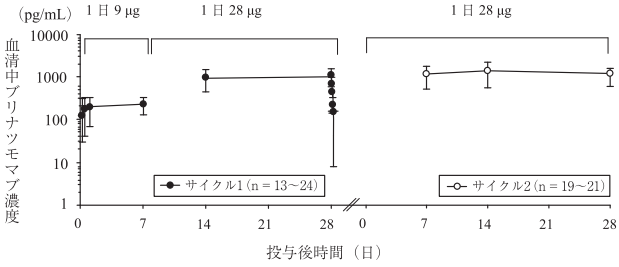


図1　成人（18歳以上）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを固定用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

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}[注1)] (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
1日9μg	1	23	191±90.8	−	2.44±1.19	−
1日28μg	1	25	948±488	2.38±1.36[注2)]	1.62±0.925	6.02±6.09[注2)]
	2	21	1,150±575	−	1.34±0.915	−

注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）、注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5μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15μg/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15μg/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2に示す。[1)]

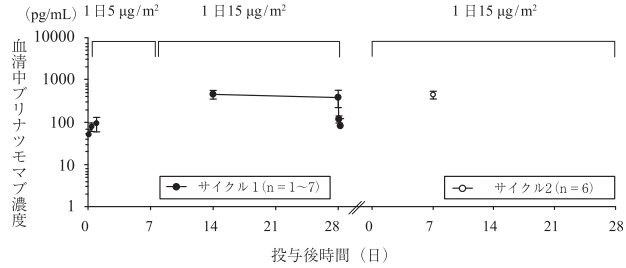


図2　小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者にブリナツモマブを体表面積補正用量にて持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

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}[注1)] (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/m²)	V_z (L/m²)
1日5μg/m²	1	7	113±65.0	−	2.29±1.02	−
1日15μg/m²	1	7	361±137	1.92±1.12[注2)]	2.02±1.02	5.05±3.35[注2)]
	2	6	427±66.0	−	1.49±0.218	−

注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）、注2）：n＝5、−：算出せず

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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［（クレアチニンクリアランス〈CrCL〉90mL/min以上］：531例、軽度腎機能障害患者［CrCL 60～89mL/min］：143例、中等度腎機能障害患者［CrCL 30～59mL/min］：47例）[注2)]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)]（外国人データを含む）

注2）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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（20130265試験）

再発又は難治性[注1)]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2)]5例、小児（18歳未満）[注3)]9例）、第Ⅱ相パート：成人（18歳以上）[注2)]21例）に、本剤を投与した[注4)]。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5)]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6)]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[3)]。

成人においては、本剤を投与された26例中26例（100%）に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12例（46.2%）、発熱12例（46.2%）、好中球減少10例（38.5%）、血小板減少9例（34.6%）等であった。小児においては、本剤を投与された9例中8例（88.9%）に副作用が認められた。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%）、腹痛4例（44.4%）等であった。

注1）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

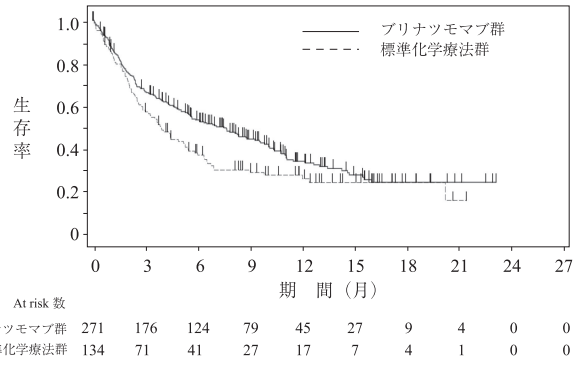
小児
- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
  ・初回再発患者：十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
  ・初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注2）フィラデルフィア染色体陰性の患者。
注3）フィラデルフィア染色体の有無を問わない。
注4）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①9μg又は②5μg/m²（体表面積）、以降は①28μg又は②15μg/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5）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6）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。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（00103311試験）

成人（18歳以上）の再発又は難治性[注7]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8]と本剤[注9]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)) [4,5]。

本剤を投与された267例中214例に（80.1%）に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%)、血小板減少27例(10.1%)等であった。



At risk 数

ブリナツモマブ群	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
標準化学療法群	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

図1　全生存期間のKaplan-Meier曲線（海外臨床試験）

注7）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8）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9）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9μg、以降は28μg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。

17.1.3 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験）

小児（18歳未満）の再発又は難治性[注10]のB細胞性急性リンパ性白血病患者[注3]93例に本剤を投与した。第Ⅱ相パートで本剤を投与[注4]された44例における、最初の2サイクル以内に寛解[注11]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[6,7]。

本剤を投与された93例中80例（86.0%）に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%）、頭痛11例（11.8%）等であった。

注10）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11）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。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（20120216試験）

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4]。最初の2サイクル以内にCR又はCRh*[注5]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[8,9]。

本剤を投与された45例中41例（91.1%）に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%）、肝酵素上昇5例（11.1%）等であった。

＊注12）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（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）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世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ）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

18．薬効薬理

18.1 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。

18.2 抗腫瘍効果

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]（*in vitro*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]

19．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)

20．取扱い上の注意

本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

1バイアル（輸液安定化液10mL 1バイアル添付）

23．主要文献

1）社内資料：日本人患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3）
2）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3）
3）社内資料：20130265試験 日本人第Ib/Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.11）
4）社内資料：00103311試験 海外第Ⅲ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.1）
5）Kantarjian H, et al.：N Engl J Med. 2017;376:836-847
6）社内資料：MT103-205試験 海外第I/Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.5）
7）von Stackelberg A, et al.：J Clin Oncol. 2016;34:4381-4389
8）社内資料：20120216試験 海外第Ⅱ相試験（2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.4）
9）Martinelli G, et al.：J Clin Oncol. 2017;35:1795-1802
10）Dreier T, et al.：Int J Cancer. 2002;100:690-697
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（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3）
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（2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3）
13）Dreier T, et al.：J Immunol. 2003;170:4397-4402

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1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
フリーダイヤル 0120-189-371

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 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

＊2023年10月改訂（第２版）
2023年６月改訂（第１版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36ヶ月

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	22500AMX00882
販売開始	2013年６月

EVOIeL02

抗悪性腫瘍剤
クロファラビン製剤

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

エボルトラ® 点滴静注 20mg
Evoltra® I.V. Infusion

Evoltra®
sanofi

1. 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。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		１バイアル（20mL）中の分量
有効成分	クロファラビン	20mg
添加剤	等張化剤	

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液（水性注射剤）
pH	4.5～7.5
浸透圧比	約１（日局生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

再発又は難治性の急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1「17. 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

5.2 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。［7.4 参照］

6. 用法及び用量

通常、クロファラビンとして52mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

	休薬	減量又は中止
好中球数	750/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。	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。
グレード３以上の非感染性非血液毒性	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。	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）。
感染症	臨床的にコントロールされるまで休薬すること。	－

注）グレードはNCI-CTCに準じる。

7.2 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。

7.3 日本人患者においては２クール以上の投与経験はない。［17.1.1 参照］

7.4 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30mg/m^{2}であった。［5.2 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［9.1.2、11.1.2 参照］

8.2 ALT上昇、AST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。［9.3、11.1.4 参照］

8.3 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。［9.2、11.1.5 参照］

8.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。［8.1、11.1.2 参照］

9.2 腎機能障害患者

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。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。［8.3、16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。［8.2、16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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。［15.2.2 参照］

＊9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後６カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.1 参照］

＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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[1)]。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 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。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.3 全身性炎症反応症候群（0.8%）、**毛細血管漏出症候群**（2.3%）

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。

11.1.4 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上昇（79.6%）、ALT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%）

死亡に至った例が報告されている。[8.2 参照]

11.1.5 腎不全（2.3%）

腎不全等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.5%）

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。

11.1.7 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）

11.1.8 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。

11.2 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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈して使用すること。

14.1.2 本剤を滅菌済みシリンジフィルター（孔径0.2μm）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0.15～0.4mg/mLの濃度に調製すること。

14.1.3 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℃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。

14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本剤は静脈内にのみ投与すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊15.2.1 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[2～4)]。[9.4.2、9.4.3 参照]

15.2.2 本剤の性腺に対する影響については不明であるが、動物実験において性腺への毒性が認められている。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3mg/kg（9mg/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25mg/kg（150mg/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0.375mg/kg（7.5mg/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75mg/kg（225mg/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[5]。［9.4.1 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

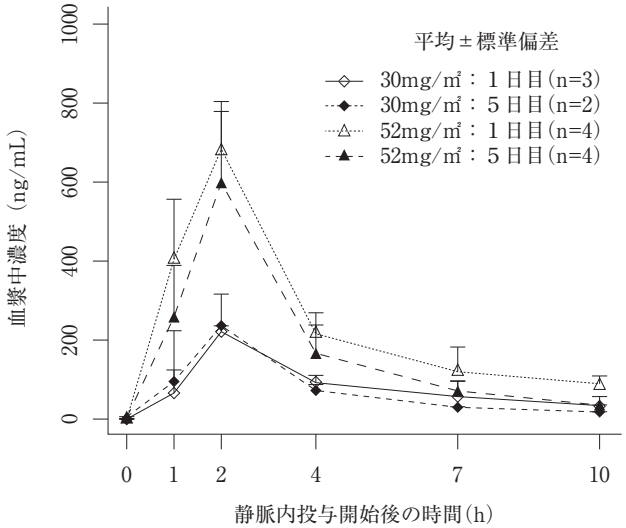
日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者（３～16歳）に本剤30又は52mg/m^{2}を１日１回２時間以上かけて点滴静注、５日間連日投与したとき、投与１日目及び５日目の血漿中クロファラビンの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。C_{max}及びAUCは投与量比を上回って増加する傾向を示した。また、投与１日目及び５日目の濃度推移に差は認められなかった。

なお、本剤の承認された用量は52mg/m^{2}である[6]。

日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者における薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

