

日本標準商品分類番号

874291

2025年4月改訂(第9版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/二重特異性抗体製剤

薬価基準収載

ビーリンサイト[®]点滴静注用
35 μ g

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[®]

剤形	凍結乾燥注射剤	
製剤の規制区分	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	
規格・含量	ビーリンサイト点滴静注用35 μ g: 1バイアル中ブリナツモマブ(遺伝子組換え)を38.5 μ g含有 [※] ※調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水3 mLで溶解したときに12.5 μ g/mLとなる。	
一般名	和名:ブリナツモマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Blinatumomab (Genetical Recombination)(JAN)、blinatumomab (INN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	ビーリンサイト 点滴静注用35 μ g	製造販売承認年月日:2018年9月21日 薬価基準収載年月日:2018年11月20日 販売開始年月日:2018年11月27日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アムジェン株式会社 発 売:アステラス製薬株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-790-549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians 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 TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/	

本IFは2025年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMPの概要.....	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	4
2. 一般名.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名(命名法)又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6
4. 力価.....	6
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	7
9. 溶出性.....	7
10. 容器・包装.....	7
11. 別途提供される資材類.....	8
12. その他.....	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....	9
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 用法及び用量.....	9
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 臨床成績.....	12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	33
2. 薬理作用.....	33

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....	44
2. 薬物速度論的パラメータ.....	49
3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	50
4. 吸収.....	51
5. 分布.....	51
6. 代謝.....	51
7. 排泄.....	52
8. トランスポーターに関する情報.....	52
9. 透析等による除去率.....	52
10. 特定の背景を有する患者.....	52
11. その他.....	52

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	53
2. 禁忌内容とその理由.....	53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	53
5. 重要な基本的注意とその理由.....	53
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	54
7. 相互作用.....	56
8. 副作用.....	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	70
10. 過量投与.....	70
11. 適用上の注意.....	70
12. その他の注意.....	73

目 次

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 74
- 2. 毒性試験 75

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 77
- 2. 有効期間 77
- 3. 包装状態での貯法 77
- 4. 取扱い上の注意 77
- 5. 患者向け資材 77
- 6. 同一成分・同効薬 77
- 7. 国際誕生年月日 77
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 77
- 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 77
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 77
- 11. 再審査期間 77
- 12. 投薬期間制限に関する情報 77
- 13. 各種コード 78
- 14. 保険給付上の注意 78

XI. 文献

- 1. 引用文献 79
- 2. その他の参考文献 80

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 81
- 2. 海外における臨床支援情報 88

XIII. 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 93
- 2. その他の関連資料 93

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義／説明	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
Ara-C	cytarabine	シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-ALL	B cell acute lymphoblastic leukemia	B細胞性急性リンパ性白血病
BiTE	bispecific T cell engager	二重特異性T細胞誘導
BSA	body surface area	体表面積
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete remission	完全寛解
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRh*	complete remission with partial hematologic recovery	造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery	造血機能の回復が不十分な完全寛解
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C _{ss}	concentration at steady state	定常状態での濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DEHP	di(2-ethylhexyl) phthalate	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
ECOG	eastern cooperative oncology group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FLAG	fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor	フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GvHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準比
K _D	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LOD	lower limit of detection	検出限界
LOQ	lower limit of quantification	定量限界
MCL	mantle cell lymphoma	マンترل細胞リンパ腫

略語表

略語又は用語	定義／説明	
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
muS103new	murine surrogate molecule for blinatumomab	ブリナツモマブのマウス代替抗体
NCI-CTCAE	national cancer institute-common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NHL	non-hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOD/SCID	mouse strain with severe combined immunodeficiency (SCID) crossed onto non-obese diabetic background	非肥満性糖尿病系マウスに重度複合型免疫不全(SCID)遺伝子を導入したマウス系統
OS	overall survival	全生存期間
PAS	primary analysis set	主要解析対象集団
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamic	薬力学
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PR	partial remission	部分寛解
PS	performance status	パフォーマンスステータス
R/R	relapsed or refractory	再発又は難治性
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
scFv	single-chain variable fragment	一本鎖抗体単鎖可変領域
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of mean	平均値の標準誤差
SMQ	standardised medical dictionary for regulatory activities query	MedDRA標準検索式
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half life	終末消失相における半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TTHR、TTR	time to hematological relapse	血液学的再発までの期間
V_z	volume of distribution based on terminal phase	消失相における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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)]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された。

標的となるCD19抗原はヒトの生涯を通じて正常B細胞に発現しており¹⁾、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る^{2, 3)}。B細胞性急性リンパ性白血病(B-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高度にCD19が発現していた^{4, 5)}。

ブリナツモマブの作用機序は、患者の細胞傷害性T細胞とCD19陽性悪性B細胞を一過性に架橋し、その結果T細胞を活性化することで標的B細胞を傷害することによる。ブリナツモマブにより活性化された1つのT細胞が複数の悪性細胞を溶解する一連の過程は、本来の細胞傷害性T細胞反応に類似している。ブリナツモマブが介在するT細胞活性化には、炎症性サイトカインの一時的な放出及びT細胞の増殖を伴っている。

ブリナツモマブは、60以上の国や地域で承認されており(2021年5月時点)、米国においては、成人及び小児の再発又は難治性(R/R)B-ALL及び0.1%以上の微小残存病変(MRD)を有する第一又は第二寛解期のB-ALLを適応症とし、BLINCYTOとして販売されている。ブリナツモマブは、米国食品医薬品局(FDA)により画期的治療薬及び希少疾病用医薬品に指定され、初回の承認申請では優先審査の対象となり、成人のR/R フィラデルフィア染色体(Ph)陰性B-ALLの治療薬として2014年12月に迅速審査により承認された。2016年8月にはFDAにより小児患者(体重45 kg未満)におけるR/R Ph陰性B-ALLの治療薬としても承認された。その後、(1)完全承認取得を目的として海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(00103311試験)結果の提出及び(2)R/R Ph陽性B-ALLの適応拡大承認申請を2017年2月に行い、FDAにより2017年7月に承認された。この承認によって、ブリナツモマブの迅速審査による承認は、成人及び小児患者におけるR/R B-ALL(Ph陽性又はPh陰性は問わない)を効能又は効果とする完全承認及び適応拡大承認へと変更された。さらに2017年9月にはMRD陽性B-ALLへの適応拡大を申請し、成人及び小児における0.1%以上のMRDを有する第一又は第二寛解期のB-ALLの効能又は効果として2018年3月に迅速承認を取得した。

欧州においては、2015年11月に成人患者におけるR/R Ph陰性B-ALLの治療薬として条件付きで承認された。その後、00103311試験の結果を踏まえ、2016年11月に成人患者におけるR/R Ph陰性B-ALLの適応症でのブリナツモマブの条件付き承認を完全承認へ変更する申請を行い、2018年6月に完全承認を取得した。さらに2018年8月には小児患者におけるR/R Ph陰性B-ALL、2019年1月には成人患者における0.1%以上のMRDを有する第一又は第二寛解期のPh陰性B-ALLについての適応拡大承認を取得した。

本邦では、2017年9月に希少疾病用医薬品に指定され、R/R B-ALL患者の治療薬としてのブリナツモマブの適応症取得を目的として、00103311試験を含む複数の海外臨床試験及び国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験(20130265試験)結果に基づく臨床データパッケージにより2018年1月に承認申請し、再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病の効能又は効果で2018年9月に承認を得た。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1. B細胞上に発現するCD19とT細胞上に発現するCD3の両方に特異性をもつ二重特異性T細胞誘導(BiTE)抗体であり、B-ALL細胞にT細胞を誘導することで抗腫瘍効果を発揮する免疫療法剤である。 (「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. 成人のR/R Ph陰性B-ALL患者を対象とした海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(00103311試験)において、全生存期間(OS)における、標準化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された。OSの中央値は、標準化学療法群で4.0ヵ月(95%信頼区間[CI]:2.9~5.3ヵ月)、本剤群で7.7ヵ月(95%CI:5.6~9.6ヵ月)であった。 (「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)
3. 成人のR/R Ph陽性B-ALL患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(20120216試験)において、最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は35.6%(45例中16例、95%CI:21.9%~51.2%)であった。 (「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)
4. 小児のR/R B-ALL患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(MT103-205試験)において、第Ⅱ相パートにおける最初の2サイクル以内のCR率は31.8%(44例中14例、95%CI:18.6%~47.6%)であった。 (「V. 5. (2)臨床薬理試験」の項参照)
5. 重大な副作用として、神経学的事象、感染症、サイトカイン放出症候群(CRS)、腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制及び肺炎が報告されている。主な副作用(5%以上)は、免疫グロブリン減少、高ビリルビン血症、筋骨格痛及び疲労であった。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

CR:完全寛解

CRh*:造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解

3. 製品の製剤学的特性

1. 流速が適切に管理できる輸液ポンプを用いて、28日間持続的に投与する点滴静注剤である。 (「V. 3. 用法及び用量」及び「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)
2. 輸液安定化液が添付されている。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ために、輸液バッグに加えて使用する。調製時は、本剤を注射用水で溶解し、その溶液を輸液安定化液が入った輸液バッグに加える。輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。 (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料: ・適正使用ガイド (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品について＞

本剤は予定される効能又は効果「急性リンパ性白血病」について希少疾病用医薬品に指定されている(平成29年9月29日付 薬生薬審発0929第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 指定番号(29薬)第404号)。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。

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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討項目		
【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 感染症 CRS 腫瘍崩壊症候群 骨髄抑制 肺炎	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

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 一般使用成績調査 特定使用成績調査(長期使用)
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

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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ビーリンサイト点滴静注用35μg

(2)洋名

BLINCYTO

(3)名称の由来

海外における販売名 (BLINCYTO) に準じた

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ブリナツモマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Blinatumomab (Genetical Recombination)(JAN)、blinatumomab (INN)

(3)ステム

マウスモノクローナル抗体 -omab

3. 構造式又は示性式

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。

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{2367}H_{3577}N_{649}O_{772}S_{19}$ (一本鎖抗体; scFv-scFv)

分子量: 約54,000

5. 化学名(命名法)又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード:AMG 103、MT 103、MEDI-538

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:6.7～7.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月	規格内
加速試験	25℃	6ヵ月	タンパク質濃度の低下及び一部の純度試験における有効成分の減少が認められた。
苛酷試験	40℃	3ヵ月	力価及びタンパク質濃度の低下、一部の純度試験における有効成分の減少が認められた。

測定項目:性状、色、澄明性、純度、pH、定量、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:酵素免疫測定法(ELISA)

定量法:液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～灰白色の塊（凍結乾燥注射剤）。溶解後^{注1)}は、無色～淡黄色の液である。

注) 本剤1バイアルを注射用水3 mLに溶解したとき。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

1バイアルを注射用水3 mLに溶解するとき、以下の特性を示す。

溶状: 無色～淡黄色の液

浸透圧: 145～295 mOsm

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体: 窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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)}	38.5 µg ^{注2)}
添加剤	クエン酸水和物	3.68 mg
	トレハロース水和物	105.0 mg
	L-リシン塩酸塩	25.55 mg
	ポリソルベート80	0.70 mg
	pH調節剤	適量

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巢細胞を用いて製造される。

注2) 調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水3 mLで溶解したときに12.5 µg/mLとなる。

	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	52.5 mg
	L-リシン塩酸塩	2283.8 mg
	ポリソルベート80	10 mg
	pH調節剤	適量
	全量	10 mL

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、断片化種、宿主細胞由来不純物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	60ヵ月	規格内
加速試験	25℃	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃	3ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万 lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上、5℃		規格内 力価の低下傾向が認められた。
	2,000 lux、25℃、14日		規格内 力価及びタンパク質含量の低下傾向が認められた。

測定項目：性状・溶状、色、澄明性、水分、純度、pH、不溶性微粒子、定量、力価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。

試験	保存条件	保存期間	結果
溶解後製剤の安定性試験	5℃(倒立)	7日	規格内

輸液バッグ中での調製後の安定性については、「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

1バイアル(輸液安定化液10 mL 1バイアル添付)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

ビーリンサイト点滴静注用35μg

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ストッパー：エラストマーゴム

輸液安定化液10 mL

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ストッパー：エラストマーゴム

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

(1) 輸液バッグや輸液セットとの適合性

	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

EVA:酢酸ビニル

PE:ポリエステル

PSF:ポリスルホン

PVC:ポリ塩化ビニル

PES:ポリエーテルスルホン

DEHP:フタル酸ジ-2-エチルヘキシル

TOTM:トリメリット酸トリス-2-エチルヘキシル

PVDF:ポリフッ化ビニリデン

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。

*1:輸液ポンプがカセット式の場合は、カセットを含む。

*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。

V. 治療に関する項目

1. 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

<解説>

国内外の臨床試験成績から、本剤のR/R B-ALL患者における有効性及び安全性が確認されたため、本剤の効能又は効果を「再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病」と設定した。

国内においては、成人のR/R Ph陰性B-ALL患者を対象とした第Ⅰb/Ⅱ相、及び小児のR/R B-ALL患者を対象とした第Ⅰb相からなる国内臨床試験(20130265試験)⁶⁾を実施し、有効性及び安全性を確認した。

成人患者:18歳以上で骨髄芽球率が5%超、かつ米国東海岸がん臨床試験グループ(ECOG) Performance Status (PS)が2以下であるR/R Ph陰性B-ALL患者のうち、下記のいずれかの基準を満たす患者を対象とした。

- ・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
- ・同種造血幹細胞移植(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

小児患者:18歳未満で骨髄芽球率が5%超、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)、かつ2回目以後の骨髄再発、同種HSCT実施後の骨髄再発又は他の治療に難治性と判断された患者を対象とした。難治性に関しては、以下の基準を満たす患者とした。

- ・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(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

<解説>

本剤の「再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病」への使用にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴などについて、電子化された添付文書「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、患者の選択を適切に行う必要があるため、設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

- ・承認を受けた用法及び用量

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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

<解説>

本剤は流速が適切に管理できる輸液ポンプを用いて、28日間持続的に投与する点滴静注剤である。持続点滴静注の1回あたりの投与時間として24、48、72、96時間のいずれかを選択できるが、投与時間によって輸液バッグ内の本剤濃度及び注入速度が異なる。詳細については「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

