日本標準商品分類番号	874291

医薬品リスク管理計画対象製品

医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です
（その他適正使用情報を含む）

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤/二重特異性タンパク製剤

薬価基準収載

ビーリンサイト® 点滴静注用 35μg

ブリナツモマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

BLINCYTO®

特に注意を要する副作用

● 神経学的事象　● サイトカイン放出症候群

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。

AMGEN　astellas

適正使用に関するお願い

ビーリンサイト点滴静注用35μg[一般名：ブリナツモマブ(遺伝子組換え)、以下ビーリンサイト]は、T細胞の細胞膜上に発現するT細胞受容体複合体のCD3及びB細胞の細胞膜上に発現するCD19の両者に結合する一本鎖抗体であり、ヒトCD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体から遺伝子工学的手法により作製しました。

ビーリンサイトは、米国及び欧州を含む70ヵ国で承認されています(2025年12月時点)。本邦では、2018年9月に「再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病」(再発・難治)、2026年11月に「B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法」(寛解後療法)を効能又は効果として承認を取得しました。

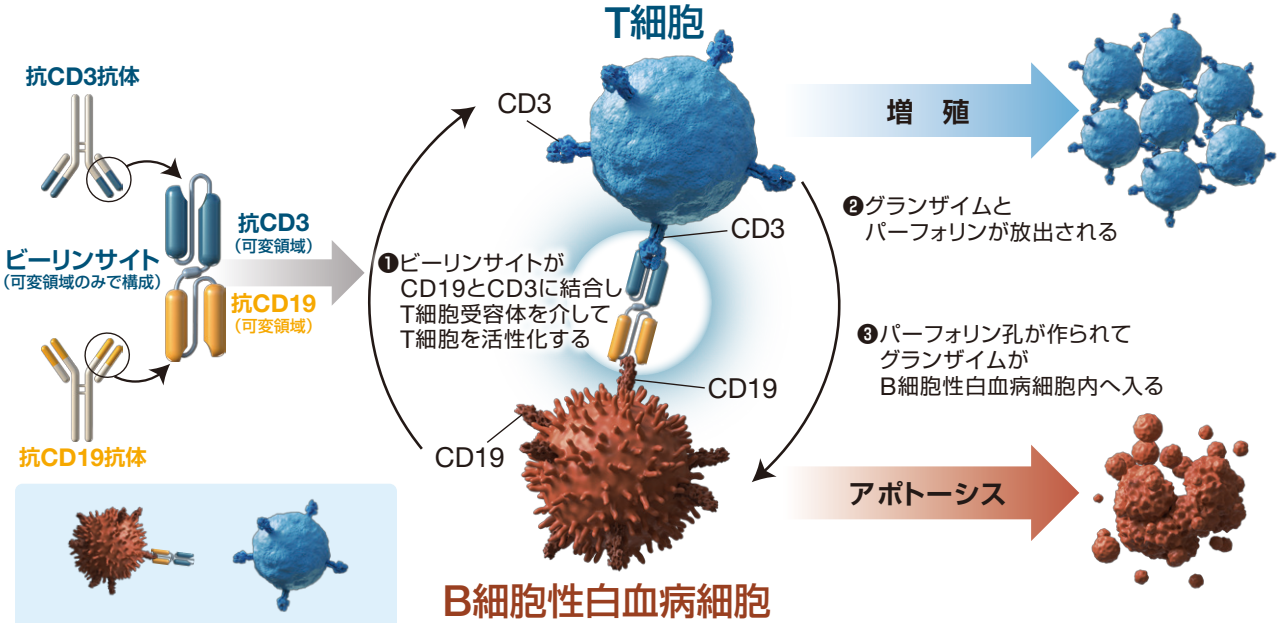
本冊子は、ビーリンサイトをより安全にご使用いただくために作成いたしました。ビーリンサイトの使用に際しましては、最新の電子添文及び本冊子を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

＜ビーリンサイトの作用機序＞

ビーリンサイトは、患者のT細胞の細胞膜上に発現するT細胞受容体複合体のCD3とB細胞性白血病細胞の細胞膜上に発現するCD19に結合することで架橋し、その結果、T細胞を活性化します。活性化したT細胞から細胞傷害性蛋白質が放出されることでB細胞性白血病細胞を傷害します。

ビーリンサイトにより活性化された1つのT細胞が複数のB細胞性白血病細胞を傷害する一連の過程は、本来の細胞傷害性T細胞反応に類似しており、T細胞の増殖も誘導します。

標的となるCD19抗原は、ヒトの生涯を通じて正常B細胞に発現[1]しており、B細胞悪性腫瘍においてその発現は高度に保持されています[2,3]。本剤の対象となるB細胞性急性リンパ性白血病(ALL)の成人及び小児患者由来の白血病細胞においても、検討したすべての患者でCD19が高発現していることが報告されています[4,5]。



標的	KD値(結合親和性) *in vitro*	結合力
CD3	2.6 x 10^{-7} mol/L	弱い
CD19	1.49 x 10^{-9} mol/L	強い

1)Smet J et al, Clin Immunol. 2011; 138: 266-273.
2)Tedder TF, Nat Rev Rheumatol. 2009; 5: 572-577.
3)Wang K et al, Exp Hematol Oncol. 2012; 1: 36.
4)Raponi S et al, Leuk Lymphoma. 2011; 52: 1098-1107.
5)Ludwig WD et al, Leuk Lymphoma. 1994; 13: 71-76.

目次

Ⅰ．投与対象患者の確認 …… 5

Ⅱ．投与にあたって …… 7
1. 用法及び用量 …… 7
2. 投与スケジュール …… 7

Ⅲ．調製方法と投与時の注意事項 …… 9
1. 調製方法 …… 9
2. 溶液の保存及び取扱い …… 12
3. 投与方法 …… 12

Ⅳ．投与前及び投与中の注意事項 RMP …… 13

Ⅴ．重要な副作用とその対策 RMP …… 15
1. 神経学的事象 …… 15
2. サイトカイン放出症候群（CRS） …… 18

Ⅵ．副作用による投与量の調節について …… 22

Ⅶ．Q&A …… 23

Ⅷ．臨床試験の概要 …… 25

Ⅸ．安全性情報 …… 38
1. 国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験における主な有害事象（再発・難治） …… 38
2. 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験における主な有害事象（再発・難治） …… 40
3. 国内第Ⅰb相臨床試験における主な有害事象（寛解後療法） …… 41
4. 国内第Ⅱ相比較対照臨床試験における主な有害事象（寛解後療法） …… 42
5. 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験における主な有害事象（寛解後療法） …… 43

本資材は、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

治療期に関する用語の定義

寛解導入療法：腫瘍細胞を減らし、血液学的寛解の達成を目的とする初期治療

再寛解導入療法：再発時に腫瘍細胞を減らし、血液学的寛解の達成を目的とする初期治療

地固め療法：寛解達成後に再発抑制を目的として実施される寛解後療法

強化療法：寛解達成後に再発抑制を目的として実施される寛解後療法であり、地固め療法と同義又は地固め療法の一部を指す

早期強化療法：寛解達成直後に行う強化療法

維持療法：寛解維持及び再発抑制を目的とする長期間の治療

寛解後療法：寛解導入療法後に寛解が得られた患者に対して行う治療（上記の地固め療法、強化療法、早期強化療法及び維持療法が含まれる）

ビーリンサイト 審査報告書（2026年11月16日）

効能又は効果

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
　○B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法
5.効能又は効果に関連する注意
〈再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病〉
5.1 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。
〈B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法〉
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「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、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、適応患者の選択を行うこと。

参考：各臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴

再発・難治

■ 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（Ph）陰性B細胞性ALL患者を対象とした海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]：
- 初回寛解導入療法又は救援療法で難治性と判断された患者
- 初回寛解期間12ヵ月以内に再発し、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（HSCT）実施後に再発した患者

■ 成人（18歳以上）の再発又は難治性のPh陽性B細胞性ALL患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験[7]：
- 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

■ 小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性ALL患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8]：
- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種HSCT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

なお、海外第Ⅲ相比較対照臨床試験においてHSCT実施歴を有する患者のうち、移植片対宿主病（GVHD）に対する免疫抑制剤による全身治療を実施中の患者は除外されており、当該患者の有効性に関する情報は得られていません。

6）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（00103311試験、TOWER試験））
7）承認時評価資料（海外第Ⅱ相試験（20120216試験、ALCANTARA試験））
8）承認時評価資料（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験））

Ⅰ. 投与対象患者の確認

寛解後療法

■ **成人（30歳以上70歳以下）の初発のPh陰性B細胞性ALL患者を対象とした海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]：**

- 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）が2以下の患者
- 寛解を示す末梢血所見が維持されており、完全寛解（CR）/CRi*1を達成し、治療に伴う重篤な感染症又は医学的合併症が消失している患者
- 直接ビリルビン又は総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の1.5倍未満、かつ血清クレアチニン値がULNの1.5倍未満の患者

*1 CRの定義は、①末梢循環血中に白血病細胞が認められず、かつ髄外浸潤が認められない、②骨髄中の芽球が5%以下、及び③造血の回復：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以上のすべてを満たすこととされた。CRiは①及び②に加え、末梢血の血小板数が75,000/μL超100,000/μL未満（血小板輸血非依存）又は好中球絶対数が750/μL超1,000/μL未満を満たすこととされた。

■ **成人（18歳以上70歳以下）の初発のPh陰性B細胞性ALL患者を対象とした国内第Ⅰb相臨床試験[10]：**

- Ph陰性B細胞性ALLと新規診断され、寛解導入療法及び地固め療法後にCR又はCRhであり、MRDが陽性又は陰性のいずれかである患者
- 以下の定義を満たす骨髄機能を有する患者
  - ・好中球絶対数：500/μL以上
  - ・血小板数：50,000/μL以上（輸血可）
- 以下の定義を満たす適切な腎機能及び肝機能を有する患者
  - ・総ビリルビン：2.0 × 施設基準値上限以下*2
  - ・クレアチニンクリアランス：50mL/min/1.73m^{2}以上
  - ・ECOG PS：2以下

*2 ジルベール症候群又は白血病による肝浸潤がある場合を除く

■ **小児及び若年成人（生後28日以上24歳以下）の初発の中間リスクPh陰性B細胞性ALL患者を対象とした国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]：**

- 疾患特性：中間リスクB細胞性ALLと診断され、以下のいずれかに該当する患者
  - ・NCI/Rome分類の標準リスク*3かつステロイド反応性良好*4かつ骨髄M3*5
  - ・NCI/Rome分類の高リスク*6かつステロイド反応性良好*4かつ骨髄M1又はM2*7
  - ・疾患状態：強化療法完了後にCRである患者

*3 診断時10歳未満かつ白血球数50,000/μL未満
*4 治療開始後8日目の末梢血芽球数1,000/μL未満
*5 治療開始後15日目の骨髄芽球率が25%超
*6 診断時10歳以上又は白血球数50,000/μL以上
*7 骨髄芽球率が5%未満（M1）又は5%以上25%未満（M2）

9）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（E1910試験））
10）承認時評価資料（国内第Ⅰb相試験（20230258試験））
11）承認時評価資料（国内第Ⅱ相試験（20227077試験））

1. 用法及び用量

6. 用法及び用量

〈再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病〉

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/m²（体表面積）、それ以降は1日15μg/m²（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。

〈B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法〉

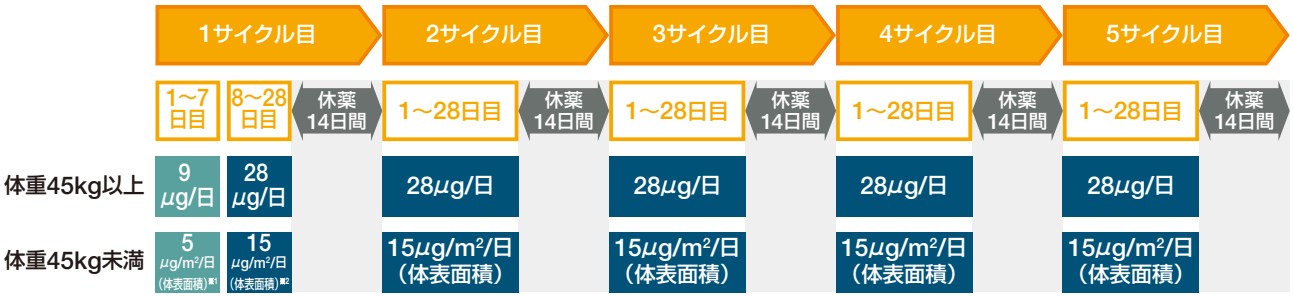
通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

・体重が45kg以上の場合：1日28μgとする。
・体重が45kg未満の場合：1日15μg/m²（体表面積）とする。ただし、1日28μgを超えないこと。

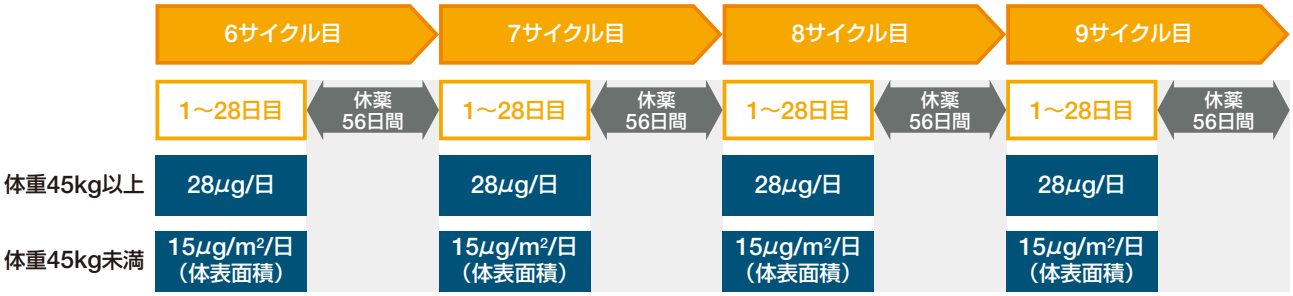
2. 投与スケジュール

再発・難治

■ 1～5サイクル目：寛解導入療法として2サイクル、地固め療法として最大3サイクルまで



■ 6～9サイクル目：維持療法として最大4サイクルまで



※1：体重が45kg未満で、1サイクル目の1～7日目の体表面積に基づく算出用量が1日9μgを超える患者では、用量を1日9μgとしてください。
※2：体重が45kg未満で、1サイクル目の8日目以降の体表面積に基づく算出用量が1日28μgを超える患者では、用量を1日28μgとしてください。

