ビーリンサイト点滴静注用35μg
に係る
医薬品リスク管理計画書

アムジェン株式会社

（別紙様式2）

ビーリンサイト点滴静注用35μgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ビーリンサイト点滴静注用35μg	有効成分	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	アムジェン株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和8年4月20日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
神経学的事象	なし	なし
感染症		
サイトカイン放出症候群		
腫瘍崩壊症候群		
骨髄抑制		
膵炎		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

（別紙様式1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：アムジェン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年9月21日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	23000AMX00811000
国際誕生日	2014年12月3日		
販売名	ビーリンサイト点滴静注用35μg		
有効成分	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中にブリナツモマブ（遺伝子組換え）38.5 μgを含有する凍結乾燥注射剤		
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45 kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9 μg、それ以降は1日28 μgとする。 ○　体重が45 kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5 μg/m^2（体表面積）、それ以降は1日15 μg/m^2（体表面積）とする。ただし、体重が45 kg以上の場合の投与量を超えないこと。		
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		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和7年6月4日
変更内容の概要： ① 「承認条件」の「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。」を削除 ② 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」、「1.1 安全性検討事項」、「重要な特定されたリスク」の「神経学的事象」、「感染症」、「サイトカイン放出症候群」及び「膵炎」における追加の医薬品安全性監視活動「一般使用成績調査」及び「特定使用成績調査（長期使用）」を削除する。 ③ 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」、「1.1 安全性検討事項」、「重要な特定されたリスク」の「腫瘍崩壊症候群」及び「骨髄抑制」における追加の医薬品安全性監視活動「特定使用成績調査（長期使用）」を削除 ④ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「追加の医薬品安全性監視活動」の「一般使用成績調査」及び「特定使用成績調査（長期使用）」を削除し、「該当なし」を追加 ⑤ 「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「一般使用成績調査」及び「特定使用成績調査（長期使用）」の「実施状況」及び「報告書の作成予定日」を変更 ⑥ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂（添付資料）
変更理由： ① 承認条件の解除について厚生労働省より了承が得られたため ②③④⑤「一般使用成績調査」及び「特定使用成績調査（長期使用）」終了に伴う記載内容の更新 ⑥ 電子化された添付文書改訂に伴う改訂のため（添付資料）

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク

神経学的事象

重要な特定されたリスクとした理由：
本剤の神経学的事象に対する作用機序は明らかではないが、キメラ抗原受容体を用いたT細胞療法等のT細胞を用いた各種治療において同様の有害事象が発現している[1]。神経学的事象としては、脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症等があらわれることがある。

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ib/II相試験（20130265試験）および成人（18歳以上）の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第III相試験（00103311）、成人（18歳以上）の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第II相試験（20120216）、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を対象とした海外I/II相試験（MT103-205試験）において、本剤の投与を受けた患者全体の58.6%（258/440例）で神経学的事象が発現した。そのうちGrade3以上の事象は8.9%（39/440例）であった。全Gradeで発現頻度の高かった主な神経学的事象は、頭痛139例（31.6%）、不眠症42例（9.5%）及び振戦40例（9.1%）であり、そのうちGrade3以上は、頭痛 6例（1.4%）、不眠症1例（0.2%）及び振戦1例（0.2%）であった。
以下に脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症の発現状況を示す。

有害事象	全Grade	Grade 3以上
脳神経障害	5(1.1%)	0(0.0%)
脳症	7(1.6%)	4(0.9%)
痙攣発作	9(2.0%)	3(0.7%)
錯乱状態	17(3.9%)	4(0.9%)
失語症	9(2.0%)	2(0.5%)

（N=440）
以上より、臨床試験で本剤の投与を受けた患者に神経学的事象が認められ、重篤例も報告されているため、本事象を重要な特定されたリスクとして設定した。

1) Topp MS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16 (1):57-66.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常の医薬品安全性監視活動
【選択理由】
通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。
【選択理由】
臨床試験における神経学的事象の発現状況や対処法等の情報を医療従事者に提供し、本事象に対する適切な対応を促すため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：
国内臨床試験（20130265試験）および海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤の投与を受けた患者全体の60.0%（264/440例）で感染症が発現した。そのうちGrade3以上の事象は、31.8%（140/440例)であった。

以下に主な感染症の発現状況を示す。

有害事象名	全Grade	Grade 3以上
医療機器関連感染	29(6.6%)	21(4.8%)
敗血症	24(5.5%)	22(5.0%)
上気道感染	23(5.2%)	2(0.5%)
ウイルス性上気道感染	23(5.2%)	0(0.0%)

（N=440）

なお、国内及び海外臨床試験（20130265、00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤との因果関係が否定されなかった感染症の死亡例は7例（1.6%）であり、その内訳は、敗血症2例（0.5%）、敗血症性ショック1例（0.2%）、細菌感染1例（0.2%）、気管支肺アスペルギルス症1例（0.2%）、好中球減少性敗血症1例（0.2%）、敗血症性症候群1例（0.2%）であった。

以上より、本剤の投与を受けた患者において高い割合で感染症が認められ、重篤例も報告されているため、本事象を重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常の医薬品安全性監視活動
【選択理由】
通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
【選択理由】
感染症に関する情報を医療関係者に提供し、注意を促すため。