海外では現在、R/R B-ALLの治療における本剤の推奨用法及び用量は、体重45 kg以上の患者に対しては固定用量(1サイクル目の1～7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日)、体重45 kg未満の患者に対しては体表面積(BSA)補正用量(1サイクル目の1～7日目は5 µg/m²/日、それ以降は15 µg/m²/日)を持続点滴静注することとされている。固定用量が安全かつ有効であることは、成人患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(MT103-211^{7, 8)}及び20120216試験^{9, 10)}並びに海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(00103311試験)^{11, 12)}において示されて

V. 治療に関する項目

おり、BSA補正用量の有効性及び安全性については小児患者を対象とした海外第 I / II 相臨床試験 (MT103-205試験)^{13, 14)}において確認されている。

これらの海外における試験デザインに従い、日本人成人及び小児のR/R B-ALL患者を対象とした国内第 I b/ II 相臨床試験 (20130265試験)⁶⁾を実施した。その結果、本剤の薬物動態 (PK) は日本人と日本人以外の患者とで類似していることが示され、同様に、日本人と日本人以外の患者とで類似した安全性及び有効性が認められた。検討した用法及び用量ではいずれの日本人患者においても用量制限毒性 (DLT) の発現は認められず、成人及び小児のR/R B-ALL患者における推奨用量はそれぞれ9～28 µg/日 (1サイクル目の1～7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日) 及び5～15 µg/m²/日 (1サイクル目の1～7日目は5 µg/m²/日、それ以降は15 µg/m²/日) と決定された。これらはそれぞれ、海外における成人及び小児に対する用法及び用量と一致している。また、これらの用法及び用量については、日本人成人及び小児患者の双方において有効性が認められた。

以上より、海外臨床試験の用法及び用量を国内臨床試験 (20130265試験) で検討した結果、安全かつ有効であったことから、本邦におけるR/R B-ALLの治療においても日本人以外の患者と同一の用法及び用量を設定した。

(「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

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

V. 治療に関する項目

<解説>

1. 投与開始前治療としてのデキサメタゾンの投与は、腫瘍の減量及び白血球数の減少を意図して行われる。ALLでは、腫瘍量とCRSの重症度に強い相関がある¹⁵⁾ため、本剤の投与開始前及び増量前にデキサメタゾン投与を考慮すべきであるため設定した。
〔参考〕海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(00103311試験)^{11, 12)}及び国内臨床試験(20130265試験)⁶⁾におけるデキサメタゾン*の投与方法(前投与)
成人(18歳以上)
対象:すべての患者で前投与を実施すること。
投与方法:本剤の各サイクルの投与開始前1時間以内に20 mgを静脈内投与する。用量増量前1時間以内に20 mg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。
小児(18歳未満)
対象:すべての患者で前投与を実施すること。
投与方法:(1)本剤の初回投与(1サイクル目)開始6～12時間前に10 mg/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5 mg/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。
*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
注)詳細についてはデキサメタゾンの電子化された添付文書を参照すること
2. 投与中断又は投与中止の判断時の参考として、国内及び海外臨床試験での投与中断又は投与中止基準、及び海外添付文書での注意喚起内容に基づき投与中止基準を記載した。
3. 国内外において他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は示されていないことから、本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していないことを明記した。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

国内臨床試験では、対象患者や試験デザインなどを海外臨床試験にあわせて設定した結果、承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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

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/m²（体表面積）、それ以降は1日15 µg/m²（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。

臨床データパッケージ：評価及び参考資料

実施地域	試験番号 (試験名)	相	対象患者	カットオフ時 までに治験薬を 投与された 患者数(FAS)	用法及び用量	主な 評価 項目	評価 又は 参考	概要
国内	20130265 ⁶⁾ (Horai)	I b/ II	第 I b 相： ①成人の R/R Ph 陰性 B-ALL ②小児の R/R B-ALL ^{a)} 第 II 相： 成人の R/R Ph 陰性 B-ALL	第 I b 相： ①5 例 ②9 例 第 II 相： 21 例	第 I b 相： ①9～28 µg/日 ^{e)} ②5～15 µg/m ² /日 ^{f)} 第 II 相： 9～28 µg/日 ^{e)}	有効性 安全性 PK	評価	非盲検、 多施設共 同、単群
海外	MT103-211 7, 8)	II	成人の R/R Ph 陰性 B-ALL	189 例 ^{b)} 238 例 ^{c)}	9～28 µg/日 ^{e)}	有効性 安全性 PK	評価	非盲検、 多施設共 同、単群
	MT103-206 16, 17)	II	成人の R/R B-ALL ^{a)}	36 例	15、5～15 ^{g)} 又は 5～30 µg/m ² /日 ^{e)}	有効性 安全性	評価	非盲検、 多施設共 同、探索 的、単群
	MT103-205 13, 14)	I / II	小児の R/R B-ALL ^{a)}	第 I 相： 49 例 第 II 相： 44 例	第 I 相： 5、15、30、15～30 ^{h)} 又は5～15 µg/m ² /日 ^{f)} 第 II 相： 5～15 µg/m ² /日 ^{f)}	有効性 安全性 PK	評価	非盲検、 多施設共 同、単群
	20120216 ^{9, 10)} (Alcantara)	II	成人の R/R Ph 陽性 B-ALL	45 例	9～28 µg/日 ^{e)}	有効性 安全性 PK	評価	非盲検、 多施設共 同、単群
	00103311 ^{11, 12)} (TOWER)	III	成人の R/R Ph 陰性 B-ALL	405 例 (①ブリナツモマ ブ群 271 例、② 標準化学療法 群 134 例)	①9～28 µg/日 ^{e)} ②標準化学療法	有効性 安全性 PK	評価	非盲検、 多施設共 同、ランダ ム化、実 薬対照
	20130320 ¹⁸⁾ (Rialto)	拡大アク セス試験	小児の R/R B-ALL ^{a)}	20 例	5～15 µg/m ² /日 ^{f)}	有効性 安全性	参考	非盲検、 多施設共 同、単群

V. 治療に関する項目

実施地域	試験番号 (試験名)	相	対象患者	カットオフ時 までに治験薬を 投与された 患者数(FAS)	用法及び用量	主な 評価 項目	評価 又は 参考	概要
海外	MT103-202 19, 20)	II	成人のMRD陽性 B-ALL	21例 ^{b, d)}	15又は30 µg/m ² /日	有効性 安全性 PK 薬力学	参考	非盲検、 多施設共 同、単群
	MT103-203 21, 22) (BLAST)	II	成人のMRD陽性 B-ALL	116例 ^{b, c)}	15 µg/m ² /日	有効性 安全性	参考	非盲検、 多施設共 同、単群
	MT103-208 23, 24)	II	成人のR/Rびまん 性大細胞型B細胞リ ンパ腫	25例	コホート1: 9~28~112 µg/日 ⁱ⁾ コホート2: 112 µg/日 コホート3: 9~28~112 µg/日 ⁱ⁾	有効性 安全性 PK 薬力学	参考	非盲検、 多施設共 同、単群
	MT103-104 25, 26)	I	成人の再発非ホジキ ンリンパ腫(NHL)	76例	0.5~90 µg/m ² /日	安全性 PK 薬力学	参考	非盲検、 多施設共 同、単群

FAS:最大の解析対象集団

a) Phの有無を問わない

b) 一次解析

c) 二次解析

d) 長期フォローアップ解析

e) 1サイクル目の1~7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日を投与

f) 1サイクル目の1~7日目は5 µg/m²/日、それ以降は15 µg/m²/日を投与

g) 1サイクル目の1~7日目は5 µg/m²/日、8~14日目は15 µg/m²/日、それ以降は30 µg/m²/日を投与

h) 1サイクル目の1~7日目は15 µg/m²/日、それ以降は30 µg/m²/日を投与

i) 1サイクル目の1~7日目は9 µg/日、8~14日目は28 µg/日、それ以降は112 µg/日を投与

(2)臨床薬理試験

<反復投与試験:外国人データ>(MT103-206試験)^{16, 17)}

外国人成人(18歳以上)のR/R B-ALL患者36例を対象に、本剤の推奨用法及び用量を評価した。

本剤は、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2つのステージで構成され、用量設定導入期のステージ1では患者をコホート1[15 µg/m²/日(各サイクルの1~28日目に15 µg/m²/日)投与]、コホート2a[5~15 µg/m²/日(1サイクル目の1~7日目は5 µg/m²/日、それ以降は15 µg/m²/日)投与]、及びコホート2b[5~30 µg/m²/日(1サイクル目の1~7日目は5 µg/m²/日、8~14日目は15 µg/m²/日、それ以降は30 µg/m²/日)投与]に分け、投与した。コホート1、2a、2bの有害事象の評価に基づき、ステージ2(コホート3)では、コホート2aの用量を投与した。

データモニタリング委員会による有効性及び安全性データ評価後の提言に基づき、5~15 µg/m²/日(コホート2a/3)の用法及び用量が本剤の推奨用法及び用量として選択された。

<反復投与試験:外国人データ>(MT103-205試験)^{13, 14)}

外国人小児(18歳未満)のR/R B-ALL患者93例を対象に、本剤の最大耐量(MTD)を検討した。

本剤は、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、5 µg/m²/日(各サイクルの1~28日目に5 µg/m²/日)、15 µg/m²/日(各サイクルの1~28日目に15 µg/m²/日)、30 µg/m²/日(各サイクルの1~28日目に30 µg/m²/日)、又は15~30 µg/m²/日(1サイクル目の1~7日目は15 µg/m²/日、それ以降は30 µg/m²/日)を投与した。

第I相パートのDLTの評価期間において、DLTは4例[15 µg/m²/日投与の1例(グレード4のCRS)、30 µg/m²/日投与の2例(グレード4のCRS)、15~30 µg/m²/日投与の1例(グレード5の呼吸不全)]に認められ、MTDは15 µg/m²/日と決定されたが、投与開始初期のCRSの発現を考慮し、推奨用量は5~15 µg/m²/日とされた。

V. 治療に関する項目

<反復投与試験:日本人データ>(20130265試験)⁶⁾

第I b相パートにおいて、日本人成人(18歳以上)及び小児(18歳未満)のR/R B-ALL患者14例(成人5例、小児9例)を対象に、本剤のMTDを検討した。

本剤は、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。成人には9～28 µg/日(1サイクル目の1～7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日)、小児には5～15 µg/m²/日(1サイクル目の1～7日目は5 µg/m²/日、それ以降は15 µg/m²/日)を投与し、DLTに基づきMTDを決定した。DLTが2例以上発現した場合には減量した。MTDは、DLTを発現した患者が6例中1例以下であった場合の最大投与量を選択した。

第I b相パートのDLTの評価期間中にDLTは発現しなかった。MTD及び推奨用量は、成人患者で9～28 µg/日、小児患者で5～15 µg/m²/日に決定され、これらは、成人及び小児患者を対象とした海外臨床試験での用法及び用量と一致していた。また、日本人患者での本剤の安全性プロファイルは、海外臨床試験における日本人以外の患者で認められた結果と一致していた。

(注)本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

<QT/QTc評価試験>

該当資料なし

参考:

線形混合効果モデル法を用い、ベースライン調整/補正QTc間隔の変動と血清中ブリナツモマブ濃度の関係を検討した。ブリナツモマブ濃度と、Fridericia法により補正したQT間隔(QTcF)(P=0.75)又はBazett法により補正したQT間隔(QTcB)(P=0.73)間に線形性の関係は認められなかった。個々の患者におけるブリナツモマブ濃度の時間を一致させたQTcデータのプロットを作成した。水平若しくはわずかに正の勾配がみられ、心再分極にブリナツモマブ曝露量の有意な影響は認められなかった²⁷⁾。

(3)用量反応探索試験

<反復投与試験:外国人データ>(MT103-206試験)^{16, 17)}

外国人成人(18歳以上)のR/R B-ALL患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価した。

項目	内容
試験デザイン	非盲検、多施設共同、探索的、単群、第II相試験(ドイツ、9施設)
治験対象	成人のR/R B-ALL患者 36例
主要選択基準	・18歳以上のB-ALL患者で、寛解導入療法及び地固め療法後に再発した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 ・推定余命が12週間以上の患者
主要除外基準	・本剤投与開始前6週間以内に自家HSCTを受けた患者 ・本剤投与開始前3ヵ月以内に同種HSCTを受けた患者 ・過去に本剤の投与を受けた患者 ・臨床的に重要な中枢神経系(CNS)の症状(てんかん、痙攣、麻痺、失語症、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質脳症候群、精神病等)の既往歴又は現病歴のある患者 ・脳脊髄液あるいは精巣への白血病細胞の浸潤が認められる患者
方法	本剤は、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(最初の2サイクル以内にCR又はCRh*が得られた場合には最大3サイクルまで追加可能)。