Ⅱ. 投与にあたって

寛解後療法



7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)
〈B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法〉
7.4 本剤の投与スケジュール、投与サイクル数、併用薬等について、「17.臨床成績」※の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。[17.1.5-17.1.7参照]

参考 主な臨床試験の投与スケジュール

※：各臨床試験の投与スケジュール、投与サイクル数は、以下のとおりです。(「Ⅷ. 臨床試験の概要」P29～34参照)

- **国内第Ⅰb相臨床試験(20230258試験)[10)]**



- **海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(E1910試験)[9)]**



- **国内第Ⅱ相比較対照臨床試験(20227077試験)[11)]**



9)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(E1910試験))
10)承認時評価資料(国内第Ⅰb相試験(20230258試験))
11)承認時評価資料(国内第Ⅱ相試験(20227077試験))

注 意

- 体重が45kg未満の患者では、体重が45kg以上の場合の投与量を超えないようにしてください。
- 神経学的事象、サイトカイン放出症候群、及び腫瘍崩壊症候群の発現を軽減するため、デキサメタゾンによる前治療の実施を検討し、また、サイトカイン放出症候群の発現を軽減するため、前投与を実施してください。(「Ⅳ. 投与前及び投与中の注意事項」P13参照)

Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項

1. 調製方法

＜調製にあたって用意するもの＞





ビーリンサイト点滴静注用35μg
バイアル



輸液安定化液10mL

輸液安定化液は、本剤が輸液バッグ※1や輸液チューブに吸着するのを防ぐものです。本剤の溶解には使用せず、270mLの生理食塩液の入った輸液バッグに加えてください。
本剤の溶解には、注射用水を使用してください。

※1：輸液ポンプがカセット式の場合は、カセットを含む。

また、下記のものはビーリンサイトの製品箱には同梱されていません。調製ごとにご用意ください。

- **注射用水**
  - **・本剤の溶解1バイアルにつき、注射用水3mLが必要です。**
- **生理食塩液**
  - **・生理食塩液を全量として270mLとなるように調製する。**
- **無菌フィルター※2(0.2μm)付き輸液セット**
  [フィルター]
  - **・無菌でパイロジェンフリーかつ低タンパク質結合性※3のものを用いる。**

※2：外付けフィルターの場合、ライン部分の材質にも注意してください。
※3：フィルターの透過性（親水性）膜の材質を確認してください。

	生理食塩液輸液バッグ※1	無菌フィルター※2付き輸液セット	
		輸液セット	フィルター※3
推奨材質	•EVA製 •PVC製（可塑剤：TOTM使用） •ポリオレフィン製 •ポリブタジエン製 •PE製		•PES製 •PVDF製 •PSF製
非推奨材質	•PVC製（可塑剤：DEHP使用）		•ナイロン製 •PTFE製

中心静脈カテーテル、ポート専用針のチューブ（ヒューバー針）については、DEHPを含有していない製品を選択してください。

EVA：酢酸ビニル
PVC：ポリ塩化ビニル
TOTM：トリメリット酸トリス-2-エチルヘキシル
PE：ポリエステル
PES：ポリエーテルスルホン
PVDF：ポリフッ化ビニリデン
PSF：ポリスルホン
DEHP：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル
PTFE：ポリテトラフルオロエチレン

推奨理由：本剤との適合性が確認され臨床試験で使用された材質及び、追加の透過性試験により本剤との適合性が確認された材質。

非推奨理由：生理食塩液輸液バッグ及び輸液セット：本剤がフタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）と接触することにより粒子を形成する可能性があるため。
フィルター：タンパク質との結合性が高く、本剤の吸着が懸念されるため。

Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項

＜ビーリンサイト溶解液の必要量確認表＞

表1 体重45kg以上の患者

	1日9μg				1日28μg			
投与時間（注入速度）	24時間（10mL/時間）	48時間（5mL/時間）	72時間（3.3mL/時間）	96時間（2.5mL/時間）	24時間（10mL/時間）	48時間（5mL/時間）	72時間（3.3mL/時間）	96時間（2.5mL/時間）
本剤溶解液注入量	0.83mL	1.7mL	2.5mL	3.3mL	2.6mL	5.2mL	8.0mL	10.7mL

表2 体重45kg未満の患者

	1日5μg/m²				1日15μg/m²			
投与時間（注入速度） / 体表面積（m²）	24時間（10mL/時間）	48時間（5mL/時間）	72時間（3.3mL/時間）	96時間（2.5mL/時間）	24時間（10mL/時間）	48時間（5mL/時間）	72時間（3.3mL/時間）	96時間（2.5mL/時間）
>1.8	0.83mL	1.7mL	2.5mL	3.3mL	2.6mL	5.2mL	8.0mL	10.7mL
1.7-1.79	0.79mL	1.6mL	2.4mL	3.1mL	2.4mL	4.7mL	7.1mL	9.4mL
1.6-1.69	0.74mL	1.5mL	2.2mL	3.0mL	2.2mL	4.4mL	6.7mL	8.9mL
1.5-1.59	0.7mL	1.4mL	2.1mL	2.8mL	2.1mL	4.2mL	6.3mL	8.4mL
1.4-1.49	0.66mL	1.3mL	2.0mL	2.6mL	2.0mL	3.9mL	5.9mL	7.9mL
1.3-1.39	0.61mL	1.2mL	1.8mL	2.4mL	1.8mL	3.7mL	5.5mL	7.3mL
1.2-1.29	0.56mL	1.1mL	1.7mL	2.3mL	1.7mL	3.4mL	5.1mL	6.8mL
1.1-1.19	0.52mL	1.0mL	1.6mL	2.1mL	1.6mL	3.1mL	4.7mL	6.2mL
1-1.09	0.47mL	0.94mL	1.4mL	1.9mL	1.4mL	2.8mL	4.2mL	5.7mL
0.9-0.99	0.43mL	0.85mL	1.3mL	1.7mL	1.3mL	2.6mL	3.8mL	5.1mL
0.8-0.89	0.38mL	0.76mL	1.1mL	1.5mL	1.1mL	2.3mL	3.4mL	4.6mL
0.7-0.79	0.33mL	0.67mL	1.0mL	1.3mL	1.0mL	2.0mL	3.0mL	4.0mL
0.6-0.69	0.29mL	0.57mL	0.86mL	1.2mL	0.86mL	1.7mL	2.6mL	3.4mL
0.5-0.59	0.24mL	0.48mL	0.72mL	0.97mL	0.72mL	1.4mL	2.2mL	2.9mL
0.4-0.49	0.2mL	0.39mL	0.59mL	0.78mL	0.59mL	1.2mL	1.8mL	2.3mL
0.35-0.39	0.17mL	0.34mL	0.51mL	0.68mL	0.51mL	1.0mL	1.6mL	2.1mL
0.3-0.34	0.15mL	0.29mL	0.45mL	0.59mL	0.44mL	0.88mL	1.3mL	1.8mL
0.25-0.29	0.12mL	0.25mL	0.37mL	0.5mL	0.37mL	0.75mL	1.1mL	1.5mL
0.2-0.24	0.1mL	0.2mL	0.31mL	0.4mL	0.3mL	0.61mL	0.92mL	1.2mL

注）ビーリンサイト溶解液はバイアル1本につき2.8mL採取可能として計算。

ビーリンサイト必要バイアル数
1本　2本　3本　4本

＜ビーリンサイト溶解液の必要量計算式＞

- **体重45kg以上：**

  V1（mL）=D1（μg/d）×L（day）/240（mL）×275.5※（mL）/12.5（μg/mL）

- **体重45kg未満：**

  V1（mL）=D2（μg/m²/d）×体表面積（m²）×L（day）/240（mL）×275.5※（mL）/12.5（μg/mL）

V1（mL）：ビーリンサイト溶解液（濃度12.5μg/mL）の添加量
D1（μg/d）、D2（μg/m²/d）：ビーリンサイトの1日あたりの投与量
L（day）：投与時間（時間を日に変換：24時間～96時間＝1～4日）
※：生理食塩液の量（270mL）+輸液安定化液の量（5.5mL）

＜調製のステップ＞

ステップ①

生理食塩液の調製

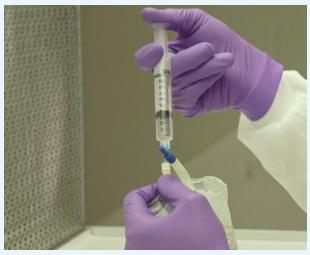
250mL生理食塩液の充填済み製剤を使用する場合、輸液バッグに生理食塩液を**全量として270mL**※4となるように調製してください。

※4：充填済み製剤を使用する場合には過剰充填の可能性を考慮して調製してください。

ステップ②

輸液安定化液の添加

ステップ①で調製した生理食塩液に**輸液安定化液5.5mL**※5を無菌的に加えてください※6。



※5：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す。
※6：溶液が泡立たないように注入後ゆっくりと撹拌してください。

重要 **輸液安定化液は、生理食塩液輸液バッグに加えてください。**

ステップ③

ビーリンサイト点滴静注用35μgの溶解

ビーリンサイト・バイアル1本につき**注射用水3mL**で溶解してください※7。
（溶解後の容量：3.1mL、最終濃度：12.5μg/mL）
（使用バイアル数はP10の**表1**、**表2**を参考にしてください）

※7：注射用水をバイアル壁に沿わせて無菌的に注入し、振らずにゆっくりと撹拌してください。

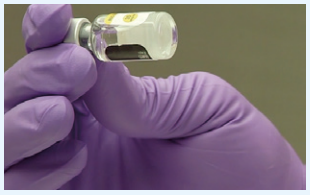


重要 **ビーリンサイト点滴静注用35μgの溶解には、注射用水を使用してください。**

ステップ④

調製したビーリンサイト溶解液の観察

濁り・沈殿物・変色がないか観察してください※8,9。



※8：ビーリンサイト溶解液は無色～淡黄色の液体です。
※9：濁り、沈殿物、変色がある場合は使用しないでください。

ステップ⑤

調製したビーリンサイト溶解液を輸液バッグに添加

ステップ④で観察したビーリンサイト溶解液を**ステップ②**で調製した輸液バッグに無菌的に注入してください※10,11。
（注入する溶解液量はP10の**表1**、**表2**を参考にしてください）



※10：注入後、溶液が泡立たないようゆっくりと撹拌してください。
※11：本剤の調製にあたり、予定している投与量を超えた量のビーリンサイト溶解液を輸液バッグに添加する必要があります。

ステップ⑥

輸液セットの接続

輸液セットをビーリンサイト輸液バッグに取り付け**ステップ⑤**で調製した溶液のみで輸液チューブをプライミング※12してください。



※12：輸液チューブの内腔を溶液で満たすこと。

Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項

2. 溶液の保存及び取扱い

● すぐに使用しない場合

	保存条件	保存期間
調製したビーリンサイト溶解液	冷蔵保存 ・2～8℃ ・遮光 ※：凍結させない	24時間を超えないこと
調製したビーリンサイト輸液バッグ		10日間を超えないこと
	室温保存	投与時間も含めて4日間（96時間）を超えないこと

3. 投与方法

輸液バッグの交換は医療従事者が行ってください。
無菌フィルター（0.2μm）付き輸液セットを接続した輸液ポンプ（流速を適切に管理可能なもの）を用いて、P10の表1、表2に示す注入速度に従って持続点滴静注してください。

＜投与時の注意点＞

● 輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインをフラッシュしないでください。
過量投与などの原因となります。

● 調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングしてください※13。
生理食塩液ではプライミングしないでください。 ※13：プライミングの具体的な方法は、＜調製のステップ＞⑥（P11）参照

● マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、あらかじめプライミングした後、本剤専用のルーメンから投与してください。

＜輸液ポンプの種類＞

● 樹脂製ディスポーザブルポンプは使用できません。

● 一定の投与速度で持続投与するプログラム機能、投与中に許可なく設定の変更が行われないためのロック機能、及び動作異常などを通知するためのアラーム機能を有する製品の使用を検討してください。
- 24、48時間ごとに交換する場合：1mL/時間単位で速度調整可能なもの
- 72、96時間ごとに交換する場合：0.1mL/時間単位で速度調整可能なもの

＜投与時間と注入速度＞

● 持続点滴静注の投与時間として24、48、72、96時間のいずれかを選択できます。投与時間によって輸液バッグ内の本剤の濃度が異なるため、注入速度はP10の表1、表2に従って投与してください。

● ビーリンサイト輸液バッグは、投与スケジュールに準じて交換してください。
ビーリンサイト輸液バッグには投与量よりも多く薬剤が添加されており、輸液を全量投与すると過量投与となることから、輸液チューブやビーリンサイト輸液バッグに溶液が残っていても、設定した投与時間が経過したタイミングで交換を実施してください。

＜海外で報告された主な投薬過誤＞

● ブリナツモマブ濃度の計算ミスによる調製過誤

● 患者によるポンプの操作、注入速度の設定ミス及び誤って輸液ラインにポンプを接続したことによる注入速度の上昇

● 注射用水以外の溶液での本剤の溶解

● 調製溶液以外の溶液での輸液ラインのプライミング

● 無菌的調製の不遵守

Ⅳ. 投与前及び投与中の注意事項

本剤投与前及び投与中は下記に注意し、患者の観察を十分に行ってください。

● **デキサメタゾンによる前治療の実施を検討し、また、前投与を実施してください※。**

※：デキサメタゾンは、本剤誘導性の炎症性サイトカインの放出を抑制することが示されています。
投与に際しては、デキサメタゾンの電子添文を熟読してください。

- **デキサメタゾン前治療**：神経学的事象、サイトカイン放出症候群、及び腫瘍崩壊症候群の発現を軽減するため、骨髄中の白血病性芽球の割合が50%超、又は末梢血中の白血病性芽球数が15,000/μL以上の場合には、本剤による治療開始前にデキサメタゾンによる前治療の実施を検討してください。
- **デキサメタゾン前投与**：サイトカイン放出症候群の発現を軽減するため、すべての患者にデキサメタゾンによる前投与を行ってください。