投与量	パラメータ	投与１日目	投与５日目
30mg/m^2	例数	3	2
	C_{max}(ng/mL)	221.3±14.74	236.5±79.90
	T_{max}(h)	1.822±0.019	1.925±0.012
	$AUC_{0\text{-}t}$(ng*h/mL)注)	911.2±273.6（$AUC_{0\text{-}24h}$）	645.0±255.9（$AUC_{0\text{-}10h}$）
	CL(L/h/m^2)	33.16±8.49	46.08±16.70
	$T_{1/2}$(h)	5.823±2.476	2.459±0.056
52mg/m^2	例数	4	4
	C_{max}(ng/mL)	683.5±120.4	598.8±180.1
	T_{max}(h)	1.917±0.113	1.975±0.087
	$AUC_{0\text{-}t}$(ng*h/mL)注)	2358.2±436.8（$AUC_{0\text{-}24h}$）	1462.8±251.5（$AUC_{0\text{-}10h}$）
	CL(L/h/m^2)	22.42±4.73	33.92±5.27
	$T_{1/2}$(h)	3.933±0.592	1.977±0.225

注）最終採血時点は、投与１日目では投与24時間後、投与５日目では投与7.5～10時間後とした。



日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者における血漿中薬物濃度推移

16.3 分布

クロファラビンのヒト血漿蛋白結合率は20、200及び2000ng/mLで、それぞれ11.8、20.2及び21.1%であった[7]（*in vitro*試験）。

クロファラビンのヒト血球/血漿分配係数は20、200及び2000ng/mLで、1.99～2.37であった[8]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者（３～16歳）に本剤52mg/m^{2}を１日１回２時間以上かけて点滴静注、５日間連日投与したとき、血漿中において、未変化体曝露量（C_{max}及びAUC）に対する代謝物6-ケトクロファラビン曝露量の相対比率は３%未満であった。

単離ヒト肝細胞又は肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、クロファラビンはほとんど代謝されなかった[9, 10]。

16.5 排泄

日本人の再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者（３～16歳）に本剤52mg/m^{2}を１日１回２時間以上かけて点滴静注、５日間連日投与したとき、初回投与24時間後までに投与量の85.2%が未変化体として尿中に排泄された[6]。このとき、投与１日目の腎クリアランス（CLr）の平均値は24.48L/hと推定され、ヒトの糸球体濾過量を上回っていたことから、クロファラビンは糸球体濾過と尿細管分泌の両方の機序によって腎排泄されることが示唆された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していないが、外国人の白血病患者（２～21歳、クレアチニンクリアランス90mL/min以上）においてクレアチニンクリアランスの低下に伴いクロファラビンの曝露量（AUC）が上昇する傾向が認められた。なお、成人のデータに基づくシミュレーションの結果、中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス30mL/min以上60mL/min未満）での曝露量（AUC）は、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス90mL/min以上）の約２倍に上昇すると推定された[11]。［9.2 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者におけるクロファラビンの薬物動態を検討するための臨床試験は実施していない。［9.3 参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ相試験（CLO05908試験）

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者（１歳以上21歳以下）を対象とした第Ⅰ相臨床試験において、７名の患者（３～16歳）に１日用量30又は52mg/m^2（それぞれ３及び４例）を[注1)] ２時間以上かけて点滴静注した結果（２～６週毎に、５日間連日投与を１クールとして、最大２クールまで投与した[注2)]）、完全寛解（CR又はCRp）[注3)]のみならず部分寛解（PR）[注4)]に達した患者はいなかった[6]。主な副作用は、AST上昇、ALT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。［5.1、7.3 参照］

注1）本剤の承認用量は「通常、クロファラビンとして52mg/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。」である。

注2）承認用量である52mg/m^{2}は１クールのみの投与であった。

注3）以下の条件をすべて満たすことをCRとした。また、CRのうち、血小板の回復（10万/mm^{3}以上）を伴わないCRをCRpとした。
- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない、かつ髄外浸潤が認められない。
- 骨髄中の白血病細胞が５%未満
- 末梢血の血小板数が10万/mm^{3}以上、かつ好中球絶対数が1000/mm^{3}以上に回復している。

注4）以下の条件をすべて満たすことを部分寛解（PR）とした。
- 末梢循環血中に白血病細胞が認められない。
- 骨髄中の白血病細胞が５%以上、25%以下であり、かつ正常な血球前駆体が観察される、又は骨髄中の白血病細胞が５%未満であるが、CR又はCRpの条件を満たさない。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験（CLO-212試験及びBIOV-111試験）

複数レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の急性リンパ性白血病患者（初回診断時21歳以下）を対象とした第Ⅱ相臨床試験成績（1日用量52mg/m^{2}を2時間以上かけて点滴静注する。2～6週毎に、5日間連日投与を1クールとして、最大12クールまで投与した。）は以下のとおりであった[12, 13]。

	米国第Ⅱ相試験（CLO-212試験）（61例、1～20歳[注6)]）	欧州第Ⅱ相試験（BIOV-111試験）（71例、0～22歳[注6)]）
CR（例数、%）	7（11.5）	3（4.2）
CR＋CRp（例数、%）	12（19.7）	15（21.1）
寛解（CR＋CRp）持続期間[注5)]（週）［95%信頼区間］	32［9.7～47.9］	27.1［13.1～上限推定不能］
造血幹細胞移植日を打ち切り日とした寛解（CR＋CRp）持続期間（週）［95%信頼区間］	11.7［6.1～47.9］	27.3［13.1～上限推定不能］

注5）最初にCR又はCRpと判定された日から最初に原疾患が再発若しくは増悪した日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点で、Kaplan-Meier曲線により推定された。
注6）臨床試験に組み入れられた患者の年齢。

米国第Ⅱ相試験（CLO-212試験）における主な副作用は、悪心34例（55.7%）、嘔吐33例（54.1%）及び発熱性好中球減少症26例（42.6%）であった。また、欧州第Ⅱ相試験（BIOV-111試験）における主な副作用は、嘔吐47例（66.2%）、悪心34例（47.9%）、発熱性好中球減少症31例（43.7%）、頭痛30例（42.3%）、発熱25例（35.2%）であった。［5.1 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クロファラビンは、デオキシシチジンキナーゼ（dCK）によりクロファラビン三リン酸に変換され、DNAポリメラーゼαを阻害することで、DNAの合成を阻害する。また、クロファラビンはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することで、細胞内のデオキシリボヌクレオチド三リン酸（dNTP）を枯渇させ、DNAの合成を阻害する[14)]。

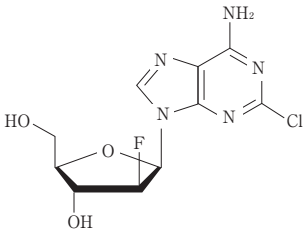
クロファラビンは、ミトコンドリアに作用し、チトクロームC及び他のアポトーシス誘導因子を介して、アポトーシスを誘導する[15)]。

18.2 抗腫瘍作用

クロファラビンは、ヒト急性リンパ性白血病細胞株を皮下に移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロファラビン（Clofarabine）
化　学　名：2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabino-furanosyl)-9*H*-purin-6-amine
分　子　式：$C_{10}H_{11}ClFN_5O_3$
分　子　量：303.68
性　　状：本品は白色～微黄色の固体である。
化学構造式：



21. 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

20mL×1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.6.6）
2）社内資料：細菌を用いた*in vitro*復帰突然変異試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.6.4）
3）社内資料：哺乳動物細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.6.4）
4）社内資料：ラットを用いた*in vivo*小核試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.6.4）
5）社内資料：ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.6.3）
6）社内資料：国内試験：第Ⅰ相臨床試験（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.1）
7）社内資料：*in vitro*蛋白結合試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4）
8）社内資料：*in vitro*血球移行性試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4）
9）社内資料：ヒト単離肝細胞を用いた*in vitro* CYP450誘導試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.4.7）
10）社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro* CYP450阻害試験（2013年3月25日承認、CTD2.6.4.7）
11）社内資料：母集団薬物動態解析（2013年3月25日承認、CTD2.7.2.3）
12）Jeha S, et al.：J Clin Oncol. 2006;24(12):1917-23
13）社内資料：海外試験：第Ⅱ相臨床試験（2013年3月25日承認、CTD2.7.6.3、2.7.6.5）
14）Xie K C, et al.：Cancer Res. 1996;56(13):3030-7
15）Genini D, et al.：Blood. 2000;96(10):3537-43
16）社内資料：マウスを用いた抗腫瘍効果（2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

＊2023年5月改訂（第2版、効能変更、用法変更、用量変更）
2022年1月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

急性白血病・悪性リンパ腫治療剤
劇薬、処方箋医薬品注)
シタラビン注射液

キロサイド®N注400mg
キロサイド®N注1g

Cylocide® N Injection

日本標準商品分類番号
874224

	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
承認番号	21700AMX00135000	22100AMX02302000
販売開始	2000年4月	2010年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Z15

1. 警告

〈シタラビン大量療法〉

1.1 シタラビン大量療法（以下、本療法）は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境で医師の管理下に置くこと。
また、緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。他の抗腫瘍剤と併用する場合、適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の電子添文を参照して十分注意すること。

1.2 本療法施行にあたっては、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。

1.3 本療法は強い骨髄機能抑制作用を有する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が確認されている。本療法を施行したすべての患者に強い骨髄機能抑制が起こり、その結果致命的な感染症及び出血等を惹起することがあるので、本療法施行にあたっては、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うなど、十分注意すること。[8.1.1、8.1.4、11.1.1参照]

1.4 感染症あるいは出血傾向が発現又は増悪し、致命的となることがあるので、本療法施行時に骨髄が低形成あるいは前治療又は他の薬剤による骨髄機能抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は施行しないこと。[9.1.1参照]

1.5 本療法により白血球（好中球）数が減少しているとき、38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合には感染症を疑い、血液培養により感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与すること。[8.1.1参照]

1.6 本療法施行にあたっては、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」に十分留意し、慎重に患者を選択すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症を合併している患者［感染症が増悪し致命的となることがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
有効成分	1管（20mL）中 シタラビン400mg	1バイアル（50mL）中 シタラビン1g
添加剤	塩化ナトリウム180mg	塩化ナトリウム450mg