V. 治療に関する項目

	また、生存追跡調査期間中に骨髄再発を認めた患者については、最大3サイクルまで追加可能とした。 本試験は2つのステージで構成され、用量設定導入期のステージ1では患者をコホート1 [15 μg/m ² /日 (各サイクルの1～28日目に15 μg/m ² /日) 投与]、コホート2a [5～15 μg/m ² /日 (1サイクル目の1～7日目は5 μg/m ² /日、それ以降は15 μg/m ² /日) 投与]、及びコホート2b [5～30 μg/m ² /日 (1サイクル目の1～7日目は5 μg/m ² /日、8～14日目は15 μg/m ² /日、それ以降は30 μg/m ² /日) 投与]に分け、投与した。コホート1、2a、2bの有害事象の評価に基づき、ステージ2 (コホート3) では、コホート2aの用量を投与した。																																																																																																																																																												
主要評価項目	最初の2サイクル以内のCR率及びCRh*率																																																																																																																																																												
副次評価項目	・ CR率 ・ CRh*率 ・ 部分寛解 (PR) 率 ・ MRD奏効率 ・ 本剤投与後に同種HSCTを受けた患者の割合 ・ 血液学的再発までの期間 (TTHR) ・ 血液学的無再発生存期間 (RFS) ・ OSなど																																																																																																																																																												
結果	本試験に登録された36例 (コホート1: 7例、コホート2a: 5例、コホート2b: 6例、コホート3: 18例) 全例に、本剤が1回以上投与され、有効性の解析対象とした。また、これらの患者を安全性解析対象集団とした。 <u>有効性 (主要評価項目)</u> CRは、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、ヘモグロビン11 g/dL以上、かつ好中球絶対数1,500/μL超と定義した。CRh*は、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、ヘモグロビン7 g/dL以上、かつ好中球絶対数500/μL超と定義した。 最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は、全体で69.4% (36例中25例、95%CI: 51.9%～83.7%、CR率41.7% [36例中15例]、CRh*率27.8% [36例中10例]) であった。Kaplan-Meier法による全体のCR/CRh*達成までの期間の中央値は29日であった。 最初の2サイクル以内の用量コホート別でのCR/CRh*率は、コホート1で71.4% (7例中5例)、コホート2a/3で69.6% (23例中16例) 及びコホート2bで66.7% (6例中4例) であった。 最初の2サイクル以内の最良効果 (安全性解析対象集団／FAS一用量コホートごと) <table><tr><th></th><th colspan="3">コホート 1 [15 μg/m²/日] (n=7)</th><th colspan="3">コホート 2a/3 [5～15 μg/m²/日] (n=23)</th><th colspan="3">コホート 2b [5～30 μg/m²/日] (n=6)</th><th colspan="3">全体 (n=36)</th></tr><tr><th></th><th>n</th><th>%</th><th>95%CI</th><th>n</th><th>%</th><th>95%CI</th><th>n</th><th>%</th><th>95%CI</th><th>n</th><th>%</th><th>95%CI</th></tr><tr><td colspan="13">最初の 2 サイクル以内の最良効果</td></tr><tr><td>CR/CRh*</td><td>5</td><td>71.4</td><td>(29.0-96.3)</td><td>16</td><td>69.6</td><td>(47.1-86.8)</td><td>4</td><td>66.7</td><td>(22.3-95.7)</td><td>25</td><td>69.4</td><td>(51.9-83.7)</td></tr><tr><td>CR</td><td>1</td><td>14.3</td><td>(0.4-57.9)</td><td>10</td><td>43.5</td><td>(23.2-65.5)</td><td>4</td><td>66.7</td><td>(22.3-95.7)</td><td>15</td><td>41.7</td><td>(25.5-59.2)</td></tr><tr><td>CRh*</td><td>4</td><td>57.1</td><td>(18.4-90.1)</td><td>6</td><td>26.1</td><td>(10.2-48.4)</td><td>0</td><td>0</td><td>(0.0-45.9)</td><td>10</td><td>27.8</td><td>(14.2-45.2)</td></tr><tr><td>PR^{a)}</td><td>0</td><td>0</td><td>(0.0-41.0)</td><td>2</td><td>8.7</td><td>(1.1-28.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>(0.0-45.9)</td><td>2</td><td>5.6</td><td>(0.7-18.7)</td></tr><tr><td colspan="13">最初の 2 サイクル以内に非奏効</td></tr><tr><td>低形成 骨髄</td><td>0</td><td>0</td><td>—</td><td>2</td><td>8.7</td><td>—</td><td>1</td><td>16.7</td><td>—</td><td>3</td><td>8.3</td><td>—</td></tr><tr><td>寛解/ 再発なし</td><td>1</td><td>14.3</td><td>—</td><td>2</td><td>8.7</td><td>—</td><td>1</td><td>16.7</td><td>—</td><td>4</td><td>11.1</td><td>—</td></tr><tr><td>血液学的 再発</td><td>0</td><td>0</td><td>—</td><td>0</td><td>0</td><td>—</td><td>0</td><td>0</td><td>—</td><td>0</td><td>0</td><td>—</td></tr><tr><td>不明</td><td>1</td><td>14.3</td><td>—</td><td>1</td><td>4.3</td><td>—</td><td>0</td><td>0</td><td>—</td><td>2</td><td>5.6</td><td>—</td></tr></table> a) 骨髄芽球率25%以下		コホート 1 [15 μg/m ² /日] (n=7)			コホート 2a/3 [5～15 μg/m ² /日] (n=23)			コホート 2b [5～30 μg/m ² /日] (n=6)			全体 (n=36)				n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI	最初の 2 サイクル以内の最良効果													CR/CRh*	5	71.4	(29.0-96.3)	16	69.6	(47.1-86.8)	4	66.7	(22.3-95.7)	25	69.4	(51.9-83.7)	CR	1	14.3	(0.4-57.9)	10	43.5	(23.2-65.5)	4	66.7	(22.3-95.7)	15	41.7	(25.5-59.2)	CRh*	4	57.1	(18.4-90.1)	6	26.1	(10.2-48.4)	0	0	(0.0-45.9)	10	27.8	(14.2-45.2)	PR ^{a)}	0	0	(0.0-41.0)	2	8.7	(1.1-28.0)	0	0	(0.0-45.9)	2	5.6	(0.7-18.7)	最初の 2 サイクル以内に非奏効													低形成 骨髄	0	0	—	2	8.7	—	1	16.7	—	3	8.3	—	寛解/ 再発なし	1	14.3	—	2	8.7	—	1	16.7	—	4	11.1	—	血液学的 再発	0	0	—	0	0	—	0	0	—	0	0	—	不明	1	14.3	—	1	4.3	—	0	0	—	2	5.6	—
	コホート 1 [15 μg/m ² /日] (n=7)			コホート 2a/3 [5～15 μg/m ² /日] (n=23)			コホート 2b [5～30 μg/m ² /日] (n=6)			全体 (n=36)																																																																																																																																																			
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI																																																																																																																																																	
最初の 2 サイクル以内の最良効果																																																																																																																																																													
CR/CRh*	5	71.4	(29.0-96.3)	16	69.6	(47.1-86.8)	4	66.7	(22.3-95.7)	25	69.4	(51.9-83.7)																																																																																																																																																	
CR	1	14.3	(0.4-57.9)	10	43.5	(23.2-65.5)	4	66.7	(22.3-95.7)	15	41.7	(25.5-59.2)																																																																																																																																																	
CRh*	4	57.1	(18.4-90.1)	6	26.1	(10.2-48.4)	0	0	(0.0-45.9)	10	27.8	(14.2-45.2)																																																																																																																																																	
PR ^{a)}	0	0	(0.0-41.0)	2	8.7	(1.1-28.0)	0	0	(0.0-45.9)	2	5.6	(0.7-18.7)																																																																																																																																																	
最初の 2 サイクル以内に非奏効																																																																																																																																																													
低形成 骨髄	0	0	—	2	8.7	—	1	16.7	—	3	8.3	—																																																																																																																																																	
寛解/ 再発なし	1	14.3	—	2	8.7	—	1	16.7	—	4	11.1	—																																																																																																																																																	
血液学的 再発	0	0	—	0	0	—	0	0	—	0	0	—																																																																																																																																																	
不明	1	14.3	—	1	4.3	—	0	0	—	2	5.6	—																																																																																																																																																	

V. 治療に関する項目

	<u>有効性(副次評価項目)</u> - MRD奏効率 MRD奏効は、MRD量(芽球/有核細胞)が10^{-4}未満と定義した。 MRD奏効率は、全体で69.4% (36例中25例、95%CI: 51.9%~83.7%)、コホート1で71.4% (7例中5例、95%CI: 29.0%~96.3%)、コホート2a/3で73.9% (23例中17例、95%CI: 51.6%~89.8%) 及びコホート2bで50.0% (6例中3例、95%CI: 11.8%~88.2%) であった。 最初の2サイクル以内にCR/CRh*が得られた患者のうち、88.0% (25例中22例) でMRD奏効が得られた。 - 同種HSCT実施率 本剤投与後に同種HSCTを受けた患者の割合は、全体で50.0% (36例中18例) であり、コホート1で42.9% (7例中3例)、コホート2a/3で60.9% (23例中14例) 及びコホート2bで16.7% (6例中1例) であった。 - TTHR 血液学的再発は骨髓中の芽球率が5%超と定義し、髄外再発は血液学的再発として評価した。 コア試験[本剤投与(最大5サイクルまで)期間~最終投与14日後までの期間(追跡調査期間を除く)]中にCR/CRh*が得られた患者において、TTHRの中央値は、全体で270日 (8.9ヵ月、1年血液学的無再発率46.8% [95%CI: 21.6%~71.9%]) であった。コホート1では240日 (1年血液学的無再発率0.0%) であり、コホート2a/3及びコホート2bでは中央値に到達しなかった (1年血液学的無再発率: コホート2a/3で61.9% [95%CI: 34.2%~89.6%]、コホート2bで50.0% [95%CI: 1.0%~99.0%])。 - RFS コア試験中にCR/CRh*が得られた患者において、RFSの中央値は、全体で233日 (7.6ヵ月、1年無再発生存率25.2%) であった。コホート1では137日 (4.6ヵ月、1年無再発生存率0.0%)、コホート2a/3では268日 (8.8ヵ月、1年無再発生存率25.3%) であり、コホート2bでは推定不能 (1年無再発生存率50.0%) であった。 - OS 全患者において、OSの中央値は、全体で300日 (9.8ヵ月、1年生存率42.2%) であった。コホート1では269日 (9.0ヵ月、1年生存率42.9%)、コホート2a/3では300日 (9.8ヵ月、1年生存率31.8%) であり、コホート2bでは推定不能 (1年生存率62.5%) であった。 <u>安全性</u> - 有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。主な有害事象は、コホート1で末梢性浮腫6例 (85.7%)、発熱及び疲労各5例 (各71.4%)、コホート2a/3で発熱18例 (78.3%) 及び頭痛11例 (47.8%)、コホート2bで発熱6例 (100%) 及び疲労5例 (83.3%) であった。 - 重篤な有害事象は69.4% (36例中25例) で発現し、各コホートで2例以上に認められた事象は、コホート1でカテーテル留置部位感染3例 (42.9%)、コホート2a/3で振戦及びてんかん各2例 (各8.7%) であり、うち振戦及びてんかんの各2例は本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与中止に至った有害事象は27.8% (36例中10例) で発現し、全体で2例以上に認められた事象は脳症2例 (5.6%) であった。 - 投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は7例に認められた。死因は、疾患進行、感染、真菌性肺炎、肺炎/肺敗血症、敗血症、中枢神経系感染及びカンジダ性敗血症各1例であり、このうち、中枢神経系感染の1例 (コホート2a/3) は本剤との因果関係が否定されなかった。
--	--

16) 社内資料: MT103-206試験 海外第II相試験
17) Topp MS et al. J Clin Oncol 2014;32:4134-4140

V. 治療に関する項目

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、プリナツモマブ(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、プリナツモマブ(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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

<反復投与試験: 外国人データ> (MT103-211試験)^{7, 8)}

外国人成人(18歳以上)のR/R B-ALL患者を対象に、本剤の有効性、安全性、PK及び薬力学(PD)を評価した。

項 目	内 容
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅱ相試験 (ドイツ、イタリア、スペイン、フランス、英国、米国の37施設)
治験対象	成人のR/R Ph陰性B-ALL患者 238例
主要選択基準	・ 18歳以上のPh陰性B-ALL患者で、以下のいずれかに該当する患者 ➢ 初回救援療法で難治性又は初回寛解期間12ヵ月以内に再発した患者 ➢ 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10%以上の患者 ・ ECOG PSが2以下の患者
主要除外基準	・ CNS又は精巣に活動性病変のある患者 ・ 臨床的に重要なCNSの症状(てんかん、痙攣、麻痺、失語症、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質脳症候群、精神病など)の既往歴又は現病歴のある患者
方法	本剤は、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(最初の2サイクル以内にCR又はCRh*が得られた場合には最大3サイクルまで追加可能)。また、生存追跡調査期間中に血液学的再発を認めた患者については、最大3サイクルまで追加可能とした。 1サイクル目の1～7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日を投与した。
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	・ 血液学的再発までの期間(寛解持続期間) ・ 同種HSCTに適格であり本剤投与後に同種HSCTを受けた患者の割合 ・ 最初の2サイクル以内のCR率、CRh*率及びPR率 ・ RFS ・ 無イベント生存期間(EFS) ・ OS ・ コア試験[本剤投与(最大5サイクルまで)期間～最終サイクル終了30日後までの期間(追跡調査期間を除く)]中の最良効果(CR率、CRh*率、無芽球性の低形成又は無形成骨髄の発現率及びPR率)など
結果	本試験に登録された238例全例に本剤が1回以上投与され、安全性解析対象集団とした。主要解析対象集団(PAS)には、本剤投与による神経学的事象の評価を目的とした追加評価コホート36例及びopen enrollmentコホート13例を除く、189例が含まれた。 <u>有効性(主要評価項目)</u> CRは、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超と定義した。CRh*は、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超と定義した。

V. 治療に関する項目

	PASにおいて、最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は43.9% (189例中83例、95%CI:36.7%～51.3%)であった。 <u>有効性(副次評価項目)</u> - 最初の2サイクル以内のCR率、CRh*率及びPR率 PASにおいて、最初の2サイクル以内のCR率は33.3% (189例中63例、95%CI:26.7%～40.5%)、CRh*率は10.6% (189例中20例、95%CI:6.6%～15.9%)、PR率は2.6% (189例中5例、95%CI:0.9%～6.1%)であった。 - コア試験中の最良効果 PASにおいて、コア試験中の最良効果としてのCR/CRh*率は44.4% (189例中84例、95%CI:37.2%～51.8%)であった。CR率は35.4% (189例中67例、95%CI:28.6%～42.7%)、CRh*率は9.0% (189例中17例、95%CI:5.3%～14.0%)であった。 - RFS PASにおいて、コア試験中にCR/CRh*が得られた患者におけるRFSの中央値は6.8ヵ月 (95%CI:5.0～10.0ヵ月)であり、観察期間の中央値は15.6ヵ月であった。26例 (31.0%、84例中26例)はイベントがなく(すなわち、寛解継続)、打ち切りとした。 - OS PASにおいて、OSの中央値は6.4ヵ月 (95%CI:4.3～7.7ヵ月)であり、観察期間の中央値は17.7ヵ月であった。 - 同種HSCTに適格であり本剤投与後に同種HSCTを受けた患者の割合及び同種HSCT実施後100日目までの死亡率 PASにおいて、最初の2サイクル以内にCR/CRh*が得られた83例全例が、同種HSCTに適格と判断された。これらの患者のうち、41.0% (83例中34例、95%CI:30.3%～52.3%)が本剤投与による寛解時に、他の抗白血病治療薬の投与を受けることなく、同種HSCTを受けた。この34例におけるHSCT実施後100日目 (移植日を起点)までの死亡率は、11.8% (95%CI:4.6%～28.4%)であった。 <u>安全性</u> - 有害事象は99.6% (238例中237例)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は86.6% (238例中206例)に認められた。主な有害事象は、発熱142例 (59.7%)、頭痛78例 (32.8%)及び発熱性好中球減少症68例 (28.6%)であった。 - 重篤な有害事象は64.3% (238例中153例)で発現し、主な事象は、発熱性好中球減少症23例 (9.7%)、発熱16例 (6.7%)及び肺炎12例 (5.0%)であった。このうち、発熱性好中球減少症9例、発熱5例、肺炎4例は本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与中止に至った有害事象は16.8% (238例中40例)で発現し、3例以上に認められた事象は、脳症及び敗血症各4例 (各1.7%)、失明当識3例 (1.3%)であり、うち脳症4例、失明当識3例、敗血症2例では本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は53例に認められた。主な死因は、疾患進行23例及び敗血症5例であり、うち敗血症の2例では本剤との因果関係が否定されなかった。 <u>薬物動態</u> 「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。 本剤を9 µg/日及び28 µg/日にて持続点滴静注したとき、ブリナツモマブの定常状態での血清中濃度 (C_{ss})の平均値は、ほぼ用量比例的に上昇した。1サイクル目の9 µg/日及び28 µg/日投与時のブリナツモマブのC_{ss}の平均値±SDは、それぞれ246±305 pg/mL及び632±510 pg/mLであり、2サイクル目の28 µg/日投与時では755±433 pg/mLであった。
--	--