参考 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(再発・難治)[6]及び国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(再発・難治)[12]におけるデキサメタゾン*の投与方法

＊ 静脈内投与の場合はデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして、経口投与の場合はデキサメタゾンとしての用量。

	成人(18歳以上)		小児(18歳未満)	
	対象	投与方法	対象	投与方法
前治療	骨髄中の芽球の割合が50%超、又は1μLあたり15,000個以上の末梢血中芽球を有する患者には、必ず前治療を行うこと。 それ以外の患者も〔とりわけ乳酸脱水素酵素(LDH)により急速な疾患進行が示唆される、あるいは腫瘍量が多いことが示唆される場合〕投与を推奨する。	**本剤による治療を開始する前**に、1日あたり10mg/m²以下を投与する。**最長5日間まで**とし、投与経路は静脈内投与が望ましい。 ただし、必要と判断した場合は1日最大量を24mgとする。	骨髄中の芽球の割合が50%超、又は1μLあたり15,000個以上の末梢血中芽球を有する患者には、必ず前治療を行うこと。 それ以外の患者も(とりわけLDHにより急速な疾患進行が示唆される、あるいは腫瘍量が多いことが示唆される場合)投与を推奨する。	**本剤による治療を開始する前**に、1日あたり10mg/m²以下を投与する。**最長5日間まで**とし、投与経路は静脈内投与が望ましい。 ただし、必要と判断した場合は1日最大量を24mgとする。
前投与	すべての患者で前投与を実施すること。	**本剤の各サイクルの投与開始前1時間以内**に20mgを静脈内投与する。 **用量増量前1時間以内**に20mgを静脈内投与する。 なお、本剤の投与中断後、投与を再開する場合も同様の前投与を行う。	すべての患者で前投与を実施すること。	(1)**本剤の初回投与(1サイクル目)開始6～12時間前**に10mg/m²を経口又は静脈内投与する。 (2)その後、**本剤の初回投与(1サイクル目)開始前30分以内**に5mg/m²を経口又は静脈内投与する。 なお、本剤の投与中断後、投与を再開する場合も同様の前投与を行う。

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験、TOWER試験))
12)承認時評価資料(国内第Ib/Ⅱ相試験(20130265試験、HORAI試験))

● **機器の管理、及び副作用の対応を適切に実施してください。**

本剤投与に使用する輸液ポンプなどの機器は、医療従事者が適切に管理してください。また、本剤投与時に発現が懸念されるサイトカイン放出症候群などの副作用に対し、迅速な対応が可能な体制下で投与を実施してください。

Ⅳ. 投与前及び投与中の注意事項

参考 検査スケジュール

海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]では、以下のスケジュールで検査が実施されました（表3）。

表3 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]で実施された検査スケジュール

検査項目	スクリーニング（21日以内）	投与期間（治療サイクルごと）					
		1日目	2日目	3日目	8日目	15日目	治療サイクル終了（29日目±8日）
神経学的精密検査	○	○					
身体検査		○	○		○	○	○
バイタルサイン及び体温[a]		○	○		○		
髄腔内化学療法[b]	○（10日以内）						○
血液生化学検査	○（7日以内）	○	○		○	○	○
血液凝固検査[c]		○	○				
血液分画検査	○（7日以内）	○	○		○	○	○
尿検査		○					

a：バイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、脈拍、呼吸など）及び体温は、サイクル1の1日目、2日目は12時間ごとに測定した。その後のサイクルでは、1日目と2日目に1日1回測定した。バイタルサインは、サイクル1の8日前（増量した場合のみ）にも測定した。
b：中枢神経系における再発予防のための髄腔内化学療法は、サイクル1の開始前10日以内、及び各サイクル後に実施した。
c：血液凝固検査は、国際標準比と部分トロンボプラスチン時間を含む。

6）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（00103311試験、TOWER試験））

1. 神経学的事象

- 本剤投与により、脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症などの神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む）があらわれることがあります。
- 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に注意してください。
- ALLの活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作など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は、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ため、症状の発現に注意してください。再発又は難治性ALL患者において、成人では2～15%[13-18]、小児では約19%[19]に中枢神経系病変が認められたとの報告があります。
  なお、臨床試験[6-9]では、てんかん、痙攣、麻痺、失語、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神障害、脳血管虚血/出血、協調運動又は運動障害等の中枢神経系疾患の臨床的意義のある既往歴又は現病歴のある患者は、除外されていました。
- ダウン症候群を有する患者は、痙攣発作の発現リスクが高くなるおそれがあるため、症状の発現に注意してください。

1）神経学的事象※1の発現状況

試験名・対象患者			全グレードの有害事象の発現率	グレード3以上の有害事象の発現率	投与中止に至った有害事象の発現率	初回発現までの期間中央値（範囲）
再発・難治						
国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験[12]		成人（n=26）	12（46.2%）	0	0	10.0（1～124）日
		小児（n=9）	7（77.8%）	0	0	15.0（1～86）日
海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]	本剤投与群	成人（n=267）	157（58.8%）	25（9.4%）	8（3.0%）	8.0（1～190）日
	標準化学療法群	成人（n=109）	54（49.5%）	9（8.3%）	1（0.9%）	－
海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8]		小児（n=70）[a]	40（57.1%）	6（8.6%）	0	7.0（1～58）日
海外第Ⅱ相臨床試験[7]		成人（n=45）	28（62.2%）	6（13.3%）	0	10.0（1～62）日
寛解後療法						
海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]		成人（n=147）	87（59.2%）	39（26.5%）	－（収集されず）	－（収集されず）
国内第Ⅰb相臨床試験[10]		成人（n=6）	3（50.0%）	3（50.0%）	1（16.7%）	2.0（1～2）日
国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]		小児及び若年成人（n=7）	2（28.6%）	0	0	3.0（2～4）日

a：推奨用量である5～15μg/m²/日（1サイクル目の1～7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日）を投与された患者

上記7試験で発現した、主な神経学的事象（全グレードで5%以上）は以下のとおりでした（n=600）。

有害事象名	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
頭痛	200（33.3%）	15（2.5%）
振戦	72（12.0%）	6（1.0%）
不眠症	53（8.8%）	4（0.7%）
浮動性めまい	36（6.0%）	2（0.3%）

MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.28.0を用いて実施した。
有害事象の重症度（グレード）は、以下のCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）に基づいて評価した。
CTCAE v5.0（国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]（寛解後療法）、国内第Ib相臨床試験[10]（寛解後療法））、CTCAE v4.0（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]（寛解後療法））、CTCAE v4.03（その他の4試験）

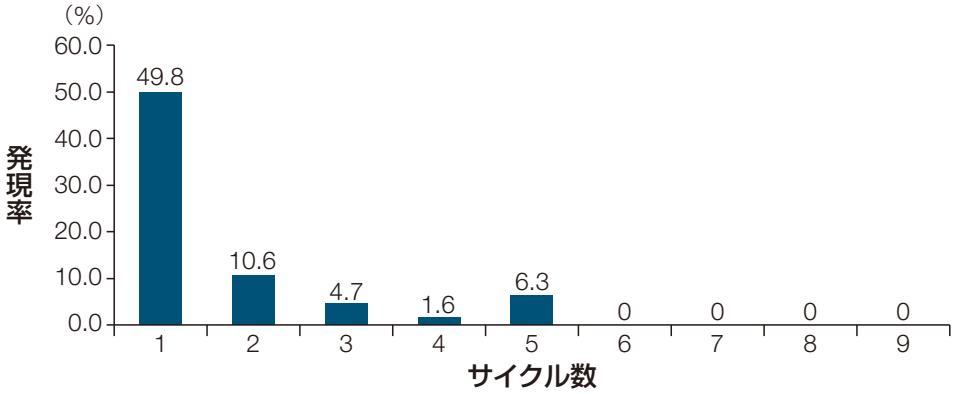
※1：SOC「精神障害」並びにHLGT「運動障害（パーキンソニズムを含む）」、HLGT「神経学的障害NEC」、HLGT「睡眠障害（亜型を含む）」、HLGT「精神的機能障害」、HLGT「脱髄疾患」、HLGT「頭蓋内圧亢進および水頭症」、HLGT「頭痛」、HLGT「脳器質性疾患」、HLGT「脳症」、HLGT「脳神経障害（新生物を除く）」及びHLGT「発作（亜型を含む）」に含まれるPTを神経学的事象とした。
なお、これらのSOC、HLGTを用いた検索時には、プライマリーSOCに配置されているPTを神経学的事象とした。

また、脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症の発現状況は下記のとおりでした（n=600）。

有害事象名	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
脳神経障害	5（0.8%）	0
脳症	12（2.0%）	8（1.3%）
痙攣発作	12（2.0%）	5（0.8%）
錯乱状態	26（4.3%）	11（1.8%）
失語症	18（3.0%）	9（1.5%）

MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.28.0を用いて実施した。
有害事象の重症度（グレード）は、以下のCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）に基づいて評価した。
CTCAE v5.0（国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]（寛解後療法）、国内第Ⅰb相臨床試験[10]（寛解後療法））、CTCAE v4.0（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]（寛解後療法））、CTCAE v4.03（その他の4試験）

本剤投与群で認められた各投与サイクル別の神経学的事象の発現率（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]）



発現例数/症例数	133/267	16/151	4/86	1/64	3/48	0/36	0/25	0/17	0/15

2）消失までの期間

海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]において、神経学的事象（直接的な神経毒性による中枢神経精神事象※2）が発現した患者のうちすべての事象が消失した患者の割合は、本剤投与群で88.4%、標準化学療法群で77.8%でした。消失までの期間中央値（範囲）はそれぞれ6.0（1～313）日、5.5（1～380）日でした。また、グレード3以上の神経学的事象（直接的な神経毒性による中枢神経精神事象）が発現した患者のうちすべての事象が消失した患者の割合は、本剤投与群で74.1%、標準化学療法群で77.8%であり、消失までの期間中央値（範囲）はそれぞれ2.5（1～133）日、1.0（1～16）日でした。

※2：sponsor-predefined strategy of Central Neuropsychiatric Events due to Direct Neurotoxicities（neurologic events from Amgen MedDRA search strategy）にて定義された事象を含む。

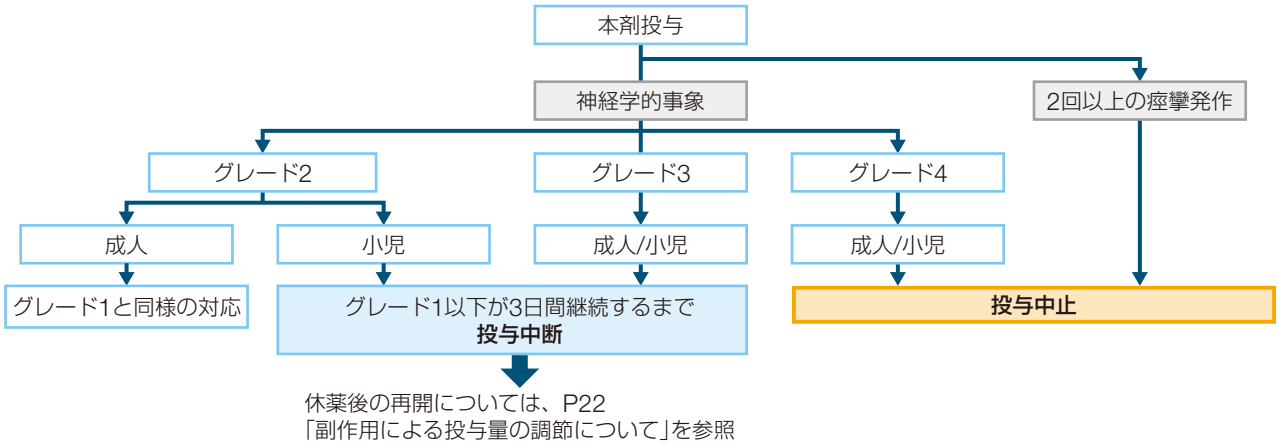
3)対処法

異常が認められた場合には、必要に応じて投与中止、中断、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。なお、痙攣発作が2回以上起こった場合、グレードにかかわらず投与を永続的に中止してください。(「Ⅵ. 副作用による投与量の調節について」P22参照)

国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(再発・難治)[12]においては、神経学的事象の治療として、デキサメタゾン*が投与されました(成人:最大3日間、24mg/日投与後、4日間かけて減量。小児:最大3日間、0.2～0.4mg/kg/日(最大1日24mg)を1日あたり3回に分け投与し、4日間かけて減量)。とりわけ、神経学的事象が痙攣であった場合には、適切な抗痙攣薬(例:フェニトイン又はレベチラセタム)が投与されました。

この臨床試験の規定を参考に、適切に対応してください。

＊ 静脈内投与の場合はデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして、経口投与の場合はデキサメタゾンとしての用量。



6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験、TOWER試験))
7)承認時評価資料(海外第Ⅱ相試験(20120216試験、ALCANTARA試験))
8)承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(MT103-205試験))
9)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(E1910試験))
10)承認時評価資料(国内第Ⅰb相試験(20230258試験))
11)承認時評価資料(国内第Ⅱ相試験(20227077試験))
12)承認時評価資料(国内第Ⅰb/Ⅱ相試験(20130265試験、HORAI試験))
13)Gökbuget N et al, Blood. 2012; 120: 2032-2041.
14)Oriol A et al, Haematologica. 2010; 95: 589-596.
15)Fielding AK et al, Blood. 2007; 109: 944-950.
16)Tavernier E et al, Leukemia. 2007; 21: 1907-1914.
17)Giebel S et al, Ann Hematol. 2006; 85: 717-722.
18)Di Bona E et al, Leuk Lymphoma. 2005; 46: 879-884.
19)Stary J et al, J Clin Oncol. 2014; 32: 174-184.