3.2 製剤の性状

販売名	キロサイドN注400mg	キロサイドN注1g
剤形	水性注射剤	
pH	8.0～9.3	
浸透圧比	1.1～1.5	

＊4. 効能又は効果

○シタラビン大量療法
急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）における下記療法
・再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）
・地固め療法
再発又は難治性の悪性リンパ腫
ただし、急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫については他の抗腫瘍剤と併用する場合に限る。

○腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

6. 用法及び用量

〈シタラビン大量療法〉

＊(1) 急性骨髄性白血病
再発又は難治例に対する寛解導入療法（サルベージ療法）
通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、シタラビンとして1回3g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。
地固め療法
通常、成人には、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間静脈内投与、又は1回3g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間静脈内投与する。
小児に投与する場合には、シタラビンとして1回1～2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3～5日間静脈内投与、又は1回3g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間静脈内投与する。

(2) 急性リンパ性白血病
通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、12時間毎に3時間かけて点滴で最大6日間連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

(3) 悪性リンパ腫
通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して300～500mLとし、1日1～2回3時間かけて点滴で1～2日間（最大2回）連日静脈内投与する。
小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして1回2g/m²を12時間毎に3時間かけて点滴で3日間連日静脈内投与する。

なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。

〈腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 点滴時間は本剤の有効性及び安全性に関与しており、時間の短縮は血中濃度の上昇により中枢神経系毒性の増加につながるおそれがあり、時間の延長は患者の負担も大きく、薬剤の暴露時間増加により骨髄抑制の遷延に伴う感染症・敗血症の増加につながるおそれがある。
〈シタラビン大量療法〉
*7.2 他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の電子添文も参照すること。
*7.3 急性骨髄性白血病に対して本剤を使用する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本療法施行にあたっては、患者の状態を十分観察し、以下の事項について特に注意すること。
8.1.1 本療法の強い骨髄機能抑制作用により、白血球数減少及び免疫能が低下し、易感染状態になるので、感染予防として無菌状態に近い状況下（無菌室、簡易無菌室等）で治療を行うこと。また、必ず感染予防処置（消化管殺菌、真菌予防等）を行うこと。[1.3、1.5、9.1.1、11.1.1参照]
(1) 38℃以上あるいはそれ未満でも悪寒・戦慄を伴う発熱をみた場合、感染症を疑い、血液培養による感染菌の同定を試みるとともに、直ちに十分な種類・量の広域抗菌剤を投与する。また、抗菌剤が無効の場合は、好中球減少時にも有効な抗真菌剤を早期より併用する。
(2) G-CSFは、承認されている範囲内で、積極的に投与する。
8.1.2 他の抗腫瘍剤と併用する場合には、併用する薬剤の組合せ、用量等に注意すること。[10.2参照]
8.1.3 本療法中に急激に白血球数が減少し、高度の骨髄機能抑制が予想される場合は、効果と副作用を評価し、休薬、減量、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]
8.1.4 本療法開始後は、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査、肺機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.1参照]
8.1.5 本療法の継続に際しては、末梢血液及び骨髄の検査を行うなど、患者の状態を十分観察し、効果と副作用を評価し、減量、休薬、中止等、適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]
8.2 本療法に特有な副作用として眼症状、皮膚症状が知られている。
眼症状は結膜炎、眼痛、羞明、眼脂、結膜充血、角膜潰瘍等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン点眼剤により予防及び軽減することができる。皮膚症状は四肢末端に発疹、発赤、紅斑（しばしば高度の痛みを伴う）等が発現する。これらの症状は副腎皮質ホルモン剤により軽減することができる。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 骨髄機能抑制のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.4、8.1.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者（重篤な感染症を合併している患者を除く）
骨髄機能抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。[8.1.4参照]
9.2 腎機能障害患者
減量を考慮するなど、注意して投与すること。中枢神経系障害が多く発生するとの報告がある。副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
副作用が強くあらわれるおそれがある。
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、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。[9.5参照]
9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、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。[15.2参照]
9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。[9.4.1参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2参照]
9.7 小児等
副作用の発現に特に注意すること。
9.8 高齢者
60歳以上の高齢者には、中枢神経系障害があらわれやすいので十分注意し、1回投与量1.5g/m^{2}までの減量投与も考慮すること。また、用量並びに投与間隔に留意する等患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。
地固め療法においても、支持療法を積極的に行い、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本療法を高齢者に施行するにあたっては、患者の全身状態等を考慮し、慎重に患者を選択すること。

10. 相互作用
10.2 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
他の抗腫瘍剤放射線照射[8.1.2参照]	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。
フルシトシン[8.1.2参照]	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。
	フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン[8.1.2参照]	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	*in vivo*試験及び*in vitro*試験において、シタラビンの活性代謝物であるAra-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄機能抑制に伴う血液障害（頻度不明）
汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、網赤血球減少、巨赤芽球様細胞の発現等の副作用が強くあらわれることがある。白血球数や血小板数の減少により重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は、投与を中止すること。また、必要に応じて抗菌剤の投与又は血小板輸血等、適切な処置を行うこと。なお、高度な骨髄機能抑制の持続により、重

篤な感染症、敗血症、出血等を併発し、死亡した症例も報告されている。[1.3、8.1.1、8.1.3-8.1.5、9.1.1参照]

11.1.2 ショック（頻度不明）
呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 シタラビン症候群（頻度不明）
シタラビン症候群として発熱、筋肉痛、骨痛、ときに斑状丘疹性皮疹、胸痛、結膜炎及び倦怠感があらわれることがある。この症候群は通常薬剤投与後6～12時間で発現する。なお、このような症状があらわれた場合には副腎皮質ホルモン剤の投与等、適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.4 急性呼吸促迫症候群（2.4%）、間質性肺炎（頻度不明）
急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影・間質性陰影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝機能障害（2.4%）、黄疸（2.4%）
AST、ALT、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。高度な肝障害が引き起こされることがあり、また肝障害が遷延する傾向がある。このため、肝障害出現時には、肝機能の回復が認められるまで、適切な間隔にて肝機能検査を行うこと。肝障害出現時、肝機能の悪化や回復の遷延を引き起こす可能性のある薬剤は慎重に投与すること。

11.1.6 不整脈、心不全
完全房室ブロック（2.4%）、徐脈、心筋障害（いずれも頻度不明）があらわれることがある。

11.1.7 消化管障害（頻度不明）
消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害があらわれたとの報告がある。

11.1.8 中枢神経系障害
一般に可逆的である言語障害（7.3%）、運動失調（頻度不明）、傾眠（12.2%）、昏睡（頻度不明）、白質脳症（頻度不明）等の中枢神経系障害があらわれることがある。

11.1.9 肝膿瘍（頻度不明）

11.1.10 急性膵炎、肺浮腫、有痛性紅斑（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	脱毛（症）、発疹			
精神神経系		頭痛、活動低下	めまい、知覚不全	末梢神経障害
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢		口内炎、血便、イレウス、しゃっくり、舌痛、肛門周囲炎	腹痛
肝臓		LDH上昇、肝機能異常、Al-P上昇、γ-GTP上昇		
代謝異常		電解質異常、血中尿酸上昇・低下		
循環器		頻脈、低血圧	ECG異常、高血圧、心膜炎	
血液凝固系		フィブリノーゲン増加、凝固時間延長・短縮、FDP増加	播種性血管内凝固症候群、血痰、出血	
腎臓		BUN上昇・低下、尿糖陽性、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	尿潜血、尿円柱、尿中結晶、腎機能異常	
その他	倦怠（感）、発熱、CRP上昇	低蛋白血症、結膜炎、体重増加・減少、CK上昇・低下、感染、敗血症、ウロビリノーゲン陽性	薬物性発熱、筋（肉）痛、胸膜炎、腹水、IgG減少	血栓性静脈炎、出血性膀胱炎、浮腫（末梢性、顔面、頚部等）

13. 過量投与

13.1 症状
外国において、4.5g/m²を1時間かけて静脈内注入し、12時間毎に12回投与した結果、不可逆的な中枢神経系障害があらわれたとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 細菌汚染に注意して用時調製し、未使用の残液は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

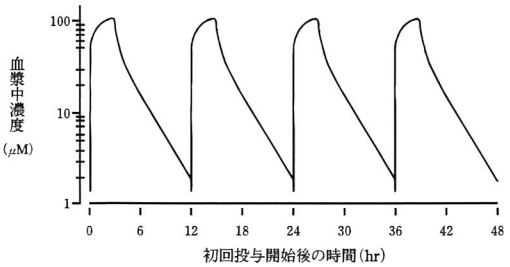
15.2 非臨床試験に基づく情報
染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている[1),2)]。また、細菌を用いた復帰突然変異試験において、変異原性が報告されている。[9.4.2、9.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
^{3}H-シタラビンの3g/m²を癌患者に単回静脈内投与した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相10～20分、第二相2～3時間の半減期で消失した[3)]（外国人データ）。

16.1.2 反復投与
急性白血病患者4例にシタラビン3g/m²/回を12時間毎に3時間持続点滴静脈内投与して得られた薬動学的パラメータを用いてシミュレートした血漿中シタラビン濃度推移を示す[4)]（外国人データ）。



シタラビン3g/m²を12時間毎に3時間持続点滴静脈内注射後の血漿中シタラビン濃度経時推移（シミュレーション）

16.4 代謝
シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside（Ara-U）に代謝された[3)]（外国人データ）。

16.5 排泄
シタラビン（Ara-C）を癌患者に静脈内投与あるいは持続点滴静脈内投与すると、大部分が24時間以内に尿中に排泄された[3)]（外国人データ）。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m^2)	患者数	24時間累積尿中排泄 (% of 用量、平均値)		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内投与	47～3000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内投与	100～400	4	83.8	7.8	76.0

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈シタラビン大量療法〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

43施設において再発あるいは難治性急性白血病を対象に臨床試験を実施した[5]。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 (「部分寛解」以上)
46.2% (18/39)	5.1% (2/39)	51.3% (20/39)