V. 治療に関する項目

薬力学 本剤を持続点滴静注された患者での血清中サイトカイン濃度は、各サイクルの本剤投与開始直後に上昇し、投与開始後24時間以内に最高値に達し、48時間以内に検出限界未満まで速やかに低下した。1サイクル目の9 µg/日から28 µg/日への用量増加時もサイトカインは上昇したが、その程度は小さく、また2サイクル目以降の上昇は1サイクル目よりも小さかった。					
ブリナツモマブを持続点滴静注された患者における最高血清中サイトカイン濃度					
サイトカイン	サイクル数、週数: 投与量 (µg/日) (例数)	C _{max} (pg/mL)		C _{max} に達した患者の割合	
		平均値±SD	中央値 (最小値-最大値)	≥20 pg/mL ^{a)} %	≥125 pg/mL ^{a)} %
IFN-γ	C1, wk1: 9 (220)	86.5±376	24 (10-5362)	53.6	12.2
	C1, wk2: 28 (208) ^{b)}	25.1±76.4	10 (10-965)	21.6	2.9
	C2, wk1: 28 (113)	20.9±42.3	10 (10-315)	18.6	2.7
	C3, wk1: 28 (50)	19.5±25	10 (10-167)	24.0	2.0
IL-10	C1, wk1: 9 (220)	598±801	324 (10-6512)	98.2	78.2
	C1, wk2: 28 (208) ^{b)}	97.9±149	53 (10-1205)	75.5	23.6
	C2, wk1: 28 (113)	371±607	133 (10-3051)	85.8	53.1
	C3, wk1: 28 (50)	419±863	174 (10-5912)	96.0	60.0
IL-2	C1, wk1: 9 (220)	25.3±44.3	10 (10-387)	28.6	2.7
	C1, wk2: 28 (208) ^{b)}	10.8±5.01	10 (10-54)	2.9	0
	C2, wk1: 28 (113)	10.9±4.76	10 (10-53)	4.4	0
	C3, wk1: 28 (50)	10.3±1.84	10 (10-23)	2.0	0
IL-6	C1, wk1: 9 (220)	1005±3358	232 (10-37305)	91.3	65.9
	C1, wk2: 28 (208) ^{b)}	264±746	63 (10-7905)	76.9	34.1
	C2, wk1: 28 (113)	284±883	24 (10-6163)	54.9	26.5
	C3, wk1: 28 (50)	64.8±104	33 (10-677)	70.0	14.0
TNF-α	C1, wk1: 9 (220)	32.5±120	10 (10-1666)	25.0	3.6
	C1, wk2: 28 (208) ^{b)}	10.3±3.16	10 (10-54)	1.0	0
	C2, wk1: 28 (113)	12.0±14.0	10 (10-151)	3.5	0.9
	C3, wk1: 28 (50)	11.6±7.08	10 (10-53)	6.0	0
C: サイクル、wk: 週 a) 20 pg/mLは分析法の検出限界 (LOD)、125 pg/mLは定量限界 (LOQ)。LOD未満のデータは10 pg/mLとし、LOD超LOQ未満のデータは得られた値をそのまま用いた。 b) 段階的投与					

7) 社内資料: MT103-211試験 海外第Ⅱ相試験

8) Topp MS et al. Lancet Oncol 2015;16:57-66

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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/m² (体表面積)、それ以降は1日15 µg/m² (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。

<反復投与試験: 外国人データ> (20120216試験)^{9, 10)}

外国人成人 (18歳以上) のR/R Ph陽性B-ALL患者を対象に、本剤の有効性、安全性及びPKを評価した。

項 目	内 容
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅱ相試験 (フランス、ドイツ、イタリア、英国、米国の19施設)
治験対象	成人のR/R Ph陽性B-ALL患者 45例

V. 治療に関する項目

主要選択基準	・ 18歳以上のPh陽性B-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TKI(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TKI(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 ・ 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ・ ECOG PSが2以下の患者
主要除外基準	・ 本剤投与前5年以内にALL以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者(適切に治療され、病変のエビデンスがないものを除く) ・ 重要なCNS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 ・ 自己免疫疾患の既往歴があり、CNS浸潤が疑われる患者 ・ 本剤投与前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移植片対宿主病(GvHD)患者(本剤投与前2週間以内にGvHDの予防又は治療のため免疫抑制剤を使用した場合を含む) ・ CNS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 ・ 本試験組み入れ時に同種HSCTに適格である患者
方法	本剤は、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(最初の2サイクル以内にCR、CRh*又はCRiが得られた場合には最大3サイクルまで追加可能)。 1サイクル目の1～7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日を投与した。
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MRD奏効率 ・ CR又はCRh*持続期間 ・ 最初の2サイクル以内のCR率 ・ 最初の2サイクル以内のCRh*率 ・ 最初の2サイクル以内のCR/CRh*/造血機能の回復が不十分な完全寛解(CRi)率 ・ OS ・ 同種HSCT実施率及び同種HSCT実施後100日目までの死亡率など
結果	データカットオフ時点(2015年5月20日)で、本試験に登録された45例全例に本剤が1回以上投与され、有効性の解析対象とした。また、これらの患者を安全性解析対象集団とした。 <u>有効性(主要評価項目)</u> CRは、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超と定義した。CRh*は、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超と定義した。 最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は、35.6%(45例中16例、95%CI:21.9%～51.2%)であった。 <u>有効性(副次評価項目)</u> ・ 最初の2サイクル以内のCR率、CRh*率及びCR/CRh*/CRi率 CRiは、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超と定義した。 最初の2サイクル以内のCR率は31.1%(45例中14例、95%CI:18.2%～46.6%)、CRh*率

V. 治療に関する項目

	は4.4% (45例中2例、95%CI:0.5%～15.1%)であった。さらに2例(4.4%)が最初の2サイクル以内にCRiに達し、CR/CRh*/CRi率は40.0% (45例中18例、95%CI:25.7%～55.7%)であった。 - 最初の2サイクル以内のMRD奏効率 MRD奏効はPCR又はフローサイトメトリー測定によるMRD量が10^{-4}未満、MRD完全寛解はPCR又はフローサイトメトリー測定による白血病細胞の検出なしと定義した。 最初の2サイクル以内にCR/CRh*が得られた16例のうち、CRが得られた14例中12例(85.7%)及びCRh*が得られた2例中2例(100%)がMRD完全寛解に達した。残る2例ではMRD奏効は得られなかった。 - OS OSの中央値は7.1ヵ月(95%CI:5.6ヵ月～推定不能)で、観察期間の中央値は8.8ヵ月であった。最終の追跡調査日の時点で、51.1% (45例中23例)の患者が生存しており(打ち切り)、48.9% (45例中22例)の患者が死亡した。 - 同種HSCT実施率及び同種HSCT実施後100日目までの死亡率 本剤投与後に同種HSCTを受けた患者の割合は、17.8% (45例中8例)であった。また、最初の2サイクル以内にCR/CRh*が得られた16例のうち、7例(43.8%)が治験期間中に同種HSCTを受けた。このうち、4例(25.0%、16例中4例)は最初の2サイクル以内にCR/CRh*が得られた後に、他の抗白血病治療薬の投与を受けることなく、寛解時に同種HSCTを受けた。この4例での、同種HSCT実施後100日目までの死亡率は25.0% (95%CI:3.9%～87.2%)であった。 <u>安全性</u> - 有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は91.1% (45例中41例)に認められた。主な有害事象は、発熱26例(57.8%)、発熱性好中球減少症18例(40.0%)及び頭痛15例(33.3%)であった。 - 重篤な有害事象は62.2% (45例中28例)で発現し、主な事象は、発熱性好中球減少症4例(8.9%)、医療機器関連感染、敗血症及び振戦各3例(各6.7%)であった。このうち、振戦3例、発熱性好中球減少症2例、医療機器関連感染及び敗血症各1例は本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与中止に至った有害事象は6.7% (45例中3例)で発現し、その内訳は、急性GvHD、肺感染及び好中球減少症各2.2% (各1例)であった。このうち、急性GvHD及び好中球減少症各1例では本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は6例に認められた。死因は、疾患進行、多臓器機能不全症候群/疾患進行、呼吸不全/疾患進行、脳出血、敗血症性ショック及び敗血症各1例であり、うち、敗血症性ショックの1例では本剤との因果関係が否定されなかった。 <u>薬物動態</u> 「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。 本剤を28 µg/日にて持続点滴静注したとき(1サイクル目の2週目以降)のPKを1サイクル目(n=28)及び2サイクル目(n=21)に評価した。 ブリナツモマブのC_{ss}の平均値±SDは、1サイクル目で673±614 pg/mL、2サイクル目で756±565 pg/mLであった。クリアランス(CL)の中央値(範囲)は2.28(0.526～19.0) L/hであった。
--	---

9) 社内資料:20120216試験 海外第Ⅱ相試験

10) Martinelli G et al. J Clin Oncol 2017;35:1795-1802

V. 治療に関する項目

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、プリナツモマブ(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、プリナツモマブ(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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)、それ以降は1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (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。

<反復投与試験:外国人データ>(MT103-205試験)^{13, 14)}

外国人小児(18歳未満)のR/R B-ALL患者を対象に、本剤の有効性、安全性、PK及びPDを検討した。

項 目	内 容
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ドイツ、フランス、イタリア、オランダ、英国、米国の26施設)
治験対象	小児のR/R B-ALL患者 93例
主要選択基準	・ 18歳未満のR/R B-ALL患者で、以下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
主要除外基準	・ 活動性急性又は広範性慢性のGvHD患者(本剤投与開始前2週間以内にGvHDの予防又は治療のため免疫抑制剤を投与していた場合を含む) ・ CNS浸潤が判明している又は疑われる患者 ・ 重要なCNSの症状の既往歴又は現病歴のある患者 ・ 本剤投与前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	本剤は、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(最初の2サイクル以内にCRが得られた場合には最大3サイクルまで追加可能)。 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、5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$(各サイクルの1～28日目に5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$(各サイクルの1～28日目に15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$(各サイクルの1～28日目に30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)、又は15～30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$(1サイクル目の1～7日目は15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$、それ以降は30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)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5～15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$(1サイクル目の1～7日目は5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$、それ以降は15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$)を投与した。
主要評価項目	第Ⅰ相パート:MTD(DLTを発現した患者が6例中1例以下の最大投与量をMTDと定義した) 第Ⅱ相パート:最初の2サイクル以内のCR率(末梢血球数の回復が不十分な患者を含む)
副次評価項目	第Ⅰ相パート: ・ 最初の2サイクル以内のCR率 ・ 血液学的再発までの期間(TTR) ・ CR持続期間 ・ OS ・ RFSなど