Ⅴ. 重要な副作用とその対策

2. サイトカイン放出症候群(CRS)※

※：MedDRA/J PTの毛細血管漏出症候群、毛細血管透過性増加、サイトカイン異常、サイトカイン放出症候群(CRS)、サイトカインストーム、サイトカイン検査、及び貪食細胞性組織球症をCRSとした。

- CRSの症状は、多くの患者において軽度から中等度ですが、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)を引き起こすことがあります。
- 本剤投与により、CRSの随伴徴候として、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ります。また、infusion reaction及びアナフィラキシーショックがあらわれることがあります。
- サイトカイン放出症候群の症状が非定型的又は持続的である場合は、血球貪食性リンパ組織球症を考慮してください。
- サイトカイン放出症候群の発現を軽減するためデキサメタゾンの前投与を実施してください。(「Ⅳ. 投与前及び投与中の注意事項」P13参照)

1)CRSの発現状況

試験名・対象患者			全グレードの有害事象の発現率	グレード3以上の有害事象の発現率	投与中止に至った有害事象の発現率	初回発現までの期間中央値(範囲)
再発・難治						
国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験[12]		成人(n=26)	12(46.2%)	1(3.8%)	1(3.8%)	1.0(1～128)日
		小児(n=9)	5(55.6%)	0	0	2.0(1～45)日
海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]	本剤投与群	成人(n=267)	43(16.1%)	13(4.9%)	3(1.1%)	2.0(1～254)日
	標準化学療法群	成人(n=109)	0	0	0	－
海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8]		小児(n=70)[a]	10(14.3%)	5(7.1%)	2(2.9%)	2.5(1～51)日
海外第Ⅱ相臨床試験[7]		成人(n=45)	4(8.9%)	0	0	6.0(1～52)日
寛解後療法						
海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]		成人(n=147)	22(15.0%)	6(4.1%)	－(収集されず)	－(収集されず)
国内第Ⅰb相臨床試験[10]		成人(n=6)	3(50.0%)	0	0	1.0(1～8)日
国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]		小児及び若年成人(n=7)	6(85.7%)	0	0	1.5(1～2)日

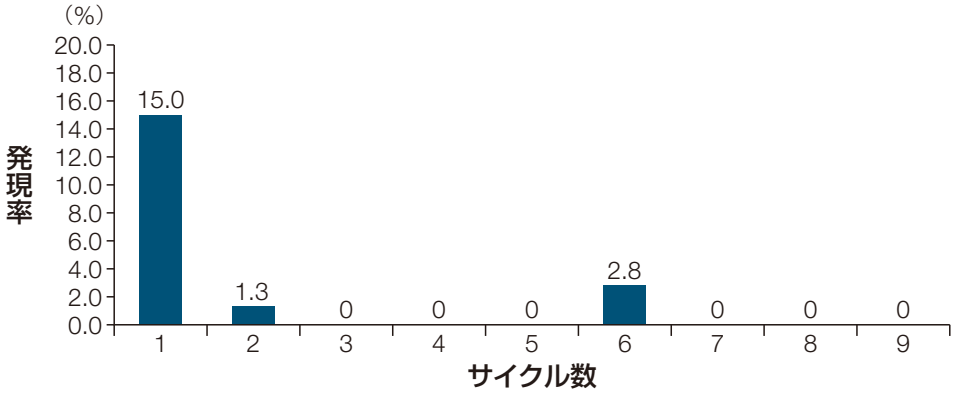
a：推奨用量である5～15μg/m²/日(1サイクル目の1～7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日)を投与された患者

上記7試験で発現した、CRSは以下のとおりでした(n=600)。

有害事象名	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
サイトカイン放出症候群	106(17.7%)	24(4.0%)
毛細血管漏出症候群	7(1.2%)	3(0.5%)
血球貪食性リンパ組織球症	5(0.8%)	5(0.8%)
サイトカインストーム	2(0.3%)	0

MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)ver.28.0を用いて実施した。
有害事象の重症度(グレード)は、以下のCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)に基づいて評価した。
CTCAE v5.0(国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11](寛解後療法)、国内第Ib相臨床試験[10](寛解後療法))、CTCAE v4.0(海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9](寛解後療法))、CTCAE v4.03(その他の4試験)

本剤投与群で認められた各投与サイクル別のCRSの発現率（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]）



発現例数/症例数	40/267	2/151	0/86	0/64	0/48	1/36	0/25	0/17	0/15

2）消失までの期間

国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験（再発・難治）[12]において、成人ではCRS事象を発現した患者12例全例でCRS事象が消失し、消失までの期間中央値（範囲）は4.0（1～132）日でした。小児では、5例全例でCRS事象が消失し、消失までの期間中央値（範囲）は2.0（1～20）日でした。

また、海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]において、CRS事象を発現した患者のうちCRS事象が消失した患者の割合は95.3%であり、消失までの期間中央値（範囲）は3.0（1～21）日でした。

3）CRSの随伴徴候の発現状況

随伴徴候の一部はinfusion reactionと鑑別が困難です。

上記7試験における、CRSの随伴徴候の発現状況は以下のとおりでした（n=600）。

	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
発熱	307（51.2%）	53（8.8%）
貧血	218（36.3%）	152（25.3%）
頭痛	200（33.3%）	15（2.5%）
発熱性好中球減少症	147（24.5%）	132（22.0%）
嘔吐	122（20.3%）	5（0.8%）
低カリウム血症	91（15.2%）	33（5.5%）
ALT増加	82（13.7%）	53（8.8%）
低血圧	69（11.5%）	13（2.2%）
高血圧	68（11.3%）	25（4.2%）
低リン血症	35（5.8%）	17（2.8%）
血中ビリルビン増加	34（5.7%）	21（3.5%）
低カルシウム血症	34（5.7%）	9（1.5%）
体重増加	32（5.3%）	7（1.2%）
播種性血管内凝固	19（3.2%）	3（0.5%）
頻呼吸	4（0.7%）	0

MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）ver.28.0を用いて実施した。
有害事象の重症度（グレード）は、以下のCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）に基づいて評価した。
CTCAE v5.0（国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]（寛解後療法）、国内第Ⅰb相臨床試験[10]（寛解後療法））、CTCAE v4.0（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]（寛解後療法））、CTCAE v4.03（その他の4試験）

4)対処法

CRSが発現した場合は、中止、中断又は減量などの適切な処置を行ってください。(「Ⅵ. 副作用による投与量の調節について」P22参照)

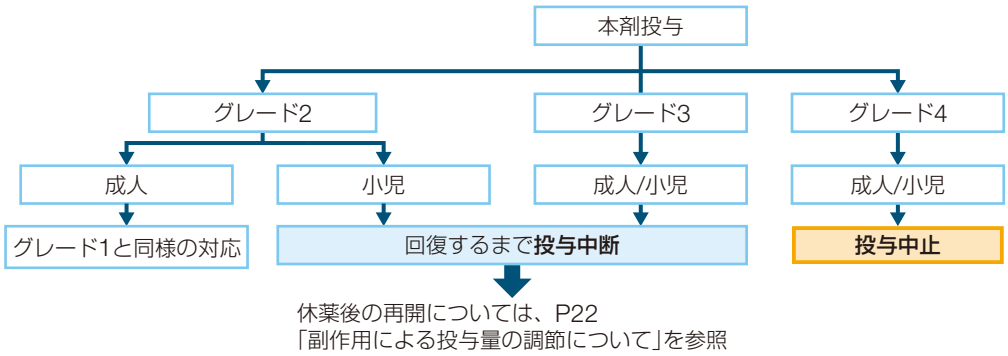
臨床試験における処置内容を参考に適切に処置してください(「5)重篤なCRS発現一覧」P21参照)。

なお、臨床試験(再発・難治)[6]では、治験薬投与中の発熱全般への対処として、以下を推奨していました。

●非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は可能な限り使用せず、第一選択薬としてアセトアミノフェン及び/又はデキサメタゾンを推奨する。

本剤投与開始後に生じるT細胞活性化に関連して、T細胞の血管内皮への接着性が高まることが示唆されている[20]。NSAIDはこの血管内皮細胞への有害な作用が示唆されていることから、臨床試験での発熱管理においてNSAIDの使用を推奨しなかった[21]。

●感染による発熱の場合は、抗生物質の使用を検討し、デキサメタゾンの使用は避ける。



5）重篤なCRS発現一覧

試験名	症例	発現した事象	グレード	本剤との因果関係	発現時期（投与開始後日数）	本剤の投与変更	実施した薬物治療	転帰
海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]	1	貪食細胞性組織球症	3	あり	22日	投与中止	デキサメタゾン トシリズマブ	回復
	2	CRS	3	あり	3日	中断	デキサメタゾン メチルプレドニゾロン	回復
	3	貪食細胞性組織球症	3	なし	46日	投与中止	メチルプレドニゾロン デキサメタゾン	未回復
	4	CRS	3	あり	4日	中断	デキサメタゾン	回復
	5	CRS	3	あり	2日	中断	デキサメタゾン	回復
	6	CRS	2	あり	9日	なし	なし	回復
	7	貪食細胞性組織球症	4	あり	8日	中断	デキサメタゾン プレドニゾン※1 エトポシド	回復
	8	CRS	3	あり	47日	中断	メチルプレドニゾロン デキサメタゾン	回復
	9	CRS	3	あり	7日	中断	デキサメタゾン	回復
	10	CRS	3	あり	1日	中断	デキサメタゾン	回復
海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8]	11	貪食細胞性組織球症	3	あり	41日	なし	プレドニゾン※1	未回復
	12	CRS	3	あり	3日	中断	デキサメタゾン ヒドロコルチゾン	回復
	13	CRS	3	あり	10日	投与中止	デキサメタゾン	回復
	14	CRS	3	あり	1日	中断	デキサメタゾン	回復
	15	CRS	4	あり	51日	投与中止	デキサメタゾン	回復
国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験[12]	16	CRS	4	あり	6日	投与中止	デキサメタゾン トシリズマブ メチルプレドニゾロン	回復

MedDRA/J ver.20.0（国内第Ib/Ⅱ相臨床試験[12]、海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]）、MedDRA/J ver.19.0（海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8]）
※1：国内未承認

6）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（00103311試験、TOWER試験））
7）承認時評価資料（海外第Ⅱ相試験（20120216試験、ALCANTARA試験））
8）承認時評価資料（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験））
9）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（E1910試験））
10）承認時評価資料（国内第Ⅰb相試験（20230258試験））
11）承認時評価資料（国内第Ⅱ相試験（20227077試験））
12）承認時評価資料（国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（20130265試験、HORAI試験））
20）ブリナツモマブ申請資料概要（2.6.2.4.1.1 ブリナツモマブによるT細胞の内皮細胞への接着性亢進）
21）Kantarjian H et al, N Engl J Med. 2017; 376: 836-847.
COI：本試験はアムジェン社・アステラス製品の支援により行われた。

Ⅵ. 副作用による投与量の調節について

本剤投与中に副作用が発現した場合は、表4を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行ってください。また、副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は次のように対応してください。

- **投与中断期間が7日以内の場合**：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てください。
- **投与中断期間が7日を超えた場合**：新たなサイクルとして投与してください。
- **投与中断期間が14日を超えた場合**：投与を中止してください。

なお、本剤の投与中断後、投与を再開する場合もデキサメタゾンによる前投与を行ってください。
（「Ⅳ. 投与前及び投与中の注意事項」P13参照）

表4 副作用による用量調節基準

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/m²（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/m²（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/m²（体表面積）で投与し、増量しないこと。 1日5μg/m²（体表面積）で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。
	4	投与を中止すること。	
その他の副作用	3	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日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/m²（体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m²（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。

参考 **有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版（CTCAE v5.0-JCOG）より引用、改変**
[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1（日本語表記：MedDRA/J v27.1）対応 － 2024年9月1日]（JCOGホームページ http://www.jcog.jp）

- サイトカイン放出症候群※1

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
全身症状の有無は問わない発熱	輸液に反応する低血圧；＜40%の酸素投与に反応する低酸素症	昇圧剤単剤で管理できる低血圧；≧40%の酸素投与を要する低酸素症	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

※1：サイトカインの放出により引き起こされる、発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、皮疹、低酸素症

- 痙攣発作※2

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
短い部分痙攣発作はあるが，意識障害はない	短い全身性痙攣発作	痙攣発作の新規発症（部分痙攣発作または全身性痙攣発作）；内科的治療を行っているにもかかわらず繰り返し起こる痙攣発作	生命を脅かす；遷延する痙攣発作の重積状態	死亡

※2：大脳または脳幹由来の、突然の不随意な骨格筋の攣縮

Q1 調製の際、輸液安定化液で本剤を溶解してしまった場合はどうすればよいですか？

A 使用せず廃棄してください。本剤の溶解には注射用水（3mL）を使用してください。輸液安定化液は輸液バッグに加えて、本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐためのものです。

（「Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項」P9～12参照）

Q2 輸液バッグで調製したビーリンサイト溶液を規定の時間内に全量投与できません。全量投与できなくてもよいのですか？

A 本剤は実際に必要な投与量よりも多く調製できるようにしています。輸液バッグの中を全量投与する必要はなく、規定の投与速度で持続的に投与してください。

（「Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項」P9～12参照）

Q3 妊婦や授乳婦、妊娠する可能性のある女性に投与する際の注意事項はありますか？

A
- 妊娠中、又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないでください。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
- 授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止するよう指導してください。
- 妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後48時間※1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してください。

※1：ビーリンサイトの半減期より5倍以上経過した時間。

Q4 成人（18歳以上）と小児（18歳未満）で発現状況に差異がみられた有害事象はありますか？

A 成人患者（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]の本剤投与群）と小児患者（海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（再発・難治）[8]の5～15μg/m²/日投与患者※2）で発現率に差異が認められた有害事象は次のとおりでした。

※2：推奨用量である5～15μg/m²/日（1サイクル目の1～7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日）を投与された患者。