副作用発現頻度は100.0% (41例中41例) であった。主な副作用は、食欲不振39例 (95.1%)、倦怠 (感) 38例 (92.7%)、嘔気37例 (90.2%)、発熱36例 (87.8%)、嘔吐33例 (80.5%) であった。

17.1.2 海外臨床試験

(1) 再発・難治性急性リンパ性白血病に対する効果 (併用療法)

再発・難治性急性リンパ性白血病を対象に実施されたシタラビン大量療法 (2～3g/m²/12時間×4～10回) を組み入れた併用療法では、ミトキサントロンとの併用で完全寛解率64% (7/11例) 及び50% (12/24例)、L-アスパラギナーゼとの併用で完全寛解率45% (10/22例)、エトポシドとの併用で完全寛解率56% (10/18例) であった[6)-9)]。

(2) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する効果 (併用療法)

再発・難治性悪性リンパ腫を対象に実施されたシタラビン大量療法を組み入れた併用療法における完全寛解率はそれぞれ、DHAP (シタラビン2g/m²×2＋デキサメタゾン＋シスプラチン) で31% (28/90例)、ESHAP (シタラビン2g/m²×1＋エトポシド＋メチルプレドニゾロン＋シスプラチン) で37% (45/122例)、NOAC (シタラビン3g/m²×2＋ミトキサントロン) で23% (7/31例) であった[10)-12)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

シタラビン大量投与によりヌクレオシド細胞膜透過能の低下を克服する細胞外シタラビン濃度を得る[13]。

再発・難治性白血病患者では白血病細胞におけるヌクレオシド細胞膜透過能が低下していると考えられている[14]。シタラビン大量療法で細胞外のシタラビン濃度を高めることにより、細胞内外の濃度差が大きくなり、トランスポーターを介する膜透過が亢進し、細胞内シタラビン濃度が上昇する。そのため、リン酸化の基質であるシタラビンの量が増加し、結果的に細胞内Ara-CTP濃度の上昇をもたらし、抗腫瘍効果に結びつくものと考えられる[15]。

18.2 薬理作用

18.2.1 シタラビン大量投与により細胞内Ara-CTP濃度を高め、薬剤耐性を克服する[16),17)]。

18.2.2 シタラビン大量投与時に生成するAra-Uがシタラビンの殺細胞作用及び抗腫瘍効果を増強させる[16),18),19)]。

(1) 生成物の競合阻害を介しデオキシシチジンデアミナーゼによるシタラビン不活性化を抑制する。

(2) 細胞周期をS期に滞留させ、このS期細胞の蓄積が、デオキシシチジンキナーゼ等のS期に特異的な酵素の相対的増加を引き起こし、シタラビン→Ara-CMP→Ara-CTP→シタラビン-DNAの代謝を促進する。

18.2.3 シタラビン大量投与により到達する最高血漿中濃度以下の濃度で、細胞周期のS期に特異的にアポトーシスを誘導する[20),21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

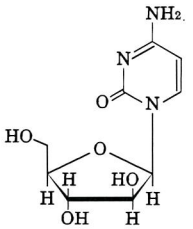
一般的名称：シタラビン (Cytarabine) (JAN)

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：$C_9H_{13}N_3O_5$

分子量：243.22

化学構造式：



融点：約214℃ (分解)

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

22．包装

〈キロサイドN注400mg〉

10管

〈キロサイドN注1g〉

1バイアル

23．主要文献

1) Benedict WF, *et al*. : Science. 1971;171:680-2
2) Kouri RE, *et al*. : Cancer Res. 1975;35:2413-8
3) Ho DHW, *et al*. : Clin Pharmacol Ther. 1971;12 (6) :944-54
4) Capizzi RL, *et al*. : J Clin Oncol. 1983;1 (12) :763-71
5) 宮脇修一他：癌と化学療法. 1998;25 (14) :2229-42
6) Hiddemann W, *et al*. : Sem Oncol. 1987;14 (2) S1:73-7
7) Wells RJ, *et al*. : J Clin Oncol. 1985;3 (7) :998-1004
8) Gore M, *et al*. : Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23:373-6
9) Hiddemann W, *et al*. : Leukemia. 1990;4 (9) :637-40
10) Velasquez WS, *et al*. : Blood. 1988;71 (1) :117-22
11) Velasquez WS, *et al*. : J Clin Oncol. 1994;12 (6) :1169-76
12) Ho AD, *et al*. : Cancer. 1989;64:1388-92
13) White JC, *et al*. : J Clin Invest. 1987;79:380-7
14) Wiley JS, *et al*. : J Clin Invest. 1982;69:479-89
15) Furth JJ, *et al*. : Cancer Res. 1968;28:2061-7
16) Yang JL, *et al*. : J Clin Invest. 1985;75:141-6
17) Kees UR, *et al*. : Cancer Res. 1989;49:3015-9
18) Chandrasekaran B, *et al*. : Cancer Chemother Pharmacol. 1992;29:455-60
19) Chandrasekaran B, *et al*. : Cancer Res. 1989;49:3259-66
20) Gunji H, *et al*. : Cancer Res. 1991;51:741-3
21) Gorczyca W, *et al*. : Cancer Res. 1993;53:3186-92

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当

〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

フリーダイヤル　0120-321-372

TEL　075-321-9064

FAX　075-321-9061

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

＊添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

2021年4月改訂（第1版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：5年

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
874239

抗悪性腫瘍剤
抗腫瘍性抗生物質結合抗CD22モノクローナル抗体
イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

ベスポンサ®点滴静注用1mg

BESPONSA® Injection 1mg

承認番号	23000AMX00021
販売開始	2018年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 静脈閉塞性肝疾患（VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。［7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1参照］

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベスポンサ点滴静注用1mg	
有効成分	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）	1mg
添加剤	トロメタモール	10mg
	精製白糖	201mg
	ポリソルベート80	0.4mg
	塩化ナトリウム	2.3mg
	塩酸	適量

3.2 製剤の性状

本剤は白色～類白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

pH	7.4～8.6［0.25mg/mL注射用水］
浸透圧	165～245mOsm/kg［0.25mg/mL注射用水］

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

4. 効能又は効果

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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、適応となる患者の選択を行うこと。

5.3 ~~本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、~~造血幹細胞移植（HSCT）の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本剤投与によるHSCT施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。［7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、15.1.1参照］

6. 用法及び用量

通常、~~成人には~~イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m^2（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/m^2（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。

成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 成人では、1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。小児では、1サイクル目の期間は原則21日間、2サイクル目以降は原則28日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、42日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として0.5mg/m^2（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。

7.2 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

7.2.1 HSCTの施行を予定している場合

投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。［1.2、5.3、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照］

7.2.2 HSCTの施行を予定していない場合

6サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。

7.3 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL注）以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が50,000/μL以上になるまで休薬する。

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL 未満又は血小板数 50,000/μL[注] 未満	2 サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ・好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ・好中球絶対数が 1,000/μL 以上、かつ血小板数が 50,000/μL 以上

注) 次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS 又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍超又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍超[注1)]	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下又は AST/ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤な infusion reaction の場合は、投与を中止する。
グレード 2[注2)] 以上の非血液毒性	投与前に、グレード 1 又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

注 1) ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注 2) グレードは CTCAE version 3.0 に準じる。

用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7 日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は 6 日間以上あけること)
7 日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14 日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を 25%減量する。 1 サイクルの各投与量を 25%減量した後の発現：次の 1 サイクルあたりの投与回数を 2 回にする。 1 サイクルの投与回数を 2 回とした後の発現：投与を中止する。
28 日超	投与中止を考慮する。

7.5 infusion reaction を軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。[11.1.5 参照]

7.6 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 VOD/SOS 等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCT の施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後の HSCT において、前処置として 2 種類のアルキル化剤は避け、HSCT 施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。[1.2、5.3、7.2.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

8.4 腫瘍崩壊症候群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等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HSCT 施行歴のある患者

VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

9.1.2 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。[8.2、11.1.2、11.1.3 参照]

9.1.3 末梢血芽球数が 10,000/μL を超える患者

本剤による治療前に、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を 10,000/μL 以下にすることが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者

肝疾患が増悪する又は VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、11.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物試験(ラット)において、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[1)]。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児~~小児~~等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、11.1.1、15.1.1 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝障害

VOD/SOS(2.2~~2.4~~%)、γ-GTP 増加(12.1~~12.8~~%)、AST 増加(13.5~~10.4~~%)、高ビリルビン血症（9.0~~10.4~~%）、ALT 増加（11.2~~8.5~~%）、血中アルカリホスファターゼ増加（4.5~~5.5~~%）等があらわれることがある。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8 参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（36.3~~39.0~~%）、血小板減少（33.2~~34.8~~%）、白血球減少（23.8~~24.4~~%）、貧血(22.9~~22.6~~%)、発熱性好中球減少症(14.3~~14.0~~%)、リンパ球減少（11.2~~12.8~~%）、汎血球減少症（0.4~~0.6~~%）等があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 感染症

肺炎（1.8~~2.4~~%）、敗血症（1.8%）、敗血症性ショック（0.9~~1.2~~%）等があらわれることがある。[9.1.2 参照]

11.1.4 出血

鼻出血（4.5~~3.7~~%）、消化管出血（0.9~~1.2~~%）等があらわれることがある。

11.1.5 infusion reaction

発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction（18.8~~17.1~~%）があらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた

場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。[7.5参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.0~~1.8~~%）

[8.4参照]

11.1.7 膵炎

膵炎（0.4%~~頻度不明~~）、リパーゼ増加（4.5~~6.1~~%）、アミラーゼ増加（1.8~~2.4~~%）等があらわれることがある。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	~~2~~~5%未満
消化器	悪心、嘔吐、~~下痢、~~腹痛、下痢	便秘、口内炎、腹水
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症
精神・神経		不眠症、味覚異常
皮膚		そう痒症、発疹
筋骨格系		四肢痛
その他	疲労、頭痛、発熱	浮腫、無力症、QT間隔延長

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光（紫外線）を避けること。

14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.3 溶解方法

(1) 1バイアルに日局注射用水4mLを加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。

(2) 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液（調製後溶液：濃度0.25mg/mL）は無色澄明～わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