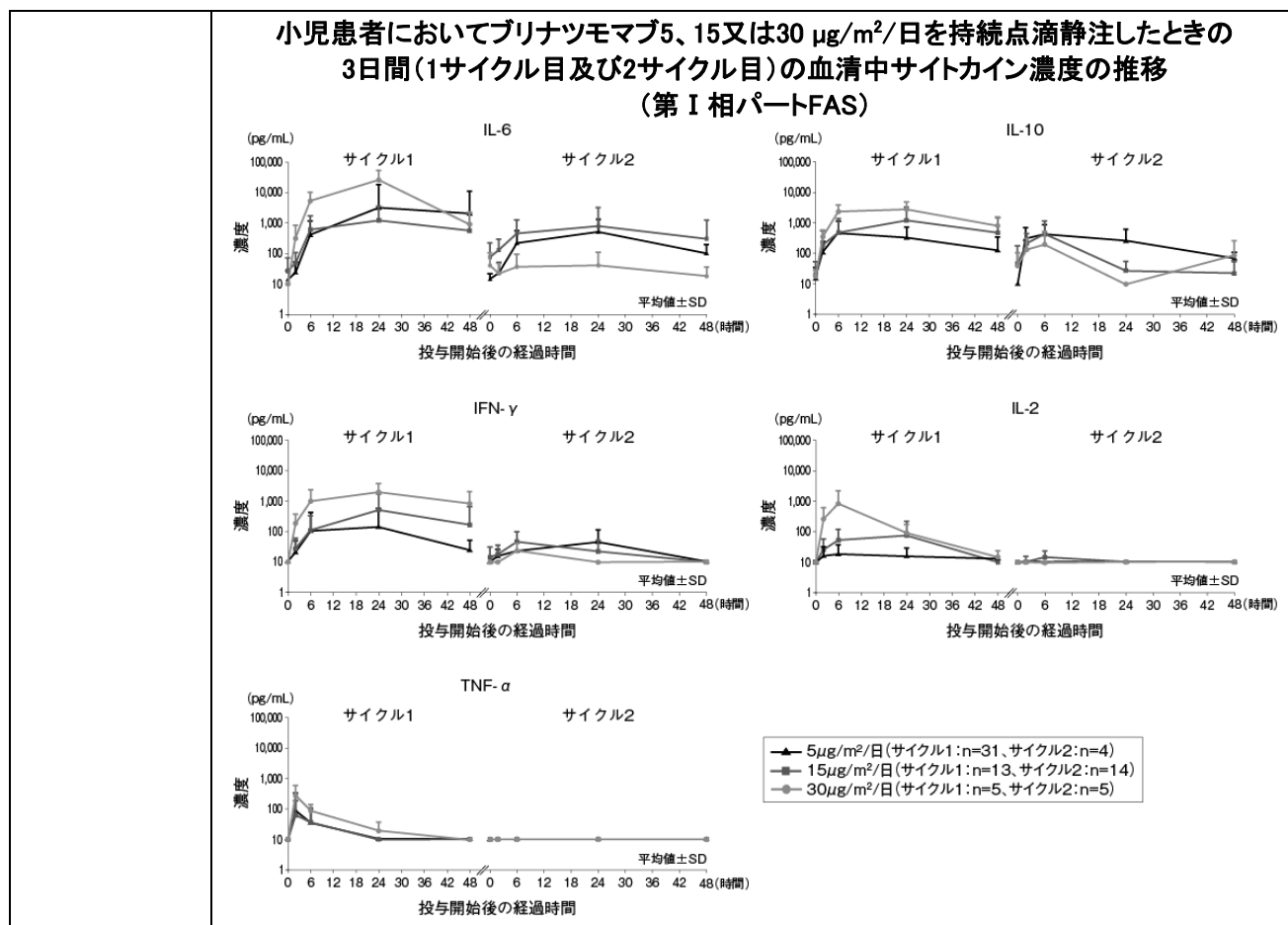
V. 治療に関する項目

	第Ⅱ相パート: ・ 本剤投与後に同種HSCTを受けた患者の割合 ・ TTR ・ CR持続期間 ・ OS ・ RFSなど
結果	本試験に登録された93例[第Ⅰ相パート:49例(5 µg/m²/日投与5例、15 µg/m²/日投与7例、30 µg/m²/日投与5例、15～30 µg/m²/日投与6例、5～15 µg/m²/日投与26例)、第Ⅱ相パート:44例]全例に、本剤が1回以上投与され、有効性の解析対象とした。また、これらの患者を安全性解析対象集団とした。 <u>有効性(主要評価項目)</u> 第Ⅱ相パート: CRは、骨髓芽球率が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)は問わないと定義した。 第Ⅱ相パートにおける最初の2サイクル以内のCR率は、31.8%(44例中14例、95%CI:18.6%～47.6%)であった。 <u>有効性(副次評価項目)</u> ・ 最初の2サイクル以内のCR率 第Ⅰ相パートにおける最初の2サイクル以内のCR率は、5～15 µg/m²/日投与症例で最も高く、50.0%(26例中13例)であった。 また、第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートの5～15 µg/m²/日投与症例(5～15 µg/m²/日 FAS)における最初の2サイクル以内のCR率は、38.6%(70例中27例)であった。 ・ RFS 第Ⅰ相パートにおいて、CRが得られた患者のRFSの中央値は7.9ヵ月(95%CI:3.0～12.4ヵ月)であり、観察期間の中央値は23.5ヵ月であった。第Ⅱ相パートにおいては3.4ヵ月(95%CI:1.7～13.9ヵ月)であり、観察期間の中央値は11.5ヵ月であった。また、5～15 µg/m²/日 FASにおいては4.4ヵ月(95%CI:2.3～12.1ヵ月)であり、観察期間の中央値は11.5ヵ月であった。 ・ TTR 第Ⅰ相パートにおいて、CRが得られた患者のTTRの中央値は10.3ヵ月(95%CI:3.9～16.4ヵ月)であり、観察期間の中央値は23.5ヵ月であった。第Ⅱ相パートにおいては3.4ヵ月(95%CI:1.7ヵ月～推定不能)であり、観察期間の中央値は11.5ヵ月であった。また、5～15 µg/m²/日 FASにおいては5.2ヵ月(95%CI:2.3～16.4ヵ月)であり、観察期間の中央値は11.5ヵ月であった。 ・ OS 第Ⅰ相パートにおいて、OSの中央値は6.5ヵ月(95%CI:3.6～10.6ヵ月)であり、観察期間の中央値は23.5ヵ月であった。第Ⅱ相パートにおいて、OSの中央値は8.2ヵ月(95%CI:4.0～14.6ヵ月)であり、観察期間の中央値は11.6ヵ月であった。5～15 µg/m²/日 FASにおいて、OSの中央値は7.5ヵ月(95%CI:4.0～11.8ヵ月)であり、観察期間の中央値は11.6ヵ月であった。 ・ 同種HSCT実施率 5～15 µg/m²/日 FASにおいて、最初の2サイクル以内にCRが得られた27例のうち、13例(48.1%)が同種HSCTを受けた。また、最初の2サイクル以内にCRが得られなかった患者のうち、11例(25.6%、43例中11例)が本剤の投与中止後に同種HSCTを受けた。

V. 治療に関する項目

	<u>安全性</u> ・ MTDは15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$と決定された(第 I 相パートの主要評価項目)。 ・ 有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は86.0% (93例中80例)に認められた。第 I 相パートの各群における主な有害事象は、5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱及び頭痛各5例(各100%)、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱7例(100%)及び高血圧5例(71.4%)、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱5例(100%)、貧血及びCRS各4例(各80.0%)、15～30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱4例(66.7%)、疼痛、好中球数減少、白血球数減少及び低カリウム血症各3例(各50.0%)、5～15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱21例(80.8%)及び貧血13例(50.0%)であった。第 II 相パートにおける主な有害事象は、発熱35例(79.5%)、貧血及び頭痛各16例(各36.4%)であった。 ・ 重篤な有害事象は58.1% (93例中54例)で発現した。第 I 相パートの各群で2例以上に認められた事象は、5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱2例(40.0%)、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で呼吸不全2例(28.6%)、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与でCRS 2例(40.0%)、5～15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与で発熱及び発熱性好中球減少症各3例(各11.5%)であり、うち、5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与の発熱2例、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与の呼吸不全1例、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与のCRS 2例、5～15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与の発熱2例及び発熱性好中球減少症1例は、本剤との因果関係が否定されなかった。第 II 相パートにおける主な事象は、発熱及び発熱性好中球減少症各5例(各11.4%)、CRS 3例(6.8%)であり、うちCRS 3例、発熱及び発熱性好中球減少症各2例は、本剤との因果関係が否定されなかった。 ・ 投与中止に至った有害事象は10.8% (93例中10例)で発現した。第 I 相パートにおいて各群で2例以上に認められた事象はCRS 2例(30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与)であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。第 II 相パートで認められた事象は、CRS及び白血病再発各1例(各2.3%)であり、うちCRS 1例では本剤との因果関係が否定されなかった。 ・ 投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は18例に認められた。主な死因は疾患進行6例であり、次いで多臓器機能不全症候群/疾患進行及び呼吸不全各2例であり、うち呼吸不全の1例(15～30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与)は本剤との因果関係が否定されなかった。 <u>薬物動態</u> 「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。 本剤のBSAに基づく投与において、PKは線形性を示した。CLは用量に依存せず、C_{ss}は用量依存的であった。BSAで補正したPKパラメータは、年齢群間で同様であった。 <u>薬力学</u> 第 I 相パートにおいて、本剤を5、15又は30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$にて持続点滴静注したとき、最初の数日間に用量依存的な一過性のサイトカイン濃度の上昇が認められ、それ以降の時点又はサイクルでは、上昇の程度は大幅に減少した。サイトカイン濃度は患者の大半で1サイクル目の1日目又は2日目に最高値に達した。測定したサイトカインのうち、IL-6、IL-10及びIFN-γは大きく上昇しており、IL-2及びTNF-αのベースラインからの変化は限定的であった。1サイクル目の1週目において、5、15及び30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$を投与したときのIL-6の最高値の中央値はそれぞれ349、577、12,900 pg/mL、IL-10の最高値の中央値はそれぞれ293、595、2,960 pg/mL、IFN-γの最高値の中央値はそれぞれ43.0、52.0、1,870 pg/mLであった。
--	--

V. 治療に関する項目



13) 社内資料: MT103-205 試験 海外第 I / II 相試験

14) von Stackelberg A et al. J Clin Oncol 2016;34:4381-4389

(注)本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)、それ以降は1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (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。

＜反復投与試験：日本人データ＞（20130265試験）⁶⁾

日本人成人(18歳以上)及び小児(18歳未満)のR/R B-ALL患者を対象に、本剤の有効性、安全性及びPKを検討した。

項 目	内 容
試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅰb/Ⅱ相試験(日本国内、16施設)
治験対象	R/R B-ALL患者 35例
主要選択基準	<u>成人</u> ・ 18歳以上のPh陰性B-ALL患者のうち、以下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

V. 治療に関する項目

	<u>小児</u> ・ 18歳未満のR/R B-ALL患者のうち、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: 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)
主要除外基準	<u>成人及び小児</u> ・ 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を有する患者 ・ バーキット白血病の診断を有する患者 ・ 孤立性髄外病変を有する患者
方法	本剤は、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(最初の2サイクル以内に骨髄中の芽球率5%以下が得られた場合には最大3サイクルまで追加可能)。 第I b相パートでは、成人には9~28 µg/日(1サイクル目の1~7日目は9 µg/日、それ以降は28 µg/日)、小児には5~15 µg/m²/日(1サイクル目の1~7日目は5 µg/m²/日、それ以降は15 µg/m²/日)を投与し、DLTに基づきMTDを決定した。DLTが2例以上発現した場合には減量した。MTDは、DLTを発現した患者が6例中1例以下であった場合の最大投与量を選択した。 第II相パートでは、成人を対象に、第I b相パートで決定した推奨用量を投与した。
主要評価項目	第I b相パート: DLTの発現率 第II相パート: 最初の2サイクル以内のCR/CRh*率
副次評価項目	第I b相パート: ・ 最初の2サイクル以内のCR/CRh*率(成人) ・ 最初の2サイクル以内の寛解率(小児) ・ TTHR ・ RFS ・ OSなど 第II相パート(成人): ・ 最初の2サイクル以内の最良総合効果 ・ TTHR ・ RFS ・ OSなど
結果	本試験に登録された35例[第I b相パート14例(成人5例、小児9例)、第II相パート: 成人21例]全例に、本剤が1回以上投与され、有効性の解析対象とした。また、これらの患者を安全性解析対象集団とした。 <u>有効性(主要評価項目)(第II相パート、成人)</u> CRは、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超と定義した。CRh*は、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超と定義した。

V. 治療に関する項目

	最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は38.1% (21例中8例、95%CI:18.1%~61.6%)であり、CRが5例、CRh*が3例であった。 <u>有効性(副次評価項目)</u> - 最初の2サイクル以内のCR/CRh*率(第I b相パート、成人) 第I b相パートの成人患者において、最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は80.0% (5例中4例、95%CI:28.4%~99.5%)であり、CRが3例、CRh*が1例であった。 - 最初の2サイクル以内の寛解率(第I b相パート、小児) 寛解は、骨髓芽球率が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)は問わないと定義した。 第I b相パートの小児患者において、最初の2サイクル以内の寛解率は55.6% (9例中5例、95%CI:21.2%~86.3%)であった。 <u>安全性</u> - DLTは認められなかった(第I b相パートの主要評価項目)。 - 第I b相パートにおいて、有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は成人患者で全例、小児患者で88.9% (9例中8例)に認められた。主な有害事象は、成人患者ではCRS 4例(80.0%)及び頭痛3例(60.0%)、小児では発熱7例(77.8%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症、CRS、低アルブミン血症、嘔吐及びALT増加各5例(各55.6%)であった。第II相パートにおいては、有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。主な有害事象は、発熱15例(71.4%)及び発熱性好中球減少症10例(47.6%)であった。 - 重篤な有害事象は、第I b相パートにおいて成人には認められず、小児の11.1% (9例中1例)で発現し、その事象は出血性ショックであり、本剤との因果関係が否定された。第II相パートにおいては33.3% (21例中7例)で発現し、認められた事象は、好中球数減少2例(9.5%)、菌血症、大腸炎、CRS、食欲減退、医療機器関連感染及び腫瘍崩壊症候群各1例(各4.8%)であり、うち、好中球数減少2例、CRS及び食欲減退各1例では本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与中止に至った有害事象は、第I b相パートにおいて成人には認められず、小児の11.1% (9例中1例)で発現し、その事象は白血病髄外浸潤であり、本剤との因果関係が否定されなかった。第II相パートにおいては4.8% (21例中1例)で発現し、その事象はCRSであり、本剤との因果関係が否定されなかった。 - 投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は2例(第I b相パートの小児患者及び第II相パートの成人患者)に認められた。死因は、出血性ショック/疾患進行(小児患者)及び腫瘍崩壊症候群/疾患進行(成人患者)各1例であり、いずれも本剤との因果関係が否定された。 <u>薬物動態</u> 「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。 成人患者において、本剤を9 µg/日及び28 µg/日にて投与したときの1サイクル目のC_{ss}の平均値±SDは、それぞれ191±90.8 pg/mL及び948±488 pg/mLであった。CLの平均値±SDは、2.44±1.19 L/h及び1.62±0.925 L/hであった。 小児患者において、本剤を5 µg/m²/日及び15 µg/m²/日を投与したときの1サイクル目のC_{ss}の平均値±SDは、それぞれ113±65.0 pg/mL及び361±137 pg/mLであった。CLの平均値±SDは、2.29±1.02 L/h/m²及び2.02±1.02 L/h/m²であった。 ブリナツモマブのPKは、おおむね線形性を示した。 本試験における日本人患者でのブリナツモマブのC_{ss}及びCLの平均値±SDは、おおむね、海外臨床試験における成人及び小児患者の結果の範囲内にあった。
--	--

6) 社内資料:20130265試験 日本人第I b/II相試験

V. 治療に関する項目

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、プリナツモマブ(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、プリナツモマブ(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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜反復投与試験: 外国人データ＞(00103311試験)^{11, 12)}