＜成人患者又は小児患者で発現率に5%以上の差異が認められたグレード3以上の有害事象＞

器官別大分類 基本語	成人患者 （海外第Ⅲ相比較対照臨床試験、本剤投与群）[6] （n=267）	小児患者 （海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、5～15μg/m²/日投与患者）[8]			
		全患者 （n=70）	0～2歳未満 （n=10）	2～12歳未満 （n=40）	12～18歳未満 （n=20）
全有害事象	**231（86.5%）**	**61（87.1%）**	**7（70.0%）**	**36（90.0%）**	**18（90.0%）**
貧血	53（19.9%）	25（35.7%）	3（30.0%）	16（40.0%）	6（30.0%）
低カリウム血症	10（3.7%）	12（17.1%）	3（30.0%）	6（15.0%）	3（15.0%）
血小板減少症	40（15.0%）	15（21.4%）	0	10（25.0%）	5（25.0%）
ALT増加	15（5.6%）	11（15.7%）	2（20.0%）	6（15.0%）	3（15.0%）
発熱	20（7.5%）	10（14.3%）	0	9（22.5%）	1（5.0%）
血小板数減少	12（4.5%）	10（14.3%）	3（30.0%）	4（10.0%）	3（15.0%）
好中球数減少	10（3.7%）	9（12.9%）	3（30.0%）	3（7.5%）	3（15.0%）
AST増加	8（3.0%）	8（11.4%）	1（10.0%）	4（10.0%）	3（15.0%）
白血球数減少	13（4.9%）	7（10.0%）	2（20.0%）	4（10.0%）	1（5.0%）
白血球減少症	8（3.0%）	7（10.0%）	1（10.0%）	4（10.0%）	2（10.0%）

MedDRA/J ver.20.0（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]）、MedDRA/J ver.19.0（海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8]）

6）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（00103311試験、TOWER試験））
8）承認時評価資料（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験））

Q5 HSCT実施歴の有無で有効性や安全性に差がありますか？

A HSCT実施歴の有無別の全生存期間の結果及び安全性は次のとおりであり、HSCT実施歴の有無で本剤の有効性及び安全性に明確な差異は認められませんでした。

＜HSCT実施歴の有無別の全生存期間（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治））[6]＞

	HSCT実施歴あり		HSCT実施歴なし	
	本剤投与群（n=94）	標準化学療法群（n=46）	本剤投与群（n=176）	標準化学療法群（n=87）
死亡数（%）	58（61.7%）	26（56.5%）	106（60.2%）	60（69.0%）
中央値［95%CI］（ヵ月）	7.7［3.9-10.2］	5.3［1.9-9.0］	7.5［5.1-10.1］	3.7［2.8-5.3］
ハザード比［95%CI］*	0.81［0.51-1.29］		0.71［0.52-0.98］	

* Cox比例ハザードモデルにより算出

＜HSCT実施歴の有無別の安全性（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治））[6]＞

	HSCT実施歴あり		HSCT実施歴なし	
	本剤投与群（n=93）	標準化学療法群（n=35）	本剤投与群（n=173）	標準化学療法群（n=73）
全有害事象	92（98.9%）	35（100%）	170（98.3%）	72（98.6%）
グレード3以上の有害事象	81（87.1%）	35（100%）	149（86.1%）	64（87.7%）

海外第Ⅲ相比較対照臨床試験（再発・難治）[6]において、活動性の急性GVHD、又は全身治療を必要とする活動性の慢性GVHD患者は、組み入れ対象から除外されました。

6）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（00103311試験、TOWER試験））

再発・難治

1）国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験[12]（成人及び小児）：20130265試験、HORAI試験

目的	日本人成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性ALL患者におけるビーリンサイトの推奨用量、安全性を検討し、有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅰb/Ⅱ相試験
対象	成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性ALL患者35例 ［第Ⅰb相パート：14例（成人5例、小児9例）、第Ⅱ相パート：成人21例］ 〔診断及び適格性の主な基準〕 ■成人 ● 18歳以上のPh陰性B細胞性ALL患者のうち、下記のいずれかに該当する患者 －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ヵ月以下の患者 －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HSCT実施後12ヵ月以内に再発又は難治性と判断された患者 ● 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ● ECOG PSが2以下の患者 ■小児 ● 18歳未満の再発又は難治性のB細胞性ALLの患者のうち、下記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HSCT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：2回目の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 ● 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ● Karnofsky PSが50%以上（16歳以上の場合）又はLansky PSが50%以上（16歳未満の場合）の患者 〔主な除外基準〕 本治験治療開始前5年以内に治験実施計画書に規定したALL以外の悪性腫瘍の既往歴、バーキット白血病の診断又は孤立性髄外病変を有する患者
方法	ビーリンサイトは、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、最大5サイクルまで投与した。 第Ⅰb相パートでは、成人には9～28μg/日（1サイクル目の1～7日目は9μg/日、それ以降は28μg/日）、小児には5～15μg/m²/日（1サイクル目の1～7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日）を投与し、用量制限毒性に基づき最大耐量を決定した。 第Ⅱ相パートでは、成人を対象に、第Ⅰ相パートで決定した推奨用量を投与した。
評価項目	【第Ⅰb相パート】 主要評価項目：用量制限毒性の発現率 副次評価項目：最初の2サイクル以内の完全寛解（CR）※1/造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（CRh*）※2率（成人）、最初の2サイクル以内の骨髄M1寛解※3率（小児）、血液学的再発までの期間など 【第Ⅱ相パート】（成人のみ） 主要評価項目：最初の2サイクル以内のCR/CRh*率 副次評価項目：最初の2サイクル以内の最良総合効果、血液学的再発までの期間、無再発生存期間など ※1：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 ※2：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50,000/μL超かつ好中球絶対数500/μL超 ※3：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
結果	第Ⅰb相パートにおいて、用量制限毒性を発現した患者は認められなかった。第Ⅰb相パートにおいて、最初の2サイクル以内にCR/CRh*が得られた成人患者は5例中4例であった。また、最初の2サイクル以内に骨髄M1寛解が得られた小児患者は9例中5例であった。 第Ⅱ相パート（成人）において、最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は38.1%（21例中8例）であった。

12）承認時評価資料（国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（20130265試験、HORAI試験））

再発・難治

2)海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験[8](小児):MT103-205試験

目的	小児の再発又は難治性のB細胞性ALL患者において推奨用量を決定し、その後安全性を検討し、有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅰ/Ⅱ相試験
対象	小児の再発又は難治性のB細胞性ALL患者93例 [第Ⅰ相パート:49例、第Ⅱ相パート:44例] 〔診断及び適格性の主な基準〕 ● 18歳未満の再発又は難治性のB細胞性ALL患者で、下記のいずれかに該当する患者 −2回目以降の骨髄再発の患者 −同種HSCT実施後の骨髄再発の患者 −他の治療に難治性の患者 ・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 ● 骨髄中の芽球率が25%超の患者 ● Karnofsky PSが50%以上(16歳以上の場合)又はLansky PSが50%以上(16歳未満の場合)の患者 〔主な除外基準〕 ● 活動性急性又は広範性慢性のGVHD患者 ● 中枢神経系浸潤が判明している又は疑われる患者 ● 重要な中枢神経系の症状の既往歴又は現病歴のある患者 ● ビーリンサイト投与前3ヵ月以内にHSCTを受けた患者 ● 直前にがん化学療法、放射線療法又は免疫療法を受けた患者
方法	ビーリンサイトは、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、最大5サイクルまで投与した。 本試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートの第Ⅰ相パートと、第Ⅱ相パートにより構成された。用量漸増コホートでは、患者を4群に分け、5μg/m²/日(各サイクルの1〜28日目に5μg/m²/日)、15μg/m²/日(各サイクルの1〜28日目に15μg/m²/日)、30μg/m²/日(各サイクルの1〜28日目に30μg/m²/日)、又は15〜30μg/m²/日(1サイクル目の1〜7日目は15μg/m²/日、それ以降は30μg/m²/日)を投与した。 第Ⅰ相パートの拡大コホート及び第Ⅱ相パートでは、推奨用量として5〜15μg/m²/日(1サイクル目の1〜7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日)を投与した。
評価項目	【第Ⅰ相パート】 主要評価項目:最大耐量 副次評価項目:最初の2サイクル以内のCR※1率、血液学的再発までの期間など 【第Ⅱ相パート】 主要評価項目:最初の2サイクル以内のCR率 副次評価項目:同種HSCT実施率、血液学的再発までの期間など ※1: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
結果	第Ⅰ相パートにおいて、最大耐量は15μg/m²/日と決定した。 第Ⅱ相パートにおいて、最初の2サイクル以内のCR率は31.8%(44例中14例)であった。

8)承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(MT103-205試験))

再発・難治

3)海外第Ⅱ相臨床試験[7](成人):20120216試験、ALCANTARA試験

目的	成人の再発又は難治性のPh陽性B細胞性ALL患者におけるビーリンサイトの有効性を評価し、安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅱ相試験
対象	成人の再発又は難治性のPh陽性B細胞性ALL患者45例 〔診断及び適格性の主な基準〕 ● 18歳以上の成人のPh陽性B細胞性ALL患者で、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、イマチニブに忍容性がない又は難治性と判断された患者 ● 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ● ECOG PSが2以下の患者 〔主な除外基準〕 ● ビーリンサイト投与前5年以内にALL以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者 ● 重要な中枢神経系の症状の既往歴又は現病歴がある患者 ● 孤立性の髄外ALLを有する患者 ● 自己免疫疾患の現病歴のある患者又は自己免疫疾患の既往歴があり、中枢神経系浸潤が疑われる患者 ● ビーリンサイト投与前12週間以内に同種HSCTを受けた患者 ● 活動性急性又は広範性慢性のGVHD患者 ● 中枢神経系浸潤が判明している又は疑われる患者 ● 直前にがん化学療法、放射線療法又は免疫療法を受けた患者 ● 同種HSCTに適格である患者
方法	ビーリンサイトは、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、最大5サイクルまで投与した。 1サイクル目の1～7日目は9μg/日、それ以降は28μg/日を投与した。
評価項目	主要評価項目:最初の2サイクル以内のCR※1/CRh*※2率 副次評価項目:最初の2サイクル以内のMRD奏効率、全生存期間、同種HSCT実施率など ※1: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 ※2: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50,000/μL超かつ好中球絶対数500/μL超
結果	最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は、35.6%(45例中16例)であった。

7)承認時評価資料(海外第Ⅱ相試験(20120216試験、ALCANTARA試験))

再発・難治

4）海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]（成人）：00103311試験、TOWER試験

目的	成人の再発又は難治性のPh陰性B細胞性ALL患者におけるビーリンサイトの有効性を標準化学療法と比較評価し、安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、ランダム化、第Ⅲ相試験
対象	成人の再発又は難治性のPh陰性B細胞性ALL患者405例 ［ビーリンサイト群：271例、標準化学療法群：134例］ 〔診断及び適格性の主な基準〕 ● 18歳以上のPh陰性B細胞性ALL患者のうち、下記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で難治性と判断された患者 －初回寛解期間12ヵ月以内に再発し、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HSCT実施後に再発した患者 ● 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ● ECOG PSが2以下の患者 〔主な除外基準〕 ● 重要な中枢神経系の症状の現病歴がある患者 ● 中枢神経系浸潤が判明している又は疑われる患者 ● 活動性の急性GVHD、又は全身治療を必要とする活動性の慢性GVHD患者
方法	患者をビーリンサイト群又は標準化学療法群に2対1にランダムに割り付けた。 各群ともに、寛解導入療法として2サイクル、地固め療法として最大3サイクルまで投与した。また、維持療法として最大12ヵ月まで投与可能とした。 ビーリンサイト群における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。1サイクル目の1～7日目は9μg/日、それ以降は28μg/日を投与した。 標準化学療法群においては、あらかじめ規定した4種類のレジメン※1のうちのいずれかを治験担当医師が選択し投与した。 ※1：①FLAG［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製剤の併用投与］を含む化学療法、②大量Ara-C療法を含む化学療法、③大量メトトレキサート療法を含む化学療法、④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
評価項目	主要評価項目（検証的解析項目）：全生存期間 副次評価項目：投与開始後12週以内のCR※2率、投与開始後12週以内のCR/CRh*※3/造血機能の回復が不十分な完全寛解（CRi）※4率、無イベント生存期間など ※2：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 ※3：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50,000/μL超かつ好中球絶対数500/μL超 ※4：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超又は好中球絶対数1,000/μL超
結果	全生存期間の中央値は、ビーリンサイト群で7.7ヵ月（95%CI：5.6ヵ月-9.6ヵ月）、標準化学療法群で4.0ヵ月（95%CI：2.9ヵ月-5.3ヵ月）であり、標準化学療法群に対するビーリンサイト群の優越性が検証された（p=0.012、層別log-rank検定）。