(3) 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 希釈方法

(1) 溶解から希釈は4時間以内に行うこと。

(2) 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル（調製後溶液：濃度0.25mg/mL）から抜きとり、総液量約50mLとなるように点滴容器（日局生理食塩液）に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。

(3) 点滴容器は、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。

(4) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 希釈液が2～8℃で保存されている場合は、投与約1時間前に室温に戻しておくこと。

14.2.2 ろ過する場合は、ポリエーテルスルホン（PES）製、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又は親水性ポリスルホン（HPS）製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は光の影響を受けやすいため、投与時は光（紫外線）を避けること。

14.3.2 点滴ラインは、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。他剤との混注はしないこと。

14.3.3 溶解から投与終了迄は8時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCTが施行された患者集団において、対照（化学療法）群（n＝33）に対する本剤群（n＝77）のハザード比は1.376［97.5%信頼区間：0.729, 2.596］）であった。また、HSCT施行100日後までの死亡は、本剤群で20/77例（26.0%）、対照群で2/33例（6.1%）であった。［5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8参照］

15.1.2 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精嚢の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、膣又は乳腺の萎縮が認められた[2)]。

15.2.2 マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質であるN-Ac-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した[3)]。

15.2.3 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.9倍の曝露量で1例に変異肝細胞巣が認められた[4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者に本剤を1サイクル28日（初回サイクルのみ21日）とし、1日目は0.8mg/m^2、8及び15日目は0.5mg/m^{2}で点滴静注したとき、162例の薬物動態解析対象集団（日本人患者13例）の血清中濃度を以下に示す[5)]。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度

サイクル	第1日目の投与量（mg/m^2）	測定日（日）	濃度[注1,注2]（ng/mL）			
			n	投与前	n	投与終了時
1	0.8	1	－	－	128	211（110）
		8	151	6.84（276）	126	194（117）
		15	147	21.3（168）	117	170（46）
2	0.8	1	27	11.5（145）	27	231（43）
		8	24	46.8（79）	0	NA
	0.5	1	94	38.2（134）	80	222（56）
		8	91	65.9（75）	0	NA
4	0.8	1	2	78.2, 109	1	330
		8	2	164, 190	0	NA
	0.5	1	42	58.2（49）	34	316（119）
		8	36	89.3（35）	0	NA

注1）平均値（%変動係数）（n＝1又は2の場合は個別値）、－：測定せず、NA：データなし

注2）濃度は1.8mg/m^{2}投与（1サイクルを21～28日間として0.8mg/m^2、0.5mg/m^{2}及び0.5mg/m^{2}を分割投与）したときの実測値であり、観測値が定量下限（1ng/mL）未満の場合は0ng/mLとして計算した。

16.3 分布

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例（日本人13例及び外国人221例）の定常状態（4サイクル目）における総分布容積は約12Lであった。

*in vitro*試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）のヒト血漿蛋白に対する結合率は約97%である。

*in vitro*試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHは、P-糖タンパク質の基質であることが示されている[6～8)]。

16.4 代謝

*in vitro*試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHは主に非酵素的な還元で代謝されると考えられる。N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHはヒト血清中にはほとんど検出されない。

再発又は難治性のCD22陽性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1.8mg/m^{2}を1時間かけて静脈内投与[注)]した後の尿中には、N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH、N-アセチル-ε-カリケアマイシン、脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖部分、N-アセチル-ε-カリケアマイシンの一酸化体及びN-アセチル-ε-カリケアマイシンの還元体が検出された[9,10)]。

注）本剤の承認用法・用量は「1日目は0.8mg/m^2（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/m^2（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。」である。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例（日本人13例及び外国人221例）の定

常状態（4 サイクル目）におけるクリアランスは 0.0333L/hr であり、終末相の半減期は 12.3 日であった[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤を 1 サイクル 28 日（初回サイクルのみ 21 日）とし、1 日目は 0.8mg/m^2、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2 で点滴静注したときの 47 例の薬物動態解析対象集団（日本人患者 6 例）の 4 サイクル目までの血清中濃度は、成人の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者に同じ用法・用量で本剤を投与したときと同程度であった。また、小児を含めた母集団薬物動態解析の結果、本剤を 1 サイクル 28 日（初回サイクルのみ 21 日）とし、1 日目は 0.8mg/m^2、8 及び 15 日目は 0.5mg/m^2 で点滴静注したときの本剤の体内動態は、1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者 59 例（日本人 6 例及び外国人 53 例）と成人の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者 234 例（日本人 13 例及び外国人 221 例）とで臨床的に意義のある違いはなかった[11]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

1 又は 2 レジメンの化学療法歴がある再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者[注1)]を対象として、本剤群又は対照（化学療法[注2)]）群に無作為化し、有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である CR 又は CRi を達成した患者の割合（CR＋CRi 率）[注3)]の解析の結果は下表のとおりであり、対照群に対する本剤群の優越性が示された[12)]。

注 1）フィラデルフィア染色体陽性の場合は、前治療歴としてイマチニブメシル酸塩を除く少なくとも 1 つのチロシンキナーゼ阻害剤に治療抵抗性又は不耐容である患者が組入れ対象とされた。また、末梢血芽球数が 10,000/μL 以下の患者が組入れ対象とされた。

注 2）「フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（FLAG）」、「シタラビン＋ミトキサントロン」又は「高用量シタラビン（HIDAC）」から選択

注 3）以下の条件をすべて満たすことを CR とした。また、CR のうち血小板数又は好中球絶対数の回復（血小板数 100,000/μL 以上又は好中球絶対数 1,000/μL 以上）を伴わない場合を CRi とした。
- 骨髄中の芽球が 5%未満
- 末梢血中の白血病芽球及び髄外病変の消失
- 末梢血の血小板数が 100,000/μL 以上、かつ好中球絶対数が 1,000/μL 以上

寛解（CR＋CRi）率の結果（2014 年 10 月 2 日データカットオフ）

	本剤群 （109 例）	対照群 （109 例）
CR 又は CRi を達成した被験者数 CR+CRi 率%（95%信頼区間）	88/109 例 80.7（72.1，87.7）	32/109 例 29.4（21.0，38.8）
p 値[注4)]	p<0.0001	

注 4）x^2 検定（有意水準片側 0.0125）

また、全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の最終解析時の結果は本剤群で 7.7［6.0，9.2］ヵ月、対照群で 6.7［4.9，8.3］ヵ月であり、対照群に対する本剤群の優越性は示されなかった[12)]（ハザード比 0.770［97.5%信頼区間：0.578，1.026］、［層別 log-rank 検定 p=0.0203（有意水準片側 0.0104）］、2016 年 3 月 8 日データカットオフ）。

本剤が投与された 164 例中（日本人 13 例を含む）140 例（85.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少 64 例（39.0%）、血小板減少 57 例（34.8%）、白血球減少 40 例（24.4%）、貧血 37 例（22.6%）、infusion reaction 28 例（17.1%）、悪心 25 例（15.2%）、発熱性好中球減少症 23 例（14.0%）、疲労 23 例（14.0%）、リンパ球減少 21 例（12.8%）、γ-GTP 増加 21 例（12.8%）、AST 増加 17 例（10.4%）、高ビリルビン血症 17 例（10.4%）等であった。

17.1.2 小児の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験

1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者[注5)] 6 例に本剤を投与した。CR 又は CRi を達成した患者の割合（CR＋CRi 率）[注3)]は 5/6 例（83.33%［95%信頼区間：35.88%，99.58%］）であった[13)]。

注 5）初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められた患者の場合は、初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者が組み入れ対象とされた。また、フィラデルフィア染色体陽性患者の場合は、第 2 又は 3 世代のチロシンキナーゼ阻害剤および標準的な寛解導入療法による前治療を少なくとも 1 回受け、かつ治療抵抗性である患者が対象とされた。

本剤が投与された 6 例中 6 例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。2 例以上に認められた副作用は、AST 増加 4 例（66.7%）、ALT 増加 4 例（66.7%）、嘔吐 2 例（33.3%）、Infusion reaction 2 例（33.3%）、口内炎 2 例（33.3%）、皮膚および皮下組織の詳細不明の局所感染 2 例（33.3%）であった。

17.1.3 小児の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

1 歳以上 18 歳未満の再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病患者[注6)] 53 例に本剤を投与した。第Ⅱ相パートの主要評価項目である CR、CRp 又は CRi を達成した患者の割合（CR＋CRp＋CRi 率）[注7)]は 22/28 例（78.6%［95%信頼区間：59.0%，91.7%］）であった[14)]。

注 6）造血幹細胞移植後の初回再発、第 2 再発以降若しくは難治性、又は初回診断後に 2 つ以上の寛解導入療法に対して治療抵抗性である、若しくは初回再発の後に 1 つ以上の寛解導入療法に対して治療抵抗性である患者が対象とされた。

注 7）以下の条件をすべて満たすことを CR とした。また、CR のうち血小板数の回復（血小板数 50,000/μL 超）のみを伴わない場合を CRp とし、CR のうち血小板数又は好中球絶対数の回復（血小板数 50,000/μL 超又は好中球絶対数 500/μL 超）を伴わない場合を CRi とした。
- 骨髄中の芽球が 5%未満
- 末梢血中の白血病芽球及び髄外病変の消失
- 末梢血の血小板数が 50,000/μL 超、かつ好中球絶対数が 500/μL 超

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートで本剤が投与された 53 例中 44 例（83.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少 17 例（32.1%）、血小板減少 16 例（30.2%）、貧血 13 例（24.5%）、白血球減少 13 例（24.5%）、嘔吐 12 例（22.6%）、Infusion reaction 12 例（22.6%）、悪心 10 例（18.9%）、AST 増加 9 例（17.0%）、発熱性好中球減少症 9 例（17.0%）、ALT 増加 7 例（13.2%）、腹痛 7 例（13.2%）、疲労 6 例（11.3%）、頭痛 6 例（11.3%）、腫瘍崩壊症候群 6 例（11.3%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、CD22 抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、加水分解を受けて生じた N-アセチル-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA 二本鎖を切断することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[15), 16)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro* 試験