外国人成人(18歳以上)のR/R B-ALL患者を対象に、本剤の有効性、安全性を標準化学療法と比較評価した。

項 目	内 容
試験デザイン	非盲検、多施設共同、ランダム化、第Ⅲ相、比較試験 (アジア、オーストラリア、欧州、中南米及び北米の21ヵ国、101施設)
治験対象	成人のR/R Ph陰性B-ALL患者 405例
主要選択基準	・ 18歳以上のPh陰性B-ALL患者のうち、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済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
主要除外基準	・ 重要なCNSの症状の現病歴がある患者 ・ CNS浸潤が判明している又は疑われる患者
方法	患者を本剤群又は標準化学療法群に2対1にランダムに割付けた。 各群ともに、寛解導入療法として2サイクル投与し、骨髄中の芽球率5%以下が得られた場合には、地固め療法として最大3サイクルまで投与した。また、その後も骨髄中の芽球率5%以下が持続した場合には、維持療法として最大12ヵ月まで投与可能とした。 本剤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9 µg/日、それ以降は28 µg/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以下の4種類のレジメンのうちのいずれかを治験担当医師が選択し、投与した。 ・ 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
主要評価項目	OS
副次評価項目	・ 投与開始後12週以内のCR率 ・ 投与開始後12週以内のCR/CRh*/CRi率 ・ EFSなど

V. 治療に関する項目

解析計画	外部の独立データモニタリング委員会が、全死亡例数の約50%及び75%が発生した時点で正式な中間解析を計2回実施しOSを評価した。有効性主要解析は、FASを用いて実施した。また、FASのうち、治験薬が投与されなかった29例を除く376例(本剤群267例、標準化学療法群109例)を安全性解析対象集団とした。OSは、層別化因子(年齢、救援療法歴の有無、同種HSCT実施歴の有無)により両側層別log-rank検定を用いて検定し、本剤群のOSが標準化学療法群と比較して優れているか否かを判断した。CR及びCR/CRh*/CRiに対する治療の効果は、層別化因子で調整した両側Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。多重性を調整するため、主要評価項目及び主な副次評価項目の統計的検定は以下の階層構造に従うよう事前規定された:①OS、②CR、③CR/CRh*/CRi、④EFS。OS及び投与開始後12週以内のCR/CRh*/CRi率は、あらかじめ解析計画で規定された患者背景で層別し部分集団解析を実施し、OSは、副次解析として移植実施時点で打ち切りとした場合についても評価した。																																	
結果	データカットオフ時点(2016年1月4日)で、本試験に登録され、ランダム化された405例(本剤群271例、標準化学療法群134例)を有効性の解析対象とした。また、これらの患者のうち、治験薬が投与されなかった29例を除く376例(本剤群267例、標準化学療法群109例)を安全性解析対象集団とした。 本試験は、主要評価項目とされたOSの第2回中間解析から、標準化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されたことから、独立データモニタリング委員会により試験の早期有効中止が提言され、早期中止された。 <u>有効性(主要評価項目)※</u> - OS OSの中央値は、本剤群で7.7ヵ月(95%CI:5.6～9.6ヵ月)、標準化学療法群で4.0ヵ月(95%CI:2.9～5.3ヵ月)であった。投与群間のハザード比は0.71(95%CI:0.55～0.93)であり、本剤群でハザード率の29%の減少(OSの改善)が示され、OSにおいて、標準化学療法群に対する本剤群の優越性が検証された(P=0.012、層別log-rank検定)。 OSのKaplan-Meier曲線 ハザード比0.71 (95%CI: 0.55-0.93) (層別Cox回帰モデル) P=0.012 (層別log-rank検定) 層別因子: 年齢、救援療法歴、同種HSCT歴 <table><tr><td>at risk数</td><td>0</td><td>3</td><td>6</td><td>9</td><td>12</td><td>15</td><td>18</td><td>21</td><td>24</td><td>27 (月)</td></tr><tr><td>ブリナツモマブ群</td><td>271</td><td>176</td><td>124</td><td>79</td><td>45</td><td>27</td><td>9</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>標準化学療法群</td><td>134</td><td>71</td><td>41</td><td>27</td><td>17</td><td>7</td><td>4</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <u>有効性(副次評価項目)※</u> - 投与開始後12週以内のCR率及びCR/CRh*/CRi率 CRは、骨髓芽球率が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超と定義した。CRh*は、骨髓芽球率が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	at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27 (月)	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
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27 (月)																								
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																								

V. 治療に関する項目

	超と定義した。CRiは、骨髓芽球率が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超と定義した。 CR率は、本剤群で33.6% (271例中91例、95%CI: 28.0%～39.5%)、標準化学療法群で15.7% (134例中21例、95%CI: 10.0%～23.0%) であり、本剤群で有意に高かった ($P < 0.001$、両側Cochran-Mantel-Haenszel検定)。 また、CR/CRh*/CRi率はそれぞれ43.9% (271例中119例、95%CI: 37.9%～50.0%)、及び24.6% (134例中33例、95%CI: 17.6%～32.8%) であり、本剤群で有意に高かった ($P < 0.001$、両側Cochran-Mantel-Haenszel検定)。 ・ EFS イベント(無効、再発、全死因死亡など)の発現率は、本剤群で77.1%、標準化学療法群で88.8%であった。層別Cox回帰モデルを用いて本剤群のEFSを標準化学療法群と比較したときのハザード比は、0.55 (95%CI: 0.43～0.71) であった ($P < 0.001$、層別log-rank検定)。しかし、いずれの投与群でも患者の半数以上がCR/CRh*/CRiに達しなかったことから、EFSの中央値は両群とも1日であった。 ※多重性を調整するため、主要評価項目及び主な副次評価項目の統計的検定は次の階層構造に従うよう事前規定された: ①OS、②CR、③CR/CRh*/CRi、④EFS。 ①～③において有意差が認められた(①: $P = 0.012$; 層別log-rank検定[#]、②及び③: $P < 0.001$; Cochran-Mantel-Haenszel検定[#])。# 層別化因子: 年齢、救援療法歴、同種HSCT歴 <u>安全性</u> ・ 有害事象は、本剤群で98.5% (267例中263例)、標準化学療法群で99.1% (109例中108例)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ80.1% (267例中214例)、84.4% (109例中92例)に認められた。主な有害事象は、本剤群で発熱159例(59.6%)及び頭痛79例(29.6%)、標準化学療法群では発熱49例(45.0%)、貧血及び悪心各46例(各42.2%)であった。 ・ 重篤な有害事象は、本剤群で62.9% (267例中168例)、標準化学療法群で45.0% (109例中49例)で発現した。主な事象は、本剤群で発熱性好中球減少症24例(9.0%)及び発熱16例(6.0%)、標準化学療法群で発熱性好中球減少症12例(11.0%)及び敗血症7例(6.4%)であり、うち、本剤群の発熱性好中球減少症11例及び発熱6例、標準化学療法群の発熱性好中球減少症11例及び敗血症5例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。 ・ 投与中止に至った有害事象は、本剤群で15.7% (267例中42例)、標準化学療法群で9.2% (109例中10例)で発現した。本剤群では気管支肺アスペルギルス症、真菌性敗血症、貪食細胞性組織球症、呼吸不全及び敗血症性ショックが各2例に認められ、うち、呼吸不全2例、気管支肺アスペルギルス症及び貪食細胞性組織球症各1例では本剤との因果関係が否定されなかった。標準化学療法群では無顆粒球症、発熱性好中球減少症、下痢、発熱、肝毒性、腸球菌性菌血症、腸球菌感染、歯周炎、敗血症性ショック、全身性カンジダ、意識変容状態、急性腎障害、呼吸不全、肺水腫が各1例に認められた。 ・ 投与期間中及び投与終了後30日以内の死亡は、本剤群71例、標準化学療法群22例に認められた。主な死因は、本剤群で疾患進行23例であり、次いで敗血症/疾患進行、及び敗血症性ショック各5例であった。標準化学療法群では、疾患進行及び敗血症各4例であった。このうち、標準化学療法群の敗血症2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。 <u>薬物動態</u> 「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。
--	--

11) 社内資料: 00103311試験 海外第Ⅲ相試験

12) Kantarjian H et al. N Engl J Med 2017;376:836-847

V. 治療に関する項目

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療の使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・一般使用成績調査(終了)

目的	本剤投与による、神経学的事象発現のリスク因子の探索、CRSに対して実施された処置内容及び各安全性検討事項の発現状況について検討する。
安全性検討事項	神経学的事象、CRS、感染症、肺炎
調査期間	本剤の販売開始日から、登録された全症例の観察を終了した時点まで (2018年11月～2020年8月)
登録期間	本剤の販売開始日から、全例調査の承認条件が解除されるまで (390例の登録期間:2018年11月～2024年3月) ※2020年1月末をもって登録のみ期間へ移行済み
目標症例数	R/R B-ALL患者390例(安全性解析対象集団として)
調査方法	中央登録方式による全例調査
観察期間	本剤の初回投与から5サイクル目終了時点まで
主な調査結果	安全性解析対象症例400例における副作用等の発現症例数は263例(65.75%)であり、主な副作用(発現頻度2.0%以上)は、発熱86例(21.50%)、好中球数減少34例(8.50%)、血小板数減少24例(6.00%)、白血球数減少21例(5.25%)、発熱性好中球減少症15例(3.75%)、頭痛、振戦、肝機能異常各14例(3.50%)、ALT増加10例(2.50%)、感覚鈍麻9例(2.25%)、AST増加8例(2.00%)であった。 安全性検討事項の副作用発現状況は、神経学的事象66例(16.50%)、感染症18例(4.50%)、CRS 114例(28.50%)、肺炎1例(0.25%)であった。

・特定使用成績調査(長期使用)(実施中)

目的	本剤の長期投与による、各安全性検討事項のグレード3以上の事象の発現状況について検討する。
安全性検討事項	神経学的事象、感染症、CRS、腫瘍崩壊症候群、骨髄抑制、肺炎
調査予定期間	本剤の販売開始日から、登録された全症例の観察を終了した時点まで (2018年11月～2025年3月)
登録予定期間	本剤の販売開始日の6ヵ月後から、目標症例数が登録された時点まで (2019年5月～2024年3月)
目標症例数	本剤による6～9サイクル目の治療を受けたR/R B-ALL患者40例(安全性解析対象集団として)
調査方法	中央登録方式 なお、本剤の一般使用成績調査に登録された患者のうち6サイクル目以降も本剤が投与される患者については、可能な限り全症例を本調査の対象とする。

・製造販売後臨床試験(20130265試験から継続)(終了)

目的	本試験は実施中の国内臨床試験(20130265試験)に参加中の被験者を対象として、製造販売承認以降も試験計画書に規定のとおり、本剤の安全性及び有効性を検討する。
実施期間	2015年6月4日～2019年7月4日
被験者数	製造販売承認時に本剤の投与を継続している被験者

V. 治療に関する項目

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、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。

承認条件は、「I. 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」を参照。

(7)その他

該当しない

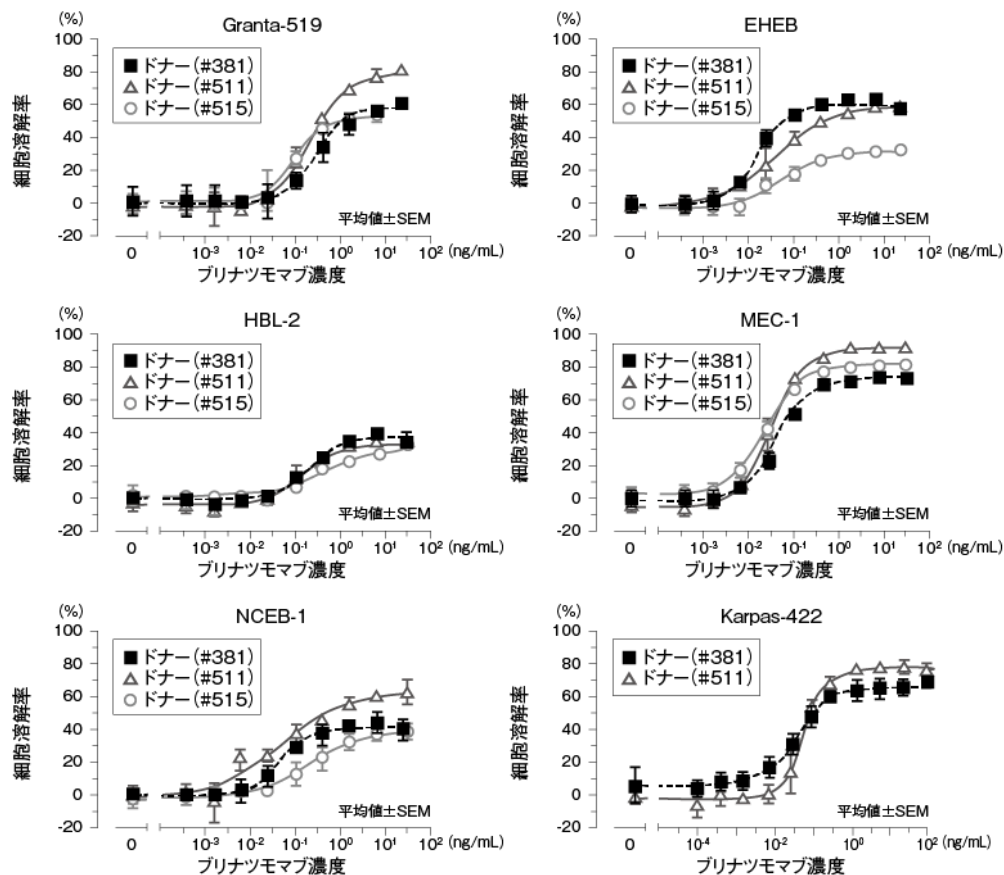
VI. 薬効薬理に関する項目

1) ブリナツモマブの機能的特異性の検討 (*in vitro*試験)^{35, 36)}

マントル細胞リンパ腫 (MCL) (Granta-519、HBL-2、NCEB-1)、慢性リンパ性白血病 (EHEB、MEC-1) 及び濾胞性リンパ腫 (FL) (Karpas-422) を含む様々なタイプのヒトB細胞悪性腫瘍に由来するCD19陽性細胞株において、ブリナツモマブの濃度依存的な細胞傷害活性が示唆された。