6）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（00103311試験、TOWER試験））

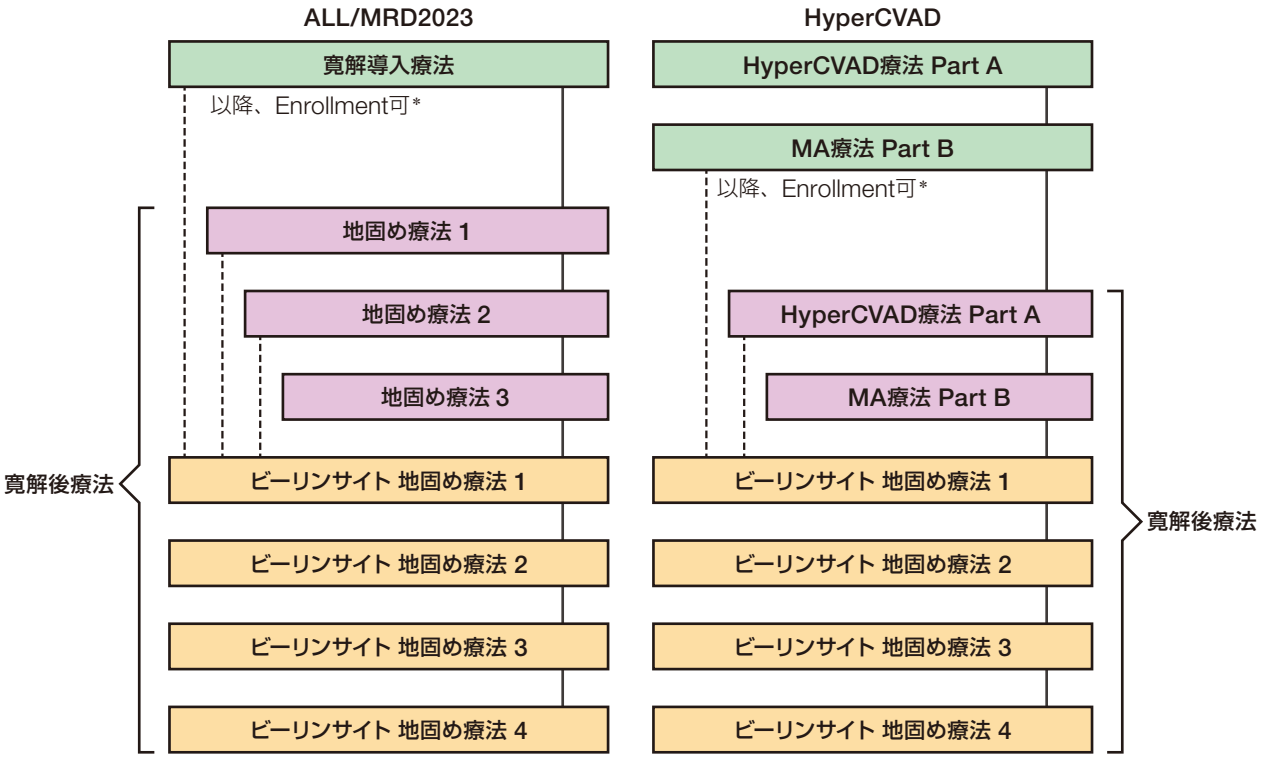
寛解後療法

5)国内第Ⅰb相臨床試験[10](成人):20230258試験

目的	日本人成人の初発のPh陰性B細胞性ALL患者を対象とした寛解後療法におけるビーリンサイトの安全性を検討し、有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅰb相試験
対象	日本人成人の初発のPh陰性B細胞性ALL患者6例※1 ※1:ALL MRD2008レジメン[22]、ALL MRD2019レジメン[23]若しくはALL MRD2023レジメン[24]、又はHyperCVADレジメン[25]における寛解導入療法後又は地固め療法実施中のいずれかの時点でCR又はCRhを達成した患者が対象とされた。なお、ALL MRD2008レジメン及びALL MRD2019レジメンが実施された患者は組み入れられなかった。 〔診断及び適格性の主な基準〕 ● 登録時に18歳以上70歳以下の日本人患者 ● Ph陰性B細胞性ALLと新規診断され、寛解導入療法及び地固め療法後にCR又はCRhである患者 ● 以下の定義を満たす骨髄機能を有する患者 −好中球絶対数:500/μL以上 −血小板数:50,000/μL以上(輸血可) ● 以下の定義を満たす適切な腎機能及び肝機能を有する患者 −総ビリルビン:2.0 × 施設基準値上限以下※2 −クレアチニンクリアランス:50mL/min/1.73m^{2}以上 −ECOG PS:2以下 〔主な除外基準〕 ● ALLにより脳脊髄液浸潤を有する患者 ● 中枢神経系(CNS)における臨床的に重要な病変の既往又は現在の病変(痙攣発作、麻痺など)を有する患者 ● 自己免疫疾患、又はCNSへ影響を及ぼす可能性がある自己免疫疾患の既往を有する患者 ● 治療を要する活動性のコントロール不良な感染症を有する患者 ※2:ジルベール症候群又は白血病による肝浸潤がある場合を除く
方法	ALL MRD2023レジメンの寛解導入療法後若しくは地固め療法1〜3コース完了後、又はHyperCVADレジメン(Part A(HyperCVAD)及びPart B(MA)の交互投与の最大計4コースまで許容)のうち2〜4コース完了後から本剤を投与することとされた。 ビーリンサイトは28μg/日(体重が45kg未満の場合は15μg/m^2/日、ただし28μg/日を超えない)の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、最大4サイクルまで投与した。
評価項目	主要評価項目:試験下で発現した有害事象(重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象、注目すべき事象を含む) 副次評価項目:MRD奏効※2率、血液学的CR※3/CRh※4など 安全性:投与中止に至った有害事象など ※2:PCR又はフローサイトメトリーで測定したMRD量が10^{-4}未満 ※3:①骨髄中の芽球が5%未満、②髄外疾患が認められない、及び③末梢血の血小板数が100,000/μL超、かつ好中球絶対数が1,000/μL超のすべてを満たすこととされた。 ※4:上記①及び②に加え、末梢血の血小板数が50,000/μL超かつ好中球絶対数が500/μL超を満たすこととされた。
結果	安全性解析対象集団の6例全例に少なくとも1件の有害事象が認められた。2例以上の患者に認められた有害事象は、サイトカイン放出症候群3例(50.0%)、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群3例(50.0%)、好中球数減少2例(33.3%)であった。これらは本剤と関連があると判断された。 重篤な有害事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び好中球数減少各1例(16.7%)であった。 注目すべき事象は3例(50.0%)に認められ、CRS事象が3例(50.0%)、ICANSを含む神経学的事象が3例(50.0%)であった。

Ⅷ. 臨床試験の概要

20230258試験の概略



＊：ALL MRD2023レジメンの寛解導入療法完了後若しくは地固め療法1～3コース完了後、又はHyperCVADレジメンのうち2～4コース完了後のいずれかの時点で試験の登録が可能とされた

治療レジメン：ALL/MRD2023レジメン〈参考〉

先行治療（1週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
PSL	60mg/m²（max 100mg）	内服/静注	1-7
髄注：MTX 15mg＋DEX 3.3mg			2-4のいずれか1日

寛解導入療法（4週間） 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
CPA	16-55歳：1,000mg/m² 56-65歳：500mg/m²	静注	1
DNR	50mg/m²	静注	1-3
VCR	1.3mg/m²	静注	1, 8, 15, 22
L-ASP	16-35歳：6,000U/m² 36-65歳：3,000U/m²	静注	9, 11, 13, 15, 18, 20
PSL	60mg/m² （max 100mg）	内服/静注	16-55歳：1-21 以降漸減 56-65歳：1-7 以降漸減

地固め療法1（6日間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
MIT	16-55歳：10mg/m² 56-65歳：7mg/m²	静注	2, 3
Ara-C	16-55歳：2,000mg/m² 56-65歳：1,500mg/m²	静注	1-4
L-ASP	16-35歳：10,000U/m² 36-65歳：6,000U/m²	静注	5
髄注：MTX 15mg＋DEX 3.3mg			1

地固め療法2（16日間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
VCR	1.3mg/m²	静注	1, 15
HD-MTX	16-35歳：2,000mg/m² 36-55歳：1,500mg/m² 56-65歳：1,000mg/m²	静注	1, 15
L-ASP	16-35歳：10,000U/m² 36-65歳：6,000U/m²	静注	2, 16
髄注：MTX 15mg＋DEX 3.3mg			1, 15

地固め療法3（4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
CPA	16-55歳：1,000mg/m² 56-65歳：500mg/m²	静注	1
DNR	50mg/m²	静注	1-3
VCR	1.3mg/m²	静注	1, 8, 15, 22
L-ASP	16-35歳：6,000U/m² 36-65歳：3,000U/m²	静注	9, 11, 13, 15, 18, 20
PSL	60mg/m² （max 100mg）	内服/静注	16-55歳：1-21 以降漸減 56-65歳：1-7 以降漸減
髄注：MTX 15mg＋DEX 3.3mg			1

組み入れ

地固め療法：ビーリンサイト治療 1～4サイクル※1（各6週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	45kg以上：28μg 45kg未満：15μg/m²	持続点滴静注	28日間投与 →14日間の休薬
髄注：MTX 15mg＋DEX 3.3mg			サイクル1開始日の前日，サイクル2-4の29

治療レジメン：HyperCVADレジメン〈参考〉

HyperCVAD療法 サイクル1、3（各3-4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
CPA	300mg/m²	静注	1-3（計6回）
VCR	2mg	静注	1, 11
DXR	50mg/m²（24h）	点滴静注	4
DEX	40mg	内服/静注	1-4, 11-14
髄注：MTX 12mgとAra-C 100mgを投与			2（MTX），7（Ara-C）

MA療法 サイクル2、4（各3-4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
MTX	150mg/m²（2h） →600mg/m²（22h）	点滴静注	1
Ara-C	2,000mg/m²	点滴静注	1-2（計4回）
髄注：MTX 12mgとAra-C 100mgを投与			5（Ara-C），8（MTX）

組み入れ

地固め療法：ビーリンサイト治療 1～4サイクル※1（各6週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	45kg以上：28μg 45kg未満：15μg/m²	持続点滴静注	28日間投与 →14日間の休薬
髄注※2			

※1：各サイクルのビーリンサイト初回投与の1時間前にデキサメタゾン約20mgを静注する。
※2：具体的な薬剤名及び用法・用量は規定されていなかった。

PSL：プレドニゾロン、MTX：メトトレキサート、DEX：デキサメタゾン、
CPA：シクロホスファミド、DNR：ダウノルビシン、VCR：ビンクリスチン、
L-ASP：L-アスパラギナーゼ、MIT：ミトキサントロン、Ara-C：シタラビン、
HD-MTX：高用量メトトレキサート、
DXR：ドキソルビシン（ALL治療に対する適応は本邦未承認）

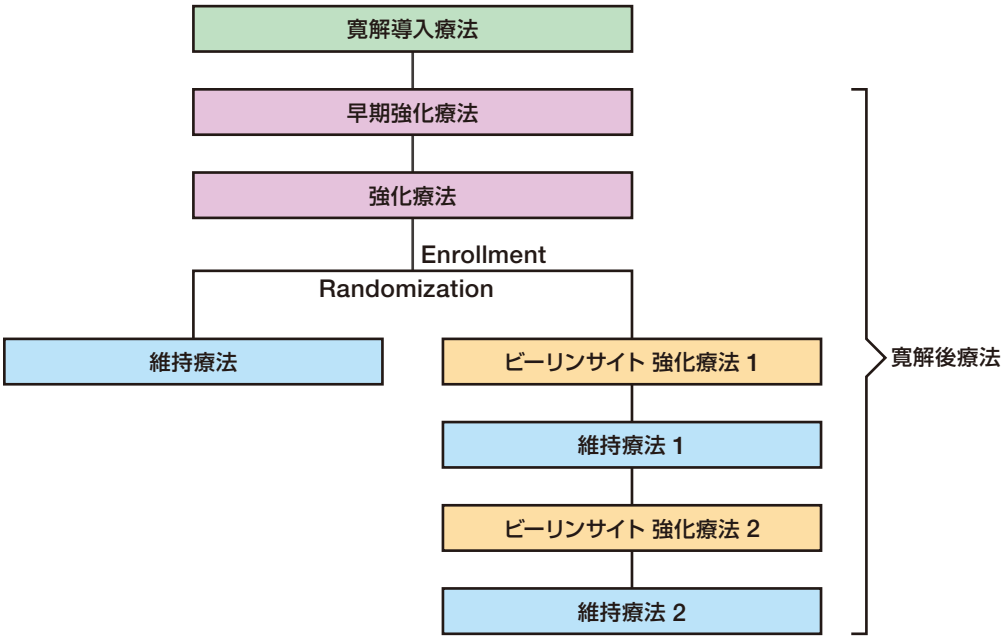
10）承認時評価資料（国内第Ⅰb相試験（20230258試験））
22）Nagafuji K et al, Eur J Haematol. 2019; 103: 164-171.
23）JSCT特定臨床研究 成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール -ALL/MRD2019- 多施設共同第Ⅱ相試験研究計画概要書第2版（2019年8月1日付け）
24）JSCT特定臨床研究 成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール -ALL/MRD2023- 多施設共同第Ⅱ相試験研究計画概要書第4版（2024年2月10日付け）
25）Kantarjian H et al, Cancer. 2004; 101: 2788-2801.

寛解後療法

6）国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]（小児及び若年成人）：20227077試験

目的	日本人小児及び若年成人の初発の中間リスクPh陰性B細胞性ALL患者を対象とした寛解後療法におけるビーリンサイトと標準化学療法併用の有効性を標準化学療法単独と比較評価し、安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、ランダム化、第Ⅱ相試験
対象	日本人小児及び若年成人の初発の中間リスクPh陰性B細胞性ALL患者13例 ［ビーリンサイト＋標準化学療法群：7例、標準化学療法群：6例］ 〔診断及び適格性の主な基準〕 ● 年齢：同意取得時に生後28日以上24歳以下 ● 疾患特性：中間リスクB細胞性ALLと診断され、以下のいずれかに該当する患者 －NCI/Rome分類の標準リスク※1かつステロイド反応性良好※2かつ骨髄M3※3 －NCI/Rome分類の高リスク※4かつステロイド反応性良好※2かつ骨髄M1又はM2※5 ● 疾患状態：強化療法完了後にCRである患者 ※1：診断時10歳未満かつ白血球数50,000/μL未満 ※2：治療開始後8日目の末梢血芽球数1,000/μL未満 ※3：治療開始後15日目の骨髄芽球率が25%超 ※4：診断時10歳以上又は白血球数50,000/μL以上 ※5：骨髄芽球率が5%未満（M1）又は5%以上25%未満（M2） 〔主な除外基準〕 ● 初回寛解導入療法後に非寛解の患者 ● 早期強化療法終了後のMRD量が10^{-3}以上の患者 ● 初診時にCNS浸潤（CNS3）を有する患者
方法	治験実施計画書において、無作為化前に実施された治療レジメン（寛解導入療法、早期強化療法、強化療法）に関する規定は設定されていなかった。 NCI/Rome分類の標準リスク又は高リスクを割付調整因子として、適格患者を以下のいずれかに1対1でランダム化した。 ビーリンサイト＋標準化学療法群では、1サイクルを9週間として、第1～4週及び第10～13週にビーリンサイト［1日15μg/m^2、ただし1日28μgを超えない（体重が45kg以上の場合は1日28μg）］を持続点滴静注し、第5～9週及び第14～74週に化学療法による維持療法※6を実施した。 標準化学療法群では、JCCG ALL-B12レジメン[26]に基づくメトトレキサート及びメルカプトプリンを組み合わせた維持療法を74週間投与した。 ※6：メトトレキサート及びメルカプトプリンを組み合わせた維持療法
評価項目	主要評価項目：無イベント生存期間（EFS） 副次評価項目：全生存期間（OS）、再発までの期間、グレード4以上の有害事象など 安全性：その他の有害事象
結果	中間解析時点（データカットオフ：2025年3月31日、追跡調査期間の中央値：約7ヵ月）では、いずれの投与群でもすべての患者が生存しており、再発及び二次がんは認められなかった。