CD22 陽性の急性リンパ性白血病細胞由来 Reh、RS4；11 及び SUP-B15 細胞株に対して増殖抑制作用を示した[17)]。

18.2.2 *in vivo* 試験

Reh 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、Reh 細胞株を静脈内移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、がんの進展による後肢麻痺発症の抑制を示した[18)]。

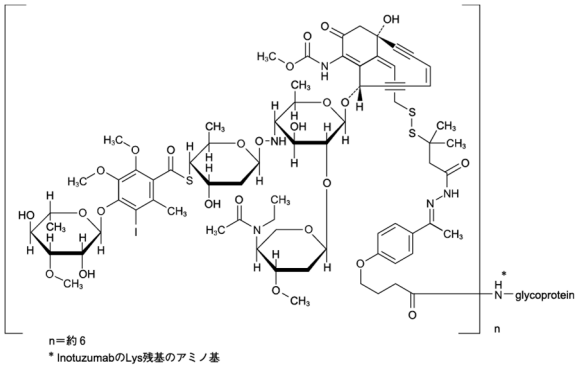
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
（Inotuzumab Ozogamicin （Genetical Recombination））［JAN］

本質：イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に、オゾガマイシン（メチル｛(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-ジデオキシ-4-｛[(4-*S*-｛4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル-α-$_L$-マンノピラノシル）オキシ］-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル｝-4-スルファニル-β-$_D$-*リボ*-ヘキソピラノシル）オキシ］アミノ｝-2-*O*-［2,4-ジデオキシ-4-（*N*-エチルアセトアミド）-3-*O*-メチル-α-$_L$-*トレオ*-ペントピラノシル］-β-$_D$-グルコピラノシルオキシ）-13-［2-（｛4-［2-（1-｛[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル｝エチリデン）ヒドラジニル］-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル｝ジスルファニ

ル）エチリデン］-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ［7.3.1］トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル｝カルバミン酸（$C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$；分子量：1,681.68））が結合している。抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒトCD22抗体の相補性決定部及びヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4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である。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、本剤の包装を開封後も、バイアルを箱に入れて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.4.1.2、2.6.6.9.5）［L20171116033］
2）社内資料：反復投与毒性試験（雌雄生殖器への影響）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.9.3、2.6.6.9.4）［L20171116031］
3）社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.4.）［L20171116035］
4）社内資料：反復投与毒性試験（前腫瘍性／腫瘍性病変）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.9.8）［L20171116032］
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B1931022試験）~~（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.7.2.3.9）~~［L20171116016］
6）社内資料：母集団薬物動態解析（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.7.2.3.5）［L20171116017］
7）社内資料：タンパク結合率に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.4.2）［L20171116018］
8）社内資料：トランスポーターに関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.4.4）［L20171116020］
9）社内資料：代謝経路に関する試験（*in vitro*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.5.3）［L20171116023］
10）社内資料：代謝経路に関する試験（*in vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.5）［L20171116024］
11）臨床薬理試験結果の比較と解析（承認年月日：20XX.X.X、CTD 2.7.2.3）
12）Kantarjian H.M. et al.：N Engl J Med. 2016; 375 (8)：740-753
13）国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1試験）（承認年月日：20XX.X.X、CTD 2.7.3.2.1.1）
14）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059試験）（承認年月日：20XX.X.X、CTD 2.7.3.2.1.2）
15）社内資料：作用機序に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.2.1）［L20171116027］
16）Shor, B. et al.：Mol Immunol. 2015; 67 (2 Pt A)：107-116
17）社内資料：薬効薬理試験（*in vitro*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.2.2.1）［L20171116028］
18）社内資料：薬効薬理試験（*in vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.2.2.2）［L20171116029］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　~~製品情報センター~~
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　~~学術情報ダイヤル~~　0120-664-467
~~FAX　03-3379-3053~~

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

004
PAA132131

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

（現行の効能又は効果から変更なし）

以下に示す小児における臨床試験の結果に基づき，成人と同じ効能又は効果（案）が適切と考え，現行から変更なしとした。

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

1.2.1. 有効性

小児の再発又は難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象として欧州で実施された ITCC-059 試験の第 2 相コホートでは，主要評価項目である全治療期間の最良効果としての完全寛解率（完全寛解（CR）+血小板数の回復を伴わない完全寛解（CRp）+血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）率）は 78.6%（95% CI: 59.0%, 91.7%）で，帰無仮説の 30%を大幅に上回り（片側 p 値<0.0001）主要目的が達成された。CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 28 例中 22 例であった。また，Stratum 1A では CR，CRp または CRi を達成した治験参加者数は 25 例中 20 例であり，CR+CRp+CRi 率は 80.0%（95% CI: 59.3%, 93.2%）であった。さらに，第 2 相コホートでは，CR，CRp または CRi を達成した 22 例全例がフローサイトメトリーによる微小残存病変（MRD）陰性を達成し，MRD 陰性率は 100.0%（95% CI: 84.6%, 100.0%）であった。Stratum 1A では，CR，CRp または CRi を達成した 20 例のうち，フローサイトメトリーによる MRD 陰性例は 16 例であり，MRD 陰性率は 80.0%（95% CI: 56.3%, 94.3%）であった。

小児の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象として国内で実施された INO-Ped-ALL-1 試験では，全治療期間に CR または CRi を達成した治験参加者数は 6 例中 5 例であり，CR+CRi 率は 83.33%（95% CI: 35.88%, 99.58%）であった。また，CR または CRi を達成した 5 例のうち，MRD 陰性は 3 例であり，MRD 陰性率は 60.00%（95% CI: 14.66%, 94.73%）であった。

詳細は M2.5.4 項を参照。

1.2.2. 安全性

小児の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象とした ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験の結果より，本剤は忍容可能であり，管理可能な安全性プロファイルが示された。

詳細は M2.5.5 項を参照。

1.3. 効能又は効果に関連する注意（案）（下線部を追記，取消線を削除）

5.1 フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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、適応となる患者の選択を行うこと。

5.3 ~~本剤投与による造血幹細胞移植（HSCT）施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されていることから、~~造血幹細胞移植（HSCT）の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本剤投与によるHSCT施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。［7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、15.1.1参照］

1.4. 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 成人と同様に，本剤の薬効に基づき設定した。

5.2 小児を対象とした試験（ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験）の結果に基づき，成人と同様に設定した。

5.3 小児を対象とした試験（ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験）では既存の薬剤と比較して本剤が HSCT 施行後の全生存期間へ悪影響を及ぼすことを示唆するデータは得られていないことを踏まえ，現行の添付文書の 5.3 項を改訂した。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）（下線部を追記，取消線を削除）

通常、~~成人には~~イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m^2（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/m^2（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

小児の再発又は難治性の CD22 陽性 ALL 患者を対象として欧州で実施された ITCC-059 試験の結果から，本剤 1.8 mg/m^2/cycle は成人と同様に有効であることが示され，安全性は許容範囲で管理可能であった。また，国内で実施された INO-Ped-ALL-1 試験からも本剤の有効性が示唆される結果が得られ，忍容性は良好であった。さらに，臨床試験から得られた薬物動態（PK）データおよびそのデータを基に実施した母集団 PK 解析結果より，本剤の PK は日本人と外国人 ALL 患者間で類似しており，かつ，成人および小児 ALL 患者間でも類似していることが示された。これらの結果に基づき，成人と同一の用法及び用量を小児 ALL 患者に対しても設定することが適切と考えた。

詳細は M2.7.3.4 項を参照。

その後，審査の過程において，1 サイクル期間については小児を対象とした ITCC-059 試験の規定に合わせた設定とした。

2.3. 用法及び用量に関連する注意（案）（下線部を追記）

7.1 成人では、1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。小児では、1サイクル目の期間は原則21日間、2サイクル目以降は原則28日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、42日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として0.5mg/m^2（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。

7.2 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

7.2.1 HSCTの施行を予定している場合

投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。［1.2、5.3、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照］

7.2.2 HSCTの施行を予定していない場合

6サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。

7.3 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL 注) 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が50,000/μL以上になるまで休薬する。

好中球絶対数 1,000/μL未満又は血小板数 50,000/μL[注)] 未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ・好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ・好中球絶対数が1,000/μL以上、かつ血小板数が50,000/μL以上

注）次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍超又はAST/ALTが施設基準値上限の2.5倍超[注1)]	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍以下又はAST/ALTが施設基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤なinfusion reactionの場合は、投与を中止する。
グレード2[注2)] 以上の非血液毒性	投与前に、グレード1又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

注1）ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。

注2）グレードはCTCAE version 3.0に準じる。

用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節

7日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。（投与間隔は6日間以上あけること）
7日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を25%減量する。 1サイクルの各投与量を25%減量した後の発現：次の1サイクルあたりの投与回数を2回にする。 1サイクルの投与回数を2回とした後の発現：投与を中止する。
28日超	投与中止を考慮する。

7.5 infusion reactionを軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。［11.1.5参照］

7.6 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。

2.4. 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 小児を対象として実施された ITCC-059 試験において小児に対する本剤の有効性と安全性が確認されたため，ITCC-059 試験の 1 サイクルの期間の規定を反映して 7.1 項の 1 サイクルの期間を改訂した。

7.2～7.6 小児を対象とした試験（ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験）の結果に基づき，成人と同様に設定した。

使用上の注意（案）設定根拠

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下「本一変申請」という。）に当たり，現行の添付文書を変更する箇所およびその設定根拠を以下に示す。現行の添付文書に追記する箇所を下線で示し，削除する箇所を取消し線で示した。なお，現行の添付文書の内容に変更がない項目は記載を省略した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 HSCT 施行歴のある患者
VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。［1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1 参照］
9.1.2 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。［8.2、11.1.2、11.1.3 参照］
9.1.3 末梢血芽球数が 10,000/μL を超える患者
本剤による治療前に、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を 10,000/μL 以下にすることが望ましい。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝疾患のある又は VOD/SOS の既往歴のある患者
肝疾患が増悪する又は VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。［1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、11.1.1 参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物試験（ラット）において、臨床曝露量の 1.0 倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4 倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[1)]。［9.4 参照］
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒト IgG は母乳中へ移行することが知られている。
9.7 小児等
<u>低出生体重児、新生児、乳児</u>~~小児等~~を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。高齢者では HSCT 施行後の VOD/SOS の発現リスクが高くなるおそれがある。［1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、11.1.1、15.1.1 参照］