検討した細胞株では、ブリナツモマブによって介在されるT細胞による細胞溶解の程度及びブリナツモマブの効力は、異なるドナーから分離したT細胞間で異なっていた。このばらつきは、個々のドナーより分離されたT細胞の細胞傷害能の差に起因する可能性が高いと考えられた。

6種類のB細胞株におけるブリナツモマブ介在性細胞溶解
(マントル細胞、濾胞性リンパ腫又はB細胞性慢性リンパ球性白血病由来)³⁵⁾

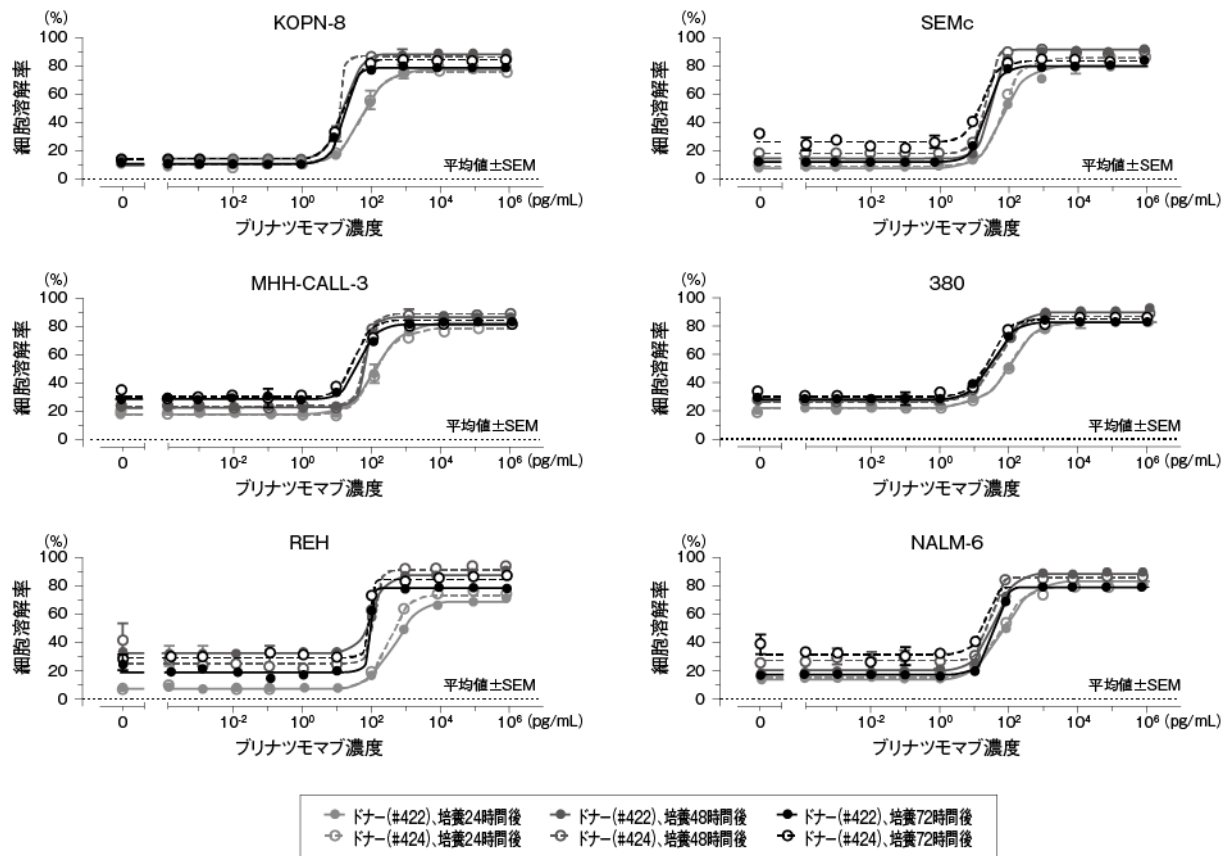


小児のB細胞として6種類のALL細胞株を用い、ブリナツモマブ介在性のリダイレクト細胞溶解作用について評価した。

ブリナツモマブは、異なる腫瘍から得た6種類すべてのCD19陽性標的細胞のリダイレクト細胞溶解を促進し、最大特異的溶解率は47～77%であった。EC₅₀値は、15～462 pg/mL (0.27～8.4 pmol/L) の範囲であった。

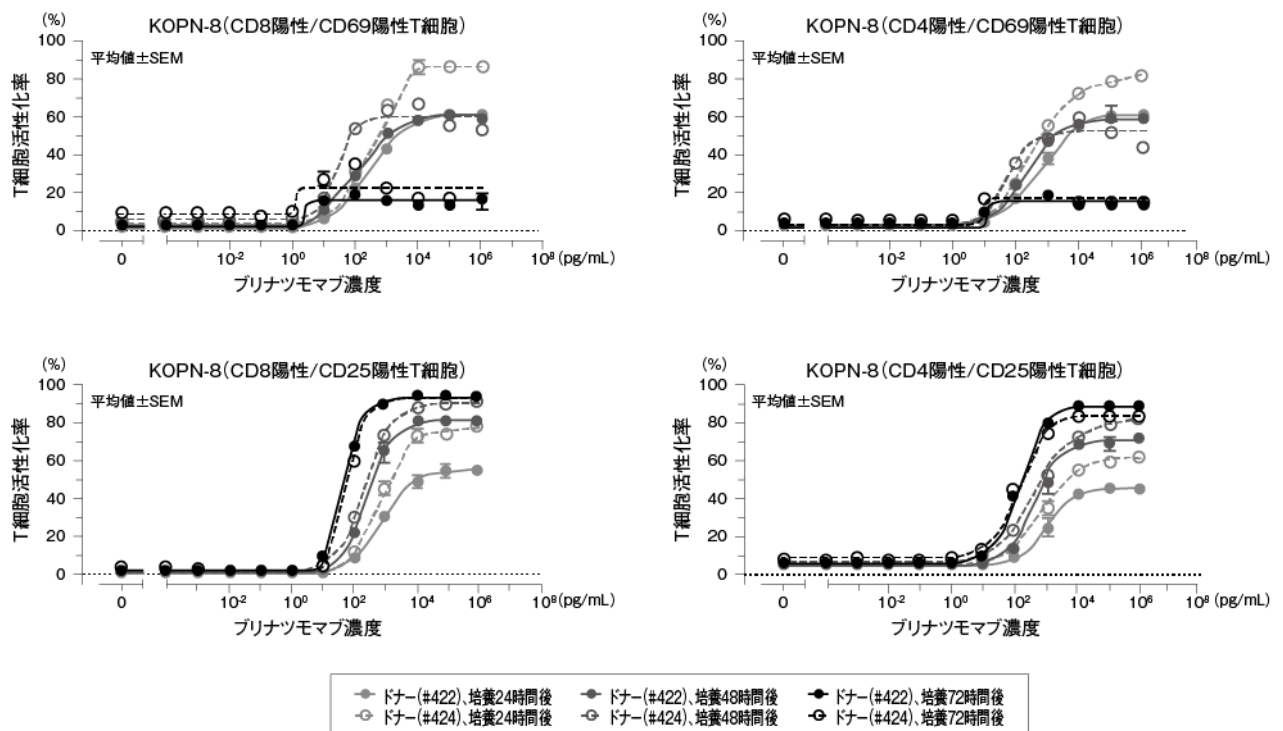
VI. 薬効薬理に関する項目

前駆B細胞系ALL細胞株のブリナツモブ介在性リダイレクト細胞溶解³⁶⁾



ブリナツモブにより介在される標的細胞の溶解の程度は、細胞表面上のCD19の密度の増加に伴い増大し、EC₅₀値は低下した。標的細胞存在下で、ブリナツモブはCD8陽性及びCD4陽性T細胞の時間及び濃度依存的な活性化を誘導した。これは、活性化マーカーであるCD25及びCD69の発現上昇により示された。

ブリナツモブによるCD8陽性及びCD4陽性T細胞の活性化³⁶⁾



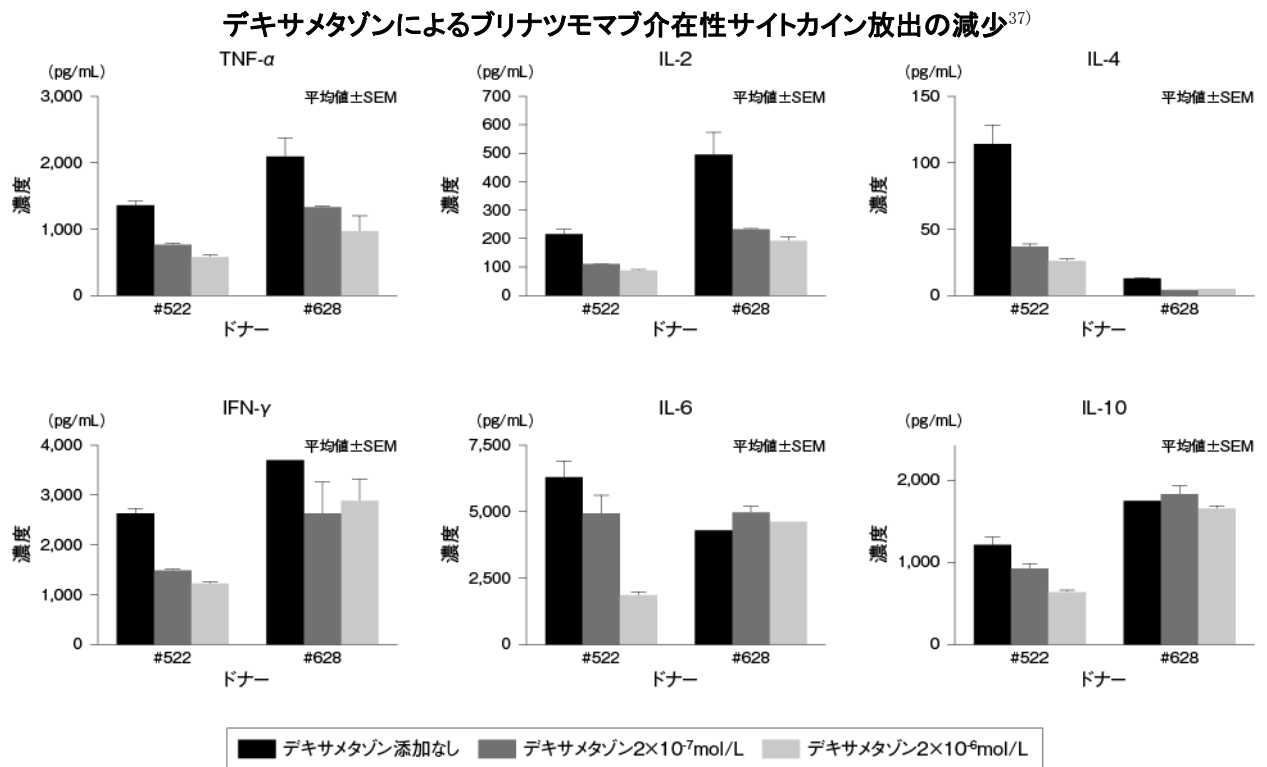
VI. 薬効薬理に関する項目

発現上昇のEC₅₀値はCD4陽性T細胞よりもCD8陽性T細胞の方が低かった。ブリナツモマブは、これらの腫瘍細胞株と共培養した際、活性化されたT細胞からのIL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 及びIFN- γ の放出も誘導した。

2) ブリナツモマブ介在性リダイレクト細胞溶解及びサイトカイン放出に対するデキサメタゾン及びインドメタシンの影響 (*in vitro*試験)^{30, 37)}

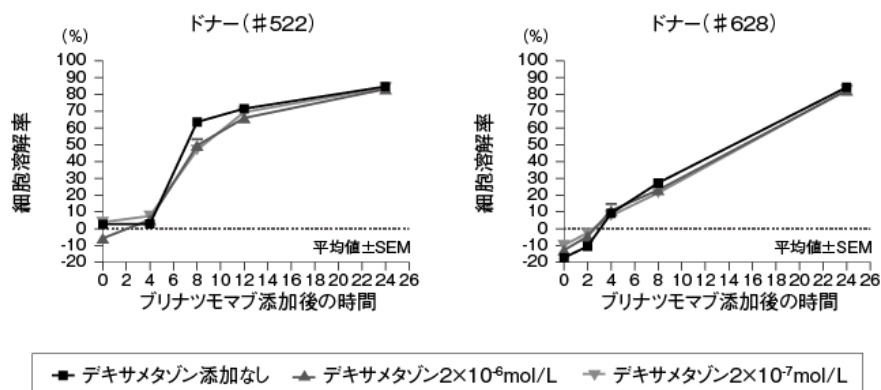
デキサメタゾンは、ブリナツモマブ介在性の炎症性サイトカインの放出を抑制し、これに伴う有害事象を軽減するために用いられる。そこで、*in vitro*試験において、ブリナツモマブ介在性のリダイレクト細胞溶解及びT細胞のサイトカイン放出の双方に対するデキサメタゾンの影響を検討した。

デキサメタゾンは $2 \times 10^{-7} \sim 2 \times 10^{-6}$ mol/Lにおいて、ブリナツモマブ介在性のT細胞活性化後の複数のサイトカイン、すなわちIL-2、TNF- α 、IL-6及びIL-4の放出量を減少させた。この濃度は、デキサメタゾン7.5 mgを服用した患者で服用1時間後に観察された最高血清中濃度にほぼ相当する³⁸⁾。



ブリナツモマブ介在性のCD19陽性ヒトB細胞性白血病細胞株NALM-6細胞の溶解は $2 \times 10^{-7} \sim 2 \times 10^{-6}$ mol/Lのデキサメタゾン前処置の影響を受けなかったことから、ブリナツモマブの細胞傷害活性はサイトカインの放出に依存しないことが示唆された。