20227077試験の概略



Ⅷ. 臨床試験の概要

組み入れ

ビーリンサイト＋標準化学療法群

強化療法：ビーリンサイト治療 サイクル1（4週間）※ 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	45kg以上：28μg 45kg未満：15μg/m^2	持続点滴静注	1-28
髄注：MTX*1			1

維持療法：化学療法 サイクル1（5週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
MTX	20mg/m^2	内服	29, 36, 43, 50
6-MP*2	50mg/m^2	内服	29-56
髄注：MTX*1			57

強化療法：ビーリンサイト治療 サイクル2（4週間） 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	45kg以上：28μg 45kg未満：15μg/m^2	持続点滴静注	64-91

維持療法：化学療法 サイクル2（61週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
MTX	20mg/m^2	内服	92以降毎週
6-MP*2	50mg/m^2	内服	92以降連日
髄注：MTX*1			113, 169

標準化学療法群

維持療法：化学療法（74週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
MTX	20mg/m^2	内服	週に1回投与
6-MP*2	50mg/m^2	内服	1日1回投与
髄注：MTX*1			1, 57, 113, 169

※ 注入開始の直前（投与開始の30分以上前）にデキサメタゾン5mg/m^{2}を前投薬として経口又は静脈内投与する。
＊1 年齢別用量
　1歳未満：6mg、1歳：8mg、2歳：10mg、3歳以上：12mg
＊2 *NUDT15*遺伝子の両アレル多型保有者では10mg/m^2
MTX：メトトレキサート、6-MP：メルカプトプリン

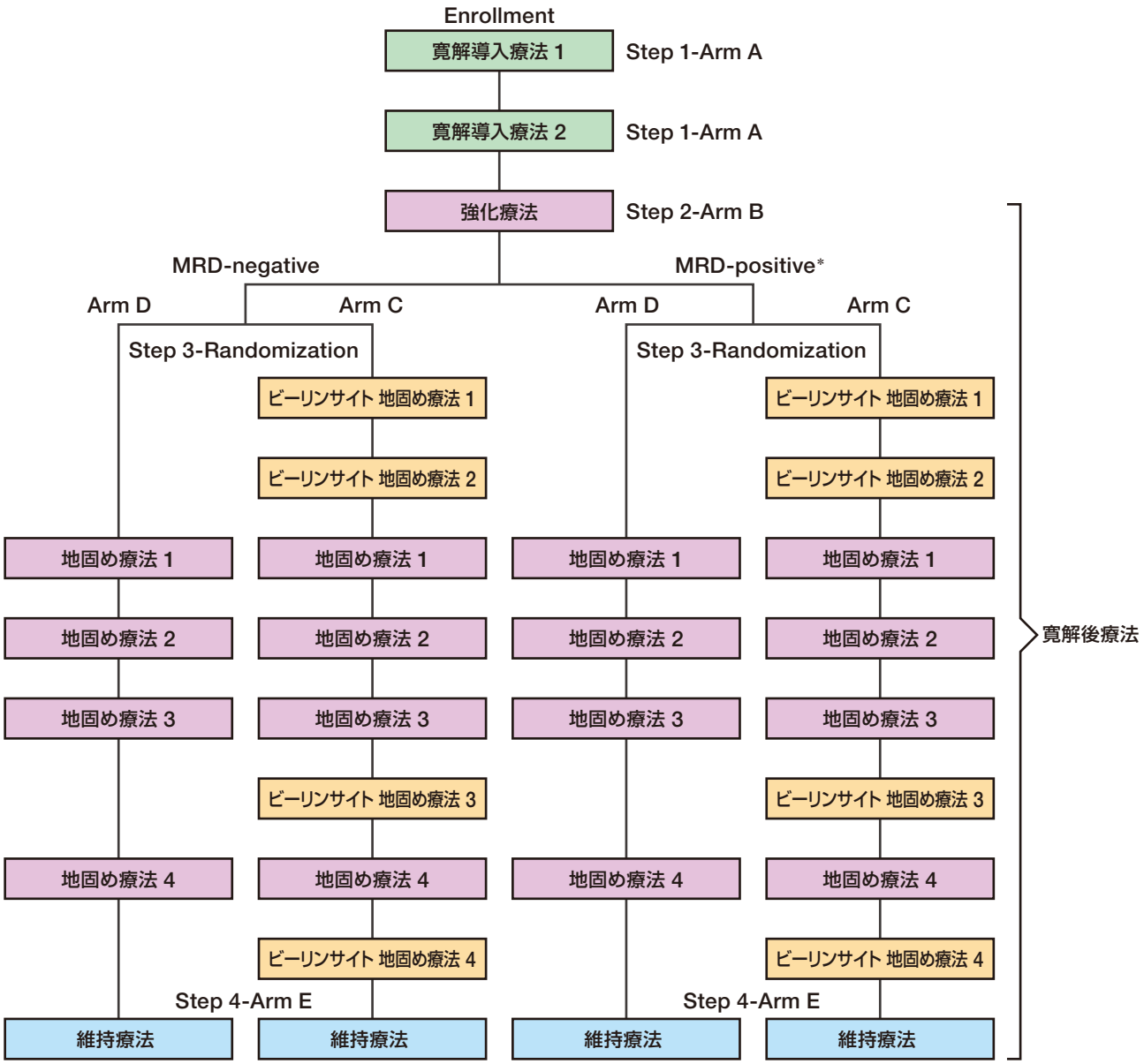
11）承認時評価資料（国内第Ⅱ相試験（20227077試験））
26）Koh K et al, Jpn J Clin Oncol. 2018; 48: 684-691.

寛解後療法

7）海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]（成人）：E1910試験

目的	成人の初発のPh陰性B細胞性ALL患者を対象とした寛解後療法におけるビーリンサイトと標準化学療法併用の有効性を標準化学療法単独と比較評価し、安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、ランダム化、第Ⅲ相試験
対象	成人の初発のPh陰性B細胞性ALL患者286例 ［ビーリンサイト＋標準化学療法群152例、標準化学療法群134例］ ・MRD陰性※1患者224例（ビーリンサイト＋標準化学療法群112例、標準化学療法群112例） ・MRD陽性患者62例（ビーリンサイト＋標準化学療法群40例、標準化学療法群22例） 〔診断及び適格性の主な基準〕 ● 30歳以上70歳以下の初発のPh陰性B細胞性ALL患者 ● ECOG PSが2以下の患者 ● 寛解を示す末梢血所見が維持されており、CR/CRi※2を達成し、治療に伴う重篤な感染症又は医学的合併症が消失している患者 ● 直接ビリルビン又は総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の1.5倍未満、かつ血清クレアチニン値がULNの1.5倍未満の患者 〔主な除外基準〕 ● Ph陽性／BCR-ABL1陽性、バーキット白血病／リンパ腫、成熟B細胞性白血病の患者 ● 既存の重大なCNS病変又はコントロール不良のてんかん発作を有する患者 ※1：6カラーフローサイトメトリーで中央測定したMRD量が10^{-4}未満 ※2：CRの定義は、①末梢循環血中に白血病細胞が認められず、かつ髄外浸潤が認められない、②骨髄中の芽球が5%以下、及び③造血の回復：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以上のすべてを満たすこととされた。CRiは①及び②に加え、末梢血の血小板数が75,000/μL超100,000/μL未満（血小板輸血非依存）又は好中球絶対数が750/μL超1,000/μL未満を満たすこととされた。
方法	寛解導入療法（Step 1）が行われ、Step 1完了後にCR又はCRiを達成した患者に強化療法（Step 2）が行われた。Step 2完了後にMRDを測定し、MRD陽性患者はビーリンサイト＋標準化学療法群に割り付け、MRD陰性患者はビーリンサイト＋標準化学療法群又は標準化学療法群に無作為に割り付けられ、Step 3※3としてビーリンサイトと標準化学療法を組み合わせた治療又は標準化学療法（地固め療法）、Step 4※3として維持療法が行われた。Step 3ではMRD陰性患者及びMRD陽性患者の両方をそれぞれランダム化し、年齢、CD20の状態、リツキシマブ※4使用の有無、HSCT実施意思を層別因子として、ビーリンサイト＋標準化学療法群又は標準化学療法群に1対1で割り付けた。各群の患者に対する化学療法のサイクル数及び用量は同じであった。 ビーリンサイト＋標準化学療法群では、4週間のビーリンサイト投与を2サイクル実施後、化学療法を3サイクル投与し、4週間のビーリンサイト投与をもう1サイクル（3サイクル目）実施後に化学療法を1サイクル、続けて4週間のビーリンサイト投与を1サイクル（4サイクル目）実施した。ビーリンサイトの各サイクルでは、ビーリンサイト28μg/日を4週間持続点滴静注し、ビーリンサイトのサイクルが連続する場合のみサイクル間に2週間の休薬期間を設けた。 標準化学療法群では、UKALL12/ECOG2993レジメン[27,28]を骨格とした化学療法[29]を投与することとされた。 ※3：Step 3又は4の開始時にCR又はCRiの状態であることとされた。 ※4：リツキシマブは、本邦においてALL治療に対する適応は未承認
評価項目	主要評価項目（検証的解析項目）：MRD陰性患者におけるOS 副次評価項目：MRD陰性患者における無再発生存期間（RFS）※5、MRD陽性患者におけるOS及びRFS、HSCT実施後のOS及びRFSなど 安全性：有害事象（MRD陰性患者及び陽性患者） ※5：ランダム化から再発又は原因を問わない死亡までの期間
結果	主要解析時点（データカットオフ：2023年6月23日、追跡調査期間の中央値：4.5年）で、MRD陰性患者におけるOSについて、標準化学療法群に対するビーリンサイト＋標準化学療法群のハザード比が0.44（95%CI：0.25-0.76）であり、標準化学療法群に対するビーリンサイト＋標準化学療法群の優越性が検証された（p=0.001、片側層別log-rank検定、検証的解析結果）。

E1910試験の概略



＊：MRD陽性患者の無作為化割付は試験の途中で中止され、以降は全例が本剤＋標準化学療法群（Arm C）へ割り付けられた。

寛解導入療法　サイクル1（4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
DNR	25mg/m²	静注	1, 8, 15, 22
VCR	1.4mg/m²（max 2mg）	静注	1, 8, 15, 22
DEX	10mg/m²（max 20mg）	内服	1-7, 15-21（55歳以上の患者では1-7日目のみ投与）
PEG-ASP	2,000U/m²（max 3,750U）	静注/筋注	18（55歳以上の患者では省略）
RTX	375mg/m²	静注	8, 15（CD20陽性患者に限る）
髄注：Ara-C 70mg			1
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			14（CNS治療ありなら省略）

寛解導入療法 サイクル2（6週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
CPA	1,000mg/m²	静注	1, 29（60歳を超える患者では1回800mg/m²）
Ara-C	75mg/m²	静注/皮下注	1-4, 8-11, 29-32, 36-39
6-MP	60mg/m²	内服	1-14, 29-42
PEG-ASP	2,000U/m²（max 3,750U）	静注/筋注	15（55歳以上の患者では省略）
RTX	375mg/m²	静注	8, 15（CD20陽性患者に限る）
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			1, 8, 15, 22

強化療法（4週間） 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
MTX	3,000mg/m²	静注	1, 8
PEG-ASP	2,000U/m²（max 3,750U）	静注/筋注	9（55歳以上の患者では1,000U/m²）

組み入れ

■ **地固め療法：ビーリンサイト 2サイクル（各4週間）**

ビーリンサイト治療　サイクル1※ 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	28μg	持続点滴静注	28日間投与→14日間の休薬

ビーリンサイト治療 サイクル2※ 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	28μg	持続点滴静注	28日間投与

■ **地固め療法：化学療法 3サイクル**

化学療法 サイクル1（4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
Ara-C	75mg/m²	静注/皮下注	1-5
VP-16	100mg/m²	静注	1-5
PEG-ASP	2,000U/m²（max 3,750U）	静注/筋注	5（55歳以上の患者では1,000U/m²）
RTX	375mg/m²	静注	5（CD20陽性患者に限る）
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			1

化学療法 サイクル2（4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
Ara-C	75mg/m²	静注/皮下注	1-5
VP-16	100mg/m²	静注	1-5
RTX	375mg/m²	静注	5（CD20陽性患者に限る）
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			1

化学療法 サイクル3（6週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
DNR	25mg/m²	静注	1, 8, 15 ,22
VCR	1.4mg/m²（max 2mg）	静注	1, 8, 15 ,22
DEX	10mg/m²（max 20mg）	内服	1-7, 15-21（55歳以上の患者では1-7日目のみ）
CPA	650mg/m²	静注	29
Ara-C	75mg/m²	静注/皮下注	30-33, 37-40
6-MP	60mg/m²	内服	29-42
RTX	375mg/m²	静注	8（CD20陽性患者に限る）
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			2

■ **地固め療法**

ビーリンサイト治療※ 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	28μg	持続点滴静注	28日間投与

ビーリンサイト治療※ 髄注なし

薬剤	用量	経路	投与日
Blinatumomab	28μg	持続点滴静注	28日間投与

化学療法（4週間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
Ara-C	75mg/m²	静注/皮下注	1-5
VP-16	100mg/m²	静注	1-5
RTX	375mg/m²	静注	5（CD20陽性患者に限る）
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			1

維持療法（強化療法開始から2.5年間） 髄注あり

薬剤	用量	経路	投与日
6-MP	75mg/m²	内服	1日1回投与
MTX	20mg/m²	内服/静注	週に1回投与
VCR	1.4mg/m²（max 2mg）	静注	3ヵ月ごとに投与
PDN	60mg/m²	内服	3ヵ月ごとに5日間連日投与
髄注：MTX 12.5mg（HC 50mgの併用可）			3ヵ月ごとに投与

※ ビーリンサイトに対する急性反応の予防のため、各サイクルのビーリンサイト投与前1時間以内にデキサメタゾン（20mg、静注）を投与。
DNR：ダウノルビシン、VCR：ビンクリスチン、DEX：デキサメタゾン、PEG-ASP：ペグアスパルガーゼ、RTX：リツキシマブ（ALL治療に対する適応は本邦未承認）、Ara-C：シタラビン、MTX：メトトレキサート、HC：ヒドロコルチゾン（注射剤のALL治療に対する適応は本邦未承認）、CPA：シクロホスファミド、6-MP：メルカプトプリン、VP-16：エトポシド、PDN：プレドニゾン（本邦未承認）