［設定根拠］

<u>9.1～9.6</u>
変更なし。

<u>9.7</u>
本一変申請のために，小児を対象とした試験（ITCC-059 試験および INO-Ped-ALL-1 試験）を実施したため，現行の添付文書の 9.7 項を改訂した。なお，これらの小児を対象とした試験では，1 歳未満の患者は対象としていなかったため，平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」を参考に，「小児等」を「低出生体重児、新生児、乳児」に変更した。

9.8
変更なし。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝障害
VOD/SOS（2.2~~2.4~~%）、γ-GTP 増加（12.1~~12.8~~%）、AST 増加（13.5~~10.4~~%）、高ビリルビン血症（9.0~~10.4~~%）、ALT 増加（11.2~~8.5~~%）、血中アルカリホスファターゼ増加（4.5~~5.5~~%）等があらわれることがある。［1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8 参照］

11.1.2 骨髄抑制
好中球減少（36.3~~39.0~~%）、血小板減少（33.2~~34.8~~%）、白血球減少（23.8~~24.4~~%）、貧血（22.9~~22.6~~%）、発熱性好中球減少症（14.3~~14.0~~%）、リンパ球減少（11.2~~12.8~~%）、汎血球減少症（0.4~~0.6~~%）等があらわれることがある。［8.2、9.1.2 参照］

11.1.3 感染症
肺炎（1.8~~2.4~~%）、敗血症（1.8%）、敗血症性ショック（0.9~~1.2~~%）等があらわれることがある。［9.1.2 参照］

11.1.4 出血
鼻出血（4.5~~3.7~~%）、消化管出血（0.9~~1.2~~%）等があらわれることがある。

11.1.5 infusion reaction
発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含む infusion reaction（18.8~~17.1~~%）があらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。［7.5 参照］

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.0~~1.8~~%）
［8.4 参照］

11.1.7 膵炎
膵炎（0.4%~~頻度不明~~）、リパーゼ増加（4.5~~6.1~~%）、アミラーゼ増加（1.8~~2.4~~%）等があらわれることがある。［8.5 参照］

［設定根拠］
B1931022 試験（データカットオフ：2016 年 3 月 8 日），INO-Ped-ALL-1 試験（治験終了日：2020 年 9 月 18 日），ITCC-059 試験の第 I 相パート（データカットオフ：2022 年 9 月 30 日）および第Ⅱ相パート（データカットオフ：2022 年 10 月 7 日）における安全性データを併合解析した結果（以下「3 試験の併合解析結果」という。）に基づき，11.1 項に記載した副作用の発現頻度を改訂した。

なお，「infusion reaction」は「投与開始時から投与終了後 1 歴日以内に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義し，「infusion reaction」以外の副作用は「Cycle 1 Day 1 以降，最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん剤療法（造血幹細胞移植の前処置を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義した。

11.2 その他の副作用

	5%以上	~~2~~~5%未満
消 化 器	悪心、嘔吐、~~下痢~~、腹痛、下痢	便秘、口内炎、腹水
代 謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症
精神・神経		不眠症、味覚異常
皮 膚		そう痒症、発疹
筋骨格系		四肢痛
そ の 他	疲労、頭痛、発熱	浮腫、無力症、QT 間隔延長

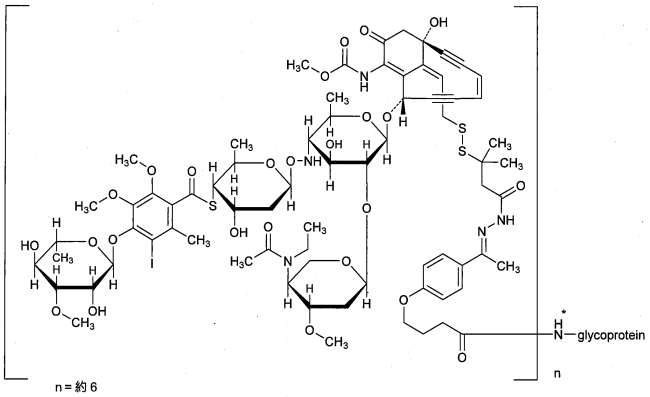
［設定根拠］
3 試験の併合解析結果において，2%以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象を記載した。但し，「味覚異常（1.3%）」については，現行の添付文書で既に注意喚起されていることより，削除することなく記載を残した。

また，最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）に合わせるため，「腹水（1.3%）」と「QT 間隔延長（0.4%）」を新たに追加した。

なお，11.1 項と同様に，「infusion reaction」以外の副作用は「Cycle 1 Day 1 以降，最終投与の 42 日後までに発現かつ新たな抗がん剤療法（造血幹細胞移植の前処置を含む）の開始前に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象」と定義した。

初回申請時に提出済みである。

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>一般名：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）
(Inotuzumab Ozogamicin (Genetical Recombination)) [JAN]
本　質：イノツズマブ　オゾガマイシンは，抗体薬物複合体（分子量：約 159,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約 149,000）の平均 6 個の Lys 残基に，オゾガマイシン（メチル{(1R,4Z,8S,13E)-8-(4,6-ジデオキシ-4-{[(4-S-{4-[(6-デオキシ-3-O-メチル-α-L-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル}-4-スルファニル-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-O-[2,4-ジデオキシ-4-(N-エチルアセトアミド)-3-O-メチル-α-L-トレオ-ペントピラノシル]-β-D-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル}エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸（$C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$; 分子量: 1,681.68））が結合している。
抗体部分は，ヒト化モノクローナル抗体で，マウス抗ヒト CD22 抗体の相補性決定部及びヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 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である。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはイノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^2（体表面積），8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。1 サイクル目は 21～28 日間，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。
なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体及び製剤：毒薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）
製剤：ベスポンサ点滴静注用 1 mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>概略の致死量
(mg/m^2)</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>ラット ♂♀</td><td>8.22～16.4</td></tr>
<tr><td>サル♂♀</td><td>>16.4</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/m²/週)	無毒性量 (mg/m²/週)	主な所見
ラット	1 ヵ月間	静脈内	0.41, 1.24, 4.07	得られていない	1.24 mg/m²/週以上：骨髄萎縮（♂），胸腺・脾臓・GALT・腸間膜・下顎リンパ節のリンパ萎縮，肝細胞肥大（♂），肝臓の髄外造血，坐骨神経軸索変性，精細管変性（♂），精巣・精巣上体・前立腺の小型化又は重量減少（♂），精巣上体の精子減少（♂），乳腺組織萎縮（♂） 4.07 mg/m²/週：リンパ球数・網赤血球数・赤血球パラメータ減少， ALT 増加，骨髄萎縮（♀），胸腺小型化，胸腺重量減少，肝細胞肥大（♀），肝細胞変性，オーバル細胞の過形成・核大型化（♂），頸髄（♀）・三叉神経・腰髄（休薬後）軸索変性， 前立腺・精嚢萎縮（♂），精嚢の小型化又は重量減少（♂），卵巣・子宮・腟萎縮（♀），子宮小型化（♀），卵巣・子宮重量減少（♀），子宮筋層・子宮内膜の厚みの減少及び腟上皮の層数の減少（♀），乳腺萎縮（♀）
	6 ヵ月間	静脈内	0.073, 0.218, 0.727	得られていない	0.073 mg/m²/週以上：肝臓の好酸性細胞巣・オーバル細胞過形成・血管拡張，肝腫大（♂）・肝重量増加，肝細胞空胞化・髄外造血の増加（♂），精巣細管変性（♂），精巣小型化・重量減少（♂），精巣上体の精子減少（♂），乳腺萎縮（♂） 0.218 mg/m²/週以上：肝臓の好塩基性細胞巣・肝細胞肥大・核の大型化，胆管線維症（♂），肝臓の線維化（♂） 0.727 mg/m²/週：体重・摂餌量減少，肝細胞腺腫・類洞拡張（♀），肝臓の髄外造血（♀），精嚢粘液減少（♂）
サル	1 ヵ月間	静脈内	0.36, 1.32, 4.20	1.32	4.20 mg/m²/週：嘔吐，糞便

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>異常，糞量減少，摂餌量減少，白血球数・リンパ球数・血小板数・赤血球パラメータ減少，下顎/腸間膜リンパ節・胸腺・脾臓のリンパ萎縮，精巣セルトリ細胞の細胞質萎縮・空胞化（♂），卵巣萎縮・重量減少（♀），子宮萎縮・重量減少（♀）</td></tr>
<tr><td></td><td>6 ヵ月間</td><td>静脈内</td><td>0.072,
0.216,
0.732</td><td>得られていない</td><td>0.216 mg/m^2/週以上：肝臓の類洞拡張，肝細胞肥大
0.732 mg/m^2/週：死亡，変異肝細胞巣（♀），胸腺・脾臓・腸間膜リンパ節の細胞減少（♂），卵巣萎縮（♀）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 III 相試験（B1931022 試験）
副作用の発現頻度：140/164 例（85.4%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数</th><th>発現頻度</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>64 例</td><td>39.0%</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>57 例</td><td>34.8%</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>40 例</td><td>24.4%</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>37 例</td><td>22.6%</td></tr>
<tr><td>Infusion reaction</td><td>28 例</td><td>17.1%</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>25 例</td><td>15.2%</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>23 例</td><td>14.0%</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>23 例</td><td>14.0%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