サイトカイン放出症候群

重要な特定されたリスクとした理由：
本剤によりT細胞が活性化され、サイトカインの放出が促されることにより、サイトカイン放出症候群（以下、CRS）が発現する。サイトカインが体循環に放出されると、発熱、悪寒/戦慄、頭痛、振戦、悪心/嘔吐、下痢、腹痛、倦怠感、筋肉痛/関節痛や疼痛、及び全身の脱力等の全身症状を引き起こす[1)]。多くの患者において症状は軽度から中等度であるが、場合によっては重篤な、生命を脅かす強力なサイトカイン放出（サイトカインストーム）を引き起こすこともある。また、随伴徴候として、肝酵素上昇、播種性血管内凝固があらわれることがある。なお、アナフィラキシーショック等のinfusion reactionがあらわれることがあり、infusion reactionの徴候及び症状はCRSと臨床的に判別が困難なことがある。
国内臨床試験（20130265試験）および海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤の投与を受けた患者全体の18.9%（83/440例）でCRS及びCRSに関連した事象が発現した。そのうちGrade3以上の事象は、5.2%（23/440例）であった。

以下にCRS及びCRSに関連した事象の発現状況を示す。

有害事象名	全Grade	Grade 3以上
サイトカイン放出症候群	74(16.8%)	18(4.1%)
毛細血管漏出症候群	6(1.4%)	2(0.5%)
貪食細胞性組織球症	6(1.4%)	5(1.1%)
サイトカインストーム	2(0.5%)	0(0.0%)

（N=440）

そのうち、海外第III相試験（00103311試験）では、本剤投与群において16.1%（43/267例）にCRSが発現したが、標準治療群において発現は認められなかった。

なお、国内及び海外臨床試験（20130265、00103311、20120216、MT103-205試験）において、infusion reactionは83.6%（368/440例）で発現し、アナフィラキシーショックは0.2%（1/440例)で発現が認められた。

以上より、臨床試験で本剤の投与を受けた患者に重篤なCRSが認められており、標準治療群との比較試験においては本剤投与群でのみCRSが認められたことから、本事象を重要な特定されたリスクとして設定した。

1) Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood. 1999;94:2217-2224.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常の医薬品安全性監視活動
【選択理由】
通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。
【選択理由】
臨床試験におけるCRSの発現状況、処置内容等を医療従事者に提供し、本事象に対する適切な対応を促すため。

腫瘍崩壊症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）は、がん細胞が急速に死滅（崩壊）する際に生じ、高カリウム血症、高リン酸血症、高尿酸血症、低カルシウム血症等を伴い、致死性不整脈、痙攣発作及び/又は腎不全を誘発する可能性もある[1),2)]。 国内臨床試験（20130265試験）および海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤の投与を受けた患者全体3.6%（16/440例）でTLSが発現した。そのうちGrade3以上のTLSは3.0%（13/440例）であった。 以上より、本剤の投与を受けた患者でTLSが認められ、重篤例も報告されているため、本事象を重要な特定されたリスクとして設定した。 1) Del Toro G1, Morris E, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches. Clin Adv Hematol Oncol. 2005;3:54-61. 2) Cairo MS1, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127:3-11.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 腫瘍崩壊症候群に関する情報を医療関係者に提供し、注意を促すため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：
国内臨床試験（20130265試験）および海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤の投与を受けた患者全体の66.8%（294/440例)で骨髄抑制が発現した。そのうちGrade3以上の事象は、60.7%（267/440例）であった。

以下に主な骨髄抑制の発現状況を示す。

有害事象名	全Grade	Grade 3以上
貧血	138(31.4%)	111(25.2%)
血小板減少	126(28.6%)	110(25.0%)
発熱性好中球減少症	115(26.1%)	100(22.7%)
好中球減少	111(25.2%)	104(23.6%)

（N=440）

なお、国内及び海外臨床試験（20130265、00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤との因果関係が否定されなかった骨髄抑制に関連する死亡例は好中球減少性敗血症1例（0.2%）であった。
以上より、臨床試験で本剤の投与を受けた患者に骨髄抑制が認められ、重篤例も報告されているため、本事象を重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常の医薬品安全性監視活動
【選択理由】
通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
【選択理由】
骨髄抑制に関する情報を医療関係者に提供し、注意を促すため。

膵炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験（20130265試験）および海外臨床試験（00103311、20120216、MT103-205試験）において、本剤の投与を受けた患者全体の0.5%（2/440例)で膵炎が発現した。そのうちGrade3以上の膵炎は0.2%（1/440例）であった。 また、海外市販後においては8例（膵炎5例、急性膵炎2例、壊死性膵炎1例）が報告された。 以上より、膵炎は生命を脅かす又は死に至る可能性のある事象であり、臨床試験及び海外市販後に本剤の投与を受けた患者に膵炎が認められているため、本事象を重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 膵炎に関する情報を医療関係者に提供し、注意を促すため。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

該当なし

2.　医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献･学会情報及び外国措置報告等の収集･確認･分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし

3.　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4.　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要：電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	【安全性検討事項】 ・　神経学的事象 ・　サイトカイン放出症候群（CRS） 【目的】 上記の安全性検討事項に該当する事象の発現状況と適切な診断治療のための情報及び本剤の調製方法や投与方法に関する詳細な情報を提供する。 【具体的な方法】 企業ホームページに掲載する。 納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。本結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6カ月後	終了	作成済み（2019年7月提出）
一般使用成績調査	390例	・ 登録症例数が調査予定症例数に到達する見込みがたった時点 ・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み（2025年7月提出）
特定使用成績調査（長期使用）	40例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み（2026年2月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中