9）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（E1910試験））
27）Rowe JM et al, Blood. 2005; 106: 3760-3767.
28）Goldstone AH et al, Blood. 2008; 111: 1827-1833.
29）Litzow MR et al, N Engl J Med. 2024; 391: 320-333.
COI：本試験はアムジェン社・アステラス製薬の支援により行われた。

再発・難治

1. 国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験[12)]における主な有害事象

12）承認時評価資料（国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（20130265試験、HORAI試験））

1）成人患者（第Ⅰb相及び第Ⅱ相パート）（全グレードで3例以上発現）

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト（9～28μg/日）（n=26）	
	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）
全有害事象	**26（100.0）**	**25（96.2）**
感染症および寄生虫症		
結膜炎	3（11.5）	0（0.0）
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	12（46.2）	12（46.2）
貧血	8（30.8）	7（26.9）
播種性血管内凝固	7（26.9）	0（0.0）
好中球減少症	7（26.9）	6（23.1）
血小板減少症	5（19.2）	4（15.4）
白血球減少症	3（11.5）	3（11.5）
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	12（46.2）	1（3.8）
低γグロブリン血症	4（15.4）	0（0.0）
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	6（23.1）	1（3.8）
食欲減退	5（19.2）	2（7.7）
体液貯留	3（11.5）	0（0.0）
低アルブミン血症	3（11.5）	0（0.0）
低マグネシウム血症	3（11.5）	0（0.0）
精神障害		
不眠症	3（11.5）	0（0.0）
神経系障害		
頭痛	9（34.6）	0（0.0）

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト（9～28μg/日）（n=26）	
	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）
胃腸障害		
悪心	11（42.3）	0（0.0）
下痢	8（30.8）	1（3.8）
口内炎	8（30.8）	3（11.5）
嘔吐	5（19.2）	0（0.0）
肝胆道系障害		
肝障害	5（19.2）	2（7.7）
皮膚および皮下組織障害		
皮膚乾燥	3（11.5）	0（0.0）
紅斑	3（11.5）	0（0.0）
発疹	3（11.5）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	16（61.5）	3（11.5）
倦怠感	7（26.9）	0（0.0）
臨床検査		
好中球数減少	6（23.1）	6（23.1）
血小板数減少	6（23.1）	6（23.1）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5（19.2）	1（3.8）
白血球数減少	5（19.2）	4（15.4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（15.4）	0（0.0）
リンパ球数減少	4（15.4）	4（15.4）
免疫グロブリン減少	3（11.5）	0（0.0）

MedDRA/J ver. 20.0

2)小児患者(第Ⅰb相パート)(全グレードで3例以上発現)

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト (5～15μg/m²/日) (n=9)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
全有害事象	**9(100.0)**	**9(100.0)**
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	5(55.6)	5(55.6)
好中球減少症	5(55.6)	5(55.6)
貧血	4(44.4)	4(44.4)
白血球減少症	4(44.4)	4(44.4)
リンパ球減少症	4(44.4)	4(44.4)
血小板減少症	3(33.3)	2(22.2)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	5(55.6)	0(0.0)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	5(55.6)	0(0.0)
食欲減退	3(33.3)	2(22.2)
神経系障害		
頭痛	4(44.4)	0(0.0)
血管障害		
高血圧	4(44.4)	1(11.1)

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト (5～15μg/m²/日) (n=9)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
胃腸障害		
嘔吐	5(55.6)	0(0.0)
腹痛	3(33.3)	0(0.0)
便秘	3(33.3)	0(0.0)
下痢	3(33.3)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	7(77.8)	4(44.4)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(55.6)	3(33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(44.4)	2(22.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(44.4)	2(22.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3(33.3)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	3(33.3)	1(11.1)

MedDRA/J ver. 20.0

再発・難治

2. 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[6]における主な有害事象

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験、TOWER試験))

■ ビーリンサイト群(全グレードで10%以上発現)

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト群(n=267)		標準化学療法群(n=109)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
全有害事象	**263(98.5)**	**231(86.5)**	**108(99.1)**	**100(91.7)**
血液およびリンパ系障害				
貧血	68(25.5)	53(19.9)	46(42.2)	38(34.9)
発熱性好中球減少症	65(24.3)	58(21.7)	43(39.4)	38(34.9)
好中球減少症	53(19.9)	47(17.6)	33(30.3)	29(26.6)
血小板減少症	48(18.0)	40(15.0)	32(29.4)	30(27.5)
免疫系障害				
サイトカイン放出症候群	38(14.2)	9(3.4)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	46(17.2)	10(3.7)	30(27.5)	11(10.1)
低マグネシウム血症	29(10.9)	1(0.4)	18(16.5)	1(0.9)
精神障害				
不眠症	31(11.6)	1(0.4)	10(9.2)	0(0.0)
神経系障害				
頭痛	79(29.6)	1(0.4)	32(29.4)	3(2.8)
血管障害				
低血圧	33(12.4)	3(1.1)	13(11.9)	3(2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	42(15.7)	0(0.0)	6(5.5)	0(0.0)
胃腸障害				
下痢	59(22.1)	4(1.5)	38(34.9)	1(0.9)
悪心	51(19.1)	0(0.0)	46(42.2)	3(2.8)
便秘	35(13.1)	0(0.0)	28(25.7)	0(0.0)
嘔吐	35(13.1)	0(0.0)	26(23.9)	1(0.9)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	36(13.5)	4(1.5)	10(9.2)	2(1.8)
骨痛	31(11.6)	8(3.0)	8(7.3)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	159(59.6)	20(7.5)	49(45.0)	5(4.6)
末梢性浮腫	40(15.0)	4(1.5)	16(14.7)	1(0.9)
疲労	36(13.5)	5(1.9)	14(12.8)	2(1.8)

MedDRA/J ver. 20.0

寛解後療法

3. 国内第Ⅰb相臨床試験[10]における主な有害事象

10）承認時評価資料（国内第Ⅰb相試験（20230258試験））

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト群（n=6） n（%）
全有害事象	**6（100.0）**
血液およびリンパ系障害	
貧血	1（16.7）
好中球減少症	1（16.7）
胃腸障害	
口内炎	1（16.7）
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	1（16.7）
免疫系障害	
サイトカイン放出症候群	3（50.0）
低γグロブリン血症	1（16.7）
感染症および寄生虫症	
医療機器関連感染	1（16.7）
臨床検査	
好中球数減少	2（33.3）
白血球数減少	1（16.7）
代謝および栄養障害	
高尿酸血症	1（16.7）
神経系障害	
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	3（50.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1（16.7）
口腔咽頭痛	1（16.7）
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎	1（16.7）

MedDRA ver. 28.0
MedDRA/J ver. 29.0

寛解後療法

4. 国内第Ⅱ相比較対照臨床試験[11]における主な有害事象

11）承認時評価資料（国内第Ⅱ相試験（20227077試験））

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト＋ 標準化学療法群（n=7） n（%）	標準化学療法群（n=6） n（%）
全有害事象	**7（100.0）**	**5（83.3）**
胃腸障害		
悪心	2（28.6）	1（16.7）
口内炎	2（28.6）	1（16.7）
嘔吐	1（14.3）	2（33.3）
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2（28.6）	1（16.7）
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	6（85.7）	0（0.0）
感染症および寄生虫症		
COVID-19	2（28.6）	1（16.7）
上気道感染	1（14.3）	2（33.3）
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5（71.4）	3（50.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5（71.4）	2（33.3）
血中免疫グロブリンG減少	2（28.6）	0（0.0）
血小板数減少	1（14.3）	2（33.3）
白血球数減少	1（14.3）	2（33.3）
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	2（28.6）	0（0.0）
神経系障害		
振戦	2（28.6）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害		
アレルギー性皮膚炎	2（28.6）	0（0.0）

MedDRA ver. 28.0

寛解後療法

5. 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験[9]における主な有害事象（Step 3）（いずれかの群で30%以上発現）

9）承認時評価資料（海外第Ⅲ相試験（E1910試験））

器官別大分類 基本語	ビーリンサイト＋ 標準化学療法群（n=147） n（%）	標準化学療法群（n=128） n（%）
全有害事象	**145（98.6）**	**125（97.7）**
血液およびリンパ系障害		
貧血	84（57.1）	73（57.0）
胃腸障害		
下痢	49（33.3）	30（23.4）
嘔吐	45（30.6）	30（23.4）
臨床検査		
好中球数減少	129（87.8）	119（93.0）
血小板数減少	117（79.6）	107（83.6）
白血球数減少	76（51.7）	82（64.1）
神経系障害		
頭痛	61（41.5）	42（32.8）

MedDRA ver. 25.1
MedDRA/J ver. 29.0

監 修

独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター　上席研究員

堀部　敬三 先生

金沢大学医薬保健研究域医学系 血液内科学 教授

宮本　敏浩 先生

抗悪性腫瘍剤/二重特異性タンパク製剤

薬価基準収載

ビーリンサイト®点滴静注用35μg

ブリナツモマブ(遺伝子組換え)凍結乾燥注射剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意−医師等の処方箋により使用すること)

BLINCYTO®

貯法:2〜8℃で保存　　有効期間:60箇月

日本標準商品分類番号　874291

販売名	ビーリンサイト点滴静注用35μg
承認番号	23000AMX00811000
販売開始	2018年 11月

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
○B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病〉

5.1 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。

〈B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法〉

**5.2 臨床試験に組み入れられた患者の背景等について、「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、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、適応患者の選択を行うこと。

**6. 用法及び用量

〈再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病〉

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/m²(体表面積)、それ以降は1日15μg/m²(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。

〈B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法〉

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、投与を繰り返す。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日28μgとする。
・体重が45kg未満の場合:1日15μg/m²(体表面積)とする。ただし、1日28μgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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/m²(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/m²(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/m²(体表面積)で投与し、増量しないこと。 1日5μg/m²(体表面積)で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には投与を中止すること。
	4	投与を中止すること。	
その他の副作用	3	グレード1以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日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/m²(体表面積)から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m²(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。

〈再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病〉

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。

〈B細胞性急性リンパ性白血病の寛解後療法〉

**7.4 本剤の投与スケジュール、投与サイクル数、併用薬等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。[17.1.5-17.1.7参照]

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、9.1.2、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。[9.1.3、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 ダウン症候群を有する患者
痙攣発作の発現リスクが高くなるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 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]

9.1.4 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、本剤投与中及び最終投与後48時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(31.2%)
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(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)を含む)があらわれることがある。異常が認められた場合には、必要に応じて投与中止、中断、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、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、9.1.2参照]

11.1.2 感染症
肺炎(0.8%)、敗血症(0.7%)、ヘルペスウイルス感染(0.5%)、サイトメガロウイルス感染(0.3%)等の感染症(11.2%)があらわれることがある。[9.1.3参照]

*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（16.7%）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。サイトカイン放出症候群の症状が非定型的又は持続的である場合は、血球貪食性リンパ組織球症を考慮すること。また、infusion reaction（63.6%注）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]

注）発現頻度は、20130265試験、00103311試験、MT103-205試験、20120216試験から集計した。

11.1.4 **腫瘍崩壊症候群**（1.7%）

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（19.0%）、貧血（14.2%）、血小板減少（13.0%）、発熱性好中球減少症（9.5%）等があらわれることがある。[8.5、9.1.3参照]

11.1.6 **膵炎**

膵炎（1.2%）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
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、高血糖、低カルシウム血症、低ナトリウム血症	高カリウム血症、血液量増加、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、頭蓋内出血、脳虚血、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			眼痛、眼瞼浮腫、結膜出血、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、心房細動、心室機能不全、心電図QT延長、急性心筋梗塞、心房粗動、心停止、うっ血性心不全
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	顎痛、筋痙縮、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			先天性形成不全
生殖系および乳房障害			重度月経出血、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、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、カテーテル留置部位関連反応、低体温、限局性浮腫、腋窩痛、活動性低下、不快感、熱感、高体温症、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			挫傷、転倒、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

発現頻度は20130265試験、00103311試験、MT103-205試験、20120216試験、E1910試験、20230258試験、20227077試験の結果から算出した。

13. 過量投与

症状：18歳未満の患者において、1日30μg/m²（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
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（m²）	本剤溶解液注入量
1日5μg/m²	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
			0.35-0.39	0.17mL
			0.3-0.34	0.15mL
			0.25-0.29	0.12mL
			0.2-0.24	0.1mL
	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
			0.35-0.39	0.34mL
			0.3-0.34	0.29mL
			0.25-0.29	0.25mL
			0.2-0.24	0.2mL
	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
			0.35-0.39	0.51mL
			0.3-0.34	0.45mL
			0.25-0.29	0.37mL
			0.2-0.24	0.31mL
	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
			0.35-0.39	0.68mL
			0.3-0.34	0.59mL
			0.25-0.29	0.5mL
			0.2-0.24	0.4mL

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15$\mu g/m^2$	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
			0.35-0.39	0.51mL
			0.3-0.34	0.44mL
			0.25-0.29	0.37mL
			0.2-0.24	0.3mL
	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
			0.35-0.39	1mL
			0.3-0.34	0.88mL
			0.25-0.29	0.75mL
			0.2-0.24	0.61mL
	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
			0.35-0.39	1.6mL
			0.3-0.34	1.3mL
			0.25-0.29	1.1mL
			0.2-0.24	0.92mL
	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
			0.35-0.39	2.1mL
			0.3-0.34	1.8mL
			0.25-0.29	1.5mL
			0.2-0.24	1.2mL

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。

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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル(輸液安定化液10mL 1バイアル添付)

**2026年11月改訂(第5版)
*2026年 5 月改訂(第4版)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子添文をご参照ください。なお、このDIIは印刷日現在の電子添文に準じたものです。改訂にご留意ください。

製造販売元 アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

販売元 アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-189-371
[医薬品情報サイト] https://amn.astellas.jp/

製造販売元　アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

販売元　アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-5-1

('26年11月作成)RM-NK

BLC92001Z08
BLN205001RM3