（変更）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）として 1 日目は 0.8 mg/m^2（体表面積），8 及び 15 日目は 0.5 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回，1 時間以上かけて点滴静脈内投与した後，休薬する。成人には，1 サイクル目は 21～28 日間，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。小児には，1 サイクル目は 21～42 日間，2 サイクル目以降は 28～42 日間を 1 サイクルとし，投与を繰り返す。投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>成人患者を対象とした国際共同第 III 相試験（B1931022 試験）
副作用の発現頻度：140/164 例（85.4%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数</th><th>発現頻度</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>64 例</td><td>39.0%</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>57 例</td><td>34.8%</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>40 例</td><td>24.4%</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>37 例</td><td>22.6%</td></tr>
<tr><td>Infusion reaction</td><td>28 例</td><td>17.1%</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>25 例</td><td>15.2%</td></tr>
<tr><td>発熱性好中球減少症</td><td>23 例</td><td>14.0%</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>23 例</td><td>14.0%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>等</td></tr>
</table>
小児患者を対象とした国内第 I 相試験（INO-Ped-ALL-1 試験）
副作用の発現頻度：6/6 例（100.0%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数</th><th>発現頻度</th></tr>
<tr><td>AST 増加</td><td>4 例</td><td>66.7%</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>4 例</td><td>66.7%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>2 例</td><td>33.3%</td></tr>
<tr><td>口内炎</td><td>2 例</td><td>33.3%</td></tr>
<tr><td>Infusion reaction</td><td>2 例</td><td>33.3%</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織の詳細不明の局所感染</td><td>2 例</td><td>33.3%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>等</td></tr>
</table>
小児患者を対象とした海外第 I/II 相試験（ITCC-059 試験）
副作用の発現頻度：44/53 例（83.0%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>発現例数</th><th>発現頻度</th></tr>
<tr><td>好中球減少</td><td>17 例</td><td>32.1%</td></tr>
<tr><td>血小板減少</td><td>16 例</td><td>30.2%</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>13 例</td><td>24.5%</td></tr>
<tr><td>白血球減少</td><td>13 例</td><td>24.5%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>12 例</td><td>22.6%</td></tr>
<tr><td>Infusion reaction</td><td>12 例</td><td>22.6%</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

			等 下線部を追記
会社	ファイザー株式会社		

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
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									
3.2.S		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.P　製剤									
3.2.P		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.A　その他									
3.2.A		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.R　各極の要求資料									
3.2.R		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3　参考文献									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.2　副次的薬理試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3　安全性薬理試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2　吸収									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3　分布									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4　代謝									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5　排泄									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3　毒性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3　その他の試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6　局所刺激性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　抗原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2　免疫毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4　依存性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7　その他の試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.3　参考文献									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
第5部　　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
		全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書及び関連情報									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1 （5.3.5.2.1 と同様）	INO-Ped-ALL-1 （WI235086）	日本における再発または難治性のCD22陽性小児急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの第I相試験	独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター等	2018年10月[redacted]日～2020年9月[redacted]日	日本	国内	社内資料 総括報告書 （国内試験）	評価	有
5.3.3.2.2 （5.3.5.2.2 と同様）	ITCC-059 （WI203581）	A Phase I/II Study of Inotuzumab Ozogamicin as a Single Agent and in Combination With Chemotherapy for Pediatric CD22-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Erasmus Medical Center – Sophia Children's Hospital	2017年1月[redacted]日～2022年9月[redacted]日	オーストリア, ベルギー, チェコ, デンマーク, フランス, ドイツ, アイルランド, イスラエル, イタリア, ノルウェー, スペイン, スウェーデン, スイス, オランダ, 英国	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価	有
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B193e-DP4-1490	Population Pharmacokinetic Analysis of Inotuzumab Ozogamicin in Pediatric Patients with CD22-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	INO-Ped-ALL-1（WI235086）	日本における再発または難治性のCD22陽性小児急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ オゾガマイシンの第I相試験	独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター等	2018年10月[redacted]日～2020年9月[redacted]日	日本	国内	社内資料 総括報告書 （国内試験）	評価	有
	INO-Ped-ALL-1（WI235086）	INO-Ped-ALL-1試験 追加解析　図表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	ITCC-059（WI203581）	A Phase I/II Study of Inotuzumab Ozogamicin as a Single Agent and in Combination With Chemotherapy for Pediatric CD22-Positive Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	Erasmus Medical Center – Sophia Children's Hospital	2017年1月[redacted]日～2022年9月[redacted]日	オーストリア, ベルギー, チェコ, デンマーク, フランス, ドイツ, アイルランド, イスラエル, イタリア, ノルウェー, スペイン, スウェーデン, スイス, オランダ, 英国	外国	社内資料 総括報告書 （外国試験）	評価	有
	ITCC-059（WI203581）	ITCC-059試験 追加解析　図表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	—	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書　第7回	ファイザー社	調査単位期間：2021年12月29日～2022年12月28日	—	国内および外国	社内資料	参考	—
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	INO-Ped-ALL-1（WI235086），ITCC-059（WI203581）	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3.7.2	INO-Ped-ALL-1（WI235086），ITCC-059（WI203581）	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3.7.3	INO-Ped-ALL-1（WI235086），ITCC-059（WI203581）	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.4　参考文献									
5.4.1	—	造血細胞移植ガイドライン 急性リンパ性白血病（成人）第3版（2020年9月）.	日本造血細胞移植学会	—	—	国内	—	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.2	—	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Overview. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023-November 9, 2022.	National Comprehensive Cancer Network	—	—	外国	__	参考	__
5.4.3	—	Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005.	Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	__
5.4.4	—	Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia.	Harrison CJ	—	—	外国	Br J Haematol	参考	__
5.4.5	—	患者調査.	厚生労働省	—	—	国内	__	参考	__
5.4.6	—	小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン2016年版.	日本小児血液・がん学会	—	—	国内	__	参考	__
5.4.7	—	疾患概念. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	薄井 紀子	—	—	国内	__	参考	__
5.4.8	—	1. B リンパ芽球性白血病／リンパ腫–非定型. 直江知樹, 朝長万左男, 中村栄男, 他編. WHO 血液腫瘍分類ーWHO 分類2008 をうまく活用するために.	福原 規子, 張替 秀郎, 一迫 玲	—	—	国内	__	参考	__
5.4.9	—	Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia.	Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, et al	—	—	外国	Pediatr Blood Cancer	参考	__
5.4.10	—	Treatment Architecture. Acute Lymphocytic Leukemia, Japan. Jan 2023（機密情報につき転用厳禁）.	CancerMPact® Cerner EnvizaSM/サイニクス株式会社	—	—	外国	__	参考	__
5.4.11	—	血液, 一般検査. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	秋山 秀樹	—	—	国内	__	参考	__
5.4.12	—	Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al	—	—	外国	Ann Oncol	参考	__
5.4.13	—	形態診断・細胞化学的検査・細胞表面形質検査. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	波多 智子	—	—	国内	__	参考	__
5.4.14	—	細胞・分子遺伝学的検査. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	谷脇 雅史, 志村 和穂, 兼子 裕人	—	—	国内	__	参考	__
5.4.15	—	Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023-November 9, 2022.	National Comprehensive Cancer Network	—	—	外国	__	参考	__
5.4.16	—	Acute Lymphoblastic Leukemia. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2023- May 31, 2023.	National Comprehensive Cancer Network	—	—	外国	__	参考	__
5.4.17	—	予後因子とリスク分類. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	山崎 悦子	—	—	国内	__	参考	__
5.4.18	—	Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights.	Harrison CJ	—	—	外国	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	参考	__
5.4.19	—	Acute lymphoblastic leukemia in adults. Leukemia 7th ed.	Hoelzer D, Gokbuget N	—	—	外国	Leukemia 7th ed	参考	__
5.4.20	—	小児ALL. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	康 勝好	—	—	国内	__	参考	__
5.4.21	—	Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia.	Campana D	—	—	外国	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	参考	__
5.4.22	—	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	—	—	外国	Blood	参考	__
5.4.23	—	Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia.	Campana D	—	—	外国	Curr Opin Hematol	参考	__
5.4.24	—	Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard−risk acute lymphoblastic leukemia.	Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al	—	—	外国	Blood	参考	__

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.25	—	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	—	—	外国	Blood	参考	—
5.4.26	—	Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993.	Patel B, Rai L, Buck G, et al	—	—	外国	Br J Haematol	参考	—
5.4.27	—	Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial.	Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.28	—	Minimal residual disease assessed by multi−parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia.	Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al	—	—	外国	Br J Haematol	参考	—
5.4.29	—	Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.	Beldjord X, Chevret S, Asnafi V, et al	—	—	外国	Blood	参考	—
5.4.30	—	Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study.	Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al	—	—	外国	Lancet Oncol	参考	—
5.4.31	—	化学療法. In: 薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版.	今井 陽俊	—	—	国内	—	参考	—
5.4.32	—	造血細胞移植ガイドライン 小児急性リンパ性白血病第3版（2018年9月）.	日本造血細胞移植学会	—	—	国内	—	参考	—
5.4.33	—	Treatment Architecture. Acute Lymphocytic Leukemia, Japan v1.1. May 2022（機密情報につき転用厳禁）.	CancerMPact® Cerner EnvizaSM/サイニクス株式会社	—	—	外国	—	参考	—
5.4.34	—	Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90.	Tallen G, Ratei R, Mann G, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.35	—	Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience.	Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al	—	—	外国	Cancer	参考	—
5.4.36	—	Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia.	Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al	—	—	外国	Leukemia	参考	—
5.4.37	—	Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study.	Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.38	—	Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study.	Ko RH, Ji L, Barnette P, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.39	—	Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group.	Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.40	—	Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.	von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.41	—	A phase 1b study of blinatumomab in Japanese children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Horibe K, Morris JD, Tuglus CA, et al	—	—	外国	Int J Hematol	参考	—
5.4.42	—	キムリア®点滴静注 添付文書（第7版）.	ノバルティスファーマ	—	—	国内	—	参考	—
5.4.43	—	Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia.	Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.44	—	Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL.	Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al	—	—	外国	Blood	参考	—
5.4.45	—	Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia.	Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al	—	—	外国	N Engl J Med	参考	—
5.4.46	—	日本における造血細胞移植. 2019年度 全国調査報告書.	日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会	—	—	国内	—	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.47	—	Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial.	Pennesi E, Michels N, Brivio E, et al	—	—	外国	Leukemia	参考	—
5.4.48	—	Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621.	O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al	—	—	外国	J Clin Oncol	参考	—
5.4.49	—	Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.	Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, et al	—	—	外国	Leukemia	参考	—