PBMCのデキサメタゾン前処置によるブリナツモマブ介在性NALM-6細胞溶解反応への影響³⁷⁾

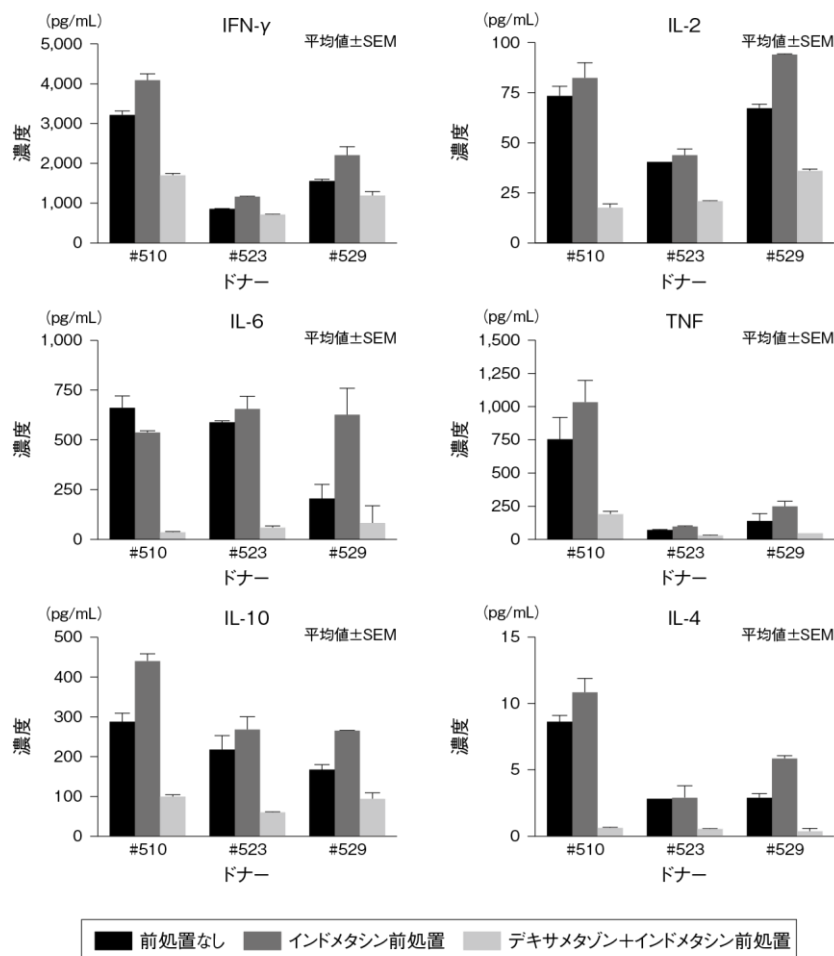


VI. 薬効薬理に関する項目

したがって、デキサメタゾンなどの抗炎症薬はブリナツモマブの細胞傷害活性にほとんど又は全く影響を及ぼさないと考えられる。この結果は、炎症性サイトカインによって引き起こされる可能性のある副作用を低減するため、デキサメタゾンなどの抗炎症薬を使用することの根拠となる。

非ステロイド性抗炎症薬は、プロスタグランジン及びその他の炎症性物質 (IL-1、IL-6 など) の生合成を低下させることによって治療効果あるいは有害な作用を示す。ステロイド薬の反復投与によって起こる可能性がある副作用を考慮すると、インドメタシンが代用若しくは併用されることが考えられる。そこで、ブリナツモマブ介在性のサイトカイン放出に対するインドメタシン単独又はデキサメタゾンとの併用の影響を検討することが重要であると考えられた。インドメタシン単独ではサイトカイン放出の減少は認められず、インドメタシンの前処置によりわずかに増加することが示唆された。

ブリナツモマブ介在性サイトカイン放出に対するインドメタシン単独及びデキサメタゾンとの併用効果³⁷⁾



一方、インドメタシンとデキサメタゾンとの併用時には、サイトカイン放出の減少が認められたことから、観察された作用は、デキサメタゾンのみに起因するものであると考えられる。また、インドメタシン単独又はインドメタシンとデキサメタゾンとの併用においてエフェクター細胞を前処置しても、NALM-6細胞におけるブリナツモマブ介在性リダイレクト細胞溶解に影響を及ぼさなかった。

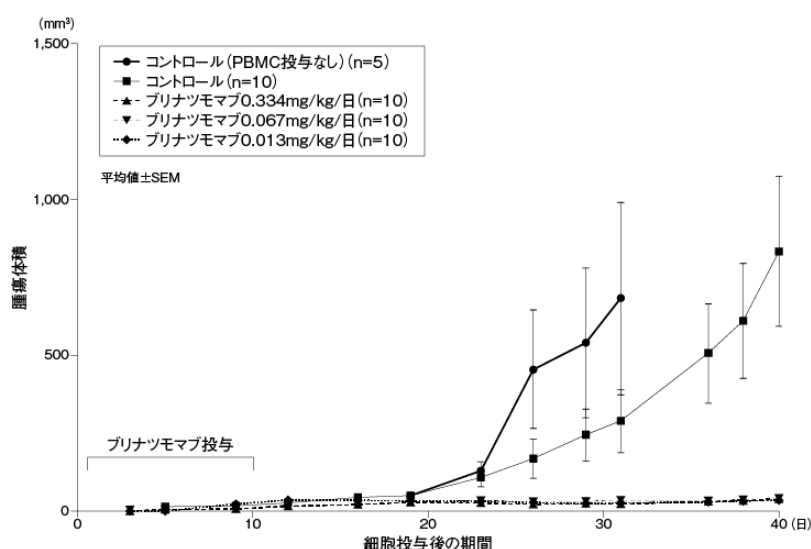
3) *In vivo* 生物活性 (マウス)³⁹⁻⁴²⁾

成人及び小児ALL、MCL及びバーキットリンパ腫由来のヒト腫瘍細胞株を移植したマウス異種移植モデルを用いて、ブリナツモマブの皮下腫瘍形成の抑制作用を評価した。同所性移植モデルを用いた試験においては生存期間延長作用を評価した。

VI. 薬効薬理に関する項目

ブリナツモマブはマウスCD3を認識しないため、ブリナツモマブの抗腫瘍効果を評価するためには、NOD/SCIDマウス[非肥満性糖尿病系マウスに重度複合型免疫不全(SCID)遺伝子を導入したマウス系統]にヒトT細胞を移植する必要がある。皮下腫瘍形成モデルでは、ヒトT細胞及び腫瘍細胞の混合液を皮下投与した。同所性移植モデルの生存試験では、ヒトT細胞及び腫瘍細胞の混合液を側面尾静脈より投与した。MCL異種移植モデルでは、腫瘍細胞を静脈内投与し、その8日後にヒトT細胞を同動物の腹腔内に投与した。NOD/SCIDマウスに小児ALL由来SEMc細胞及びヒト末梢血単核細胞(PBMC)を同時に皮下投与したモデルにおいて、ブリナツモマブはSEMc ALL腫瘍の形成を抑制した。小児ALLの異種移植モデルにおいて、ブリナツモマブを0.013、0.067又は0.334 mg/kg/日で10日間にわたって反復静脈内投与した結果、腫瘍形成が有意に抑制され、増殖が遅延した。試験終了時(40日)には、0.013及び0.067 mg/kg/日投与群の10匹中6匹、0.334 mg/kg/日投与群の10匹中8匹の動物で腫瘍が50 mm³未満まで縮小あるいは消失した。溶媒対照群と比べて、全投与群で統計学的に有意な腫瘍増殖の抑制(P<0.05、ANOVA)又は遅延が認められた。

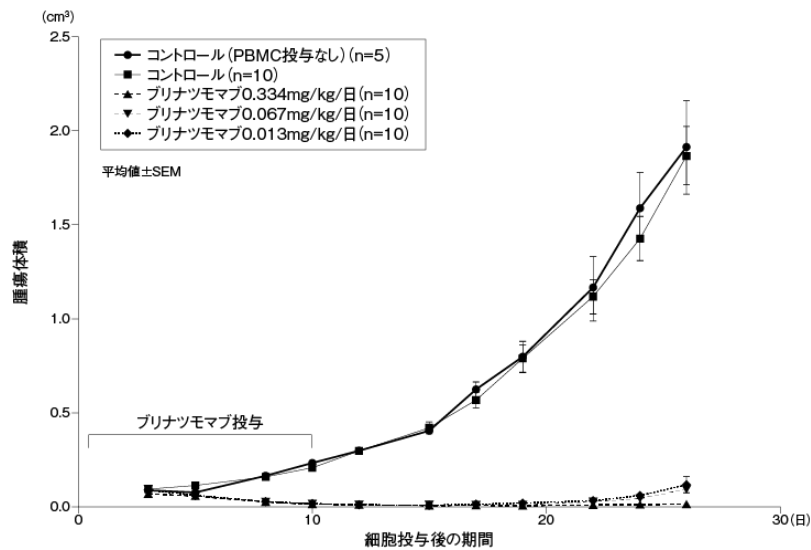
SEMcヒトB細胞リンパ腫異種移植モデルにおけるブリナツモマブの抗腫瘍作用³⁹⁾



ブリナツモマブの抗腫瘍効果をRajiバーキットリンパ腫異種移植モデルを用いた試験においても評価した。エフェクター細胞:標的細胞(E:T)比を1:2となるように調製した腫瘍細胞とヒトPBMCの混合液をNOD/SCIDマウスの皮下に投与した。ブリナツモマブを10日間にわたって反復静脈内投与したところ、すべての用量において統計学的に有意な腫瘍形成の遅延が認められた(P<0.05、ANOVA)。試験終了時(26日)には、ブリナツモマブ投与群の平均腫瘍体積は、対照群の平均腫瘍体積よりも小さかった。26日目には、溶媒対照群の全動物で腫瘍が成長したが、ブリナツモマブ0.013、0.067及び0.334 mg/kg/日投与群では、それぞれ10匹中4匹、10匹中3匹、及び10匹中9匹で腫瘍が消失した。

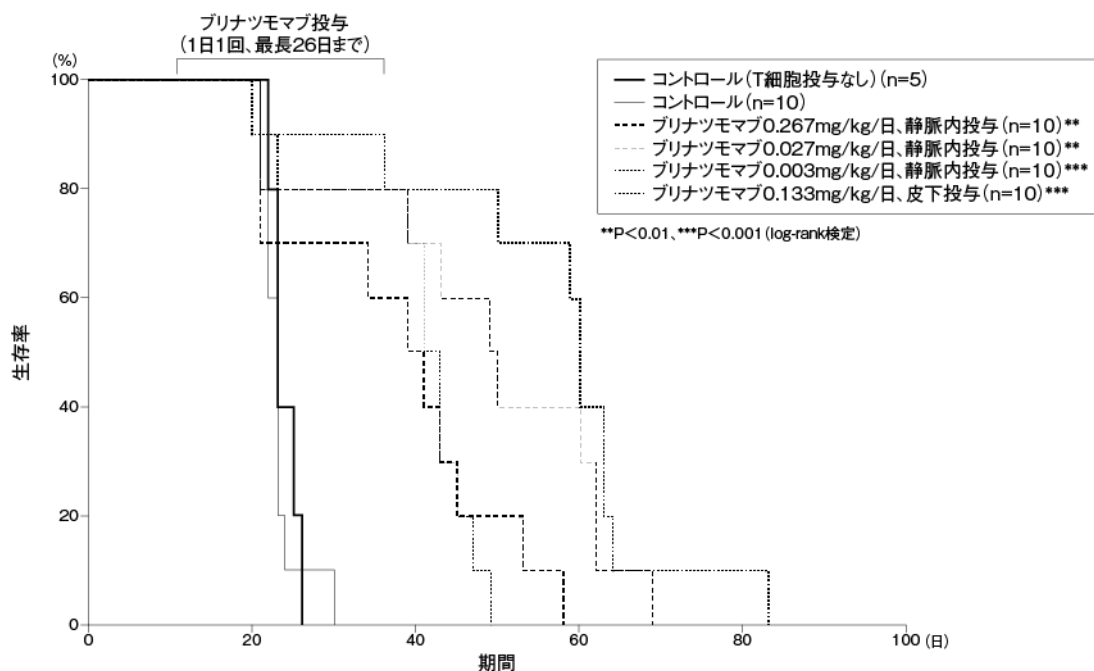
VI. 薬効薬理に関する項目

Rajiヒトバーキットリンパ腫異種移植モデルにおけるブリナツモマブの抗腫瘍作用⁴⁰⁾



生存期間に対するブリナツモマブの効果を評価するため、MCLの異種移植進行腫瘍モデルを用いた試験を実施した。放射線を照射したNOD/SCIDマウスにMCL由来Granta-519細胞を静脈内投与し、8日後にヒトT細胞を腹腔内投与した。この進行腫瘍モデルに対しては、単一のドナーから採取したエフェクター細胞を使用した。各動物に多数のT細胞 (2×10^7 cells) を注射する必要があるため、CD3陽性細胞を増殖させ、IL-2並びに抗CD2、抗CD3及び抗CD28抗体を用いて *in vitro* で活性化した。ブリナツモマブの投与は腫瘍細胞移植後11日目開始し、臨床における治療サイクルに最も近い26日間を投与期間として、1日1回静脈内又は皮下に投与した。生存期間は、いずれの投与経路においても、すべての用量群で有意に延長された ($P < 0.01$ 、log-rank検定)。ブリナツモマブの静脈内投与時の生存期間の中央値は、0.003、0.027及び0.267 mg/kg/日の用量でそれぞれ60.0、49.5及び40.0日であり、溶媒対照群の中央値(23日)に比べて有意な延長が認められた ($P < 0.01$ 、log-rank検定)。ブリナツモマブを0.133 mg/kg/日の用量で皮下投与した群の中央値は42日であり、溶媒対照群と比べ有意に延長した ($P < 0.001$ 、log-rank検定)。

Granta-519細胞を異種移植したNOD/SCIDマウスにおける
ブリナツモマブの静脈内及び皮下投与による生存期間の延長⁴¹⁾



VI. 薬効薬理に関する項目

ブリナツモマブは、様々な白血病及びリンパ腫細胞株を用いた*in vivo*モデル(小児ALLのSEMc細胞及びRaji
バーキットリンパ腫細胞)において腫瘍の増殖を有意に抑制した。また、NALM-6細胞株をヒトPBMCとともに静
脈内投与したNOD/SCIDマウス(各群8匹)において、溶媒のみ、又は、ブリナツモマブ1、5及び30 µgを1日1回
3日間投与した結果、溶媒対照群と比べてブリナツモマブ投与群では生存期間の有意な延長が認められた
($P < 0.01$ 、log-rank検定)⁴²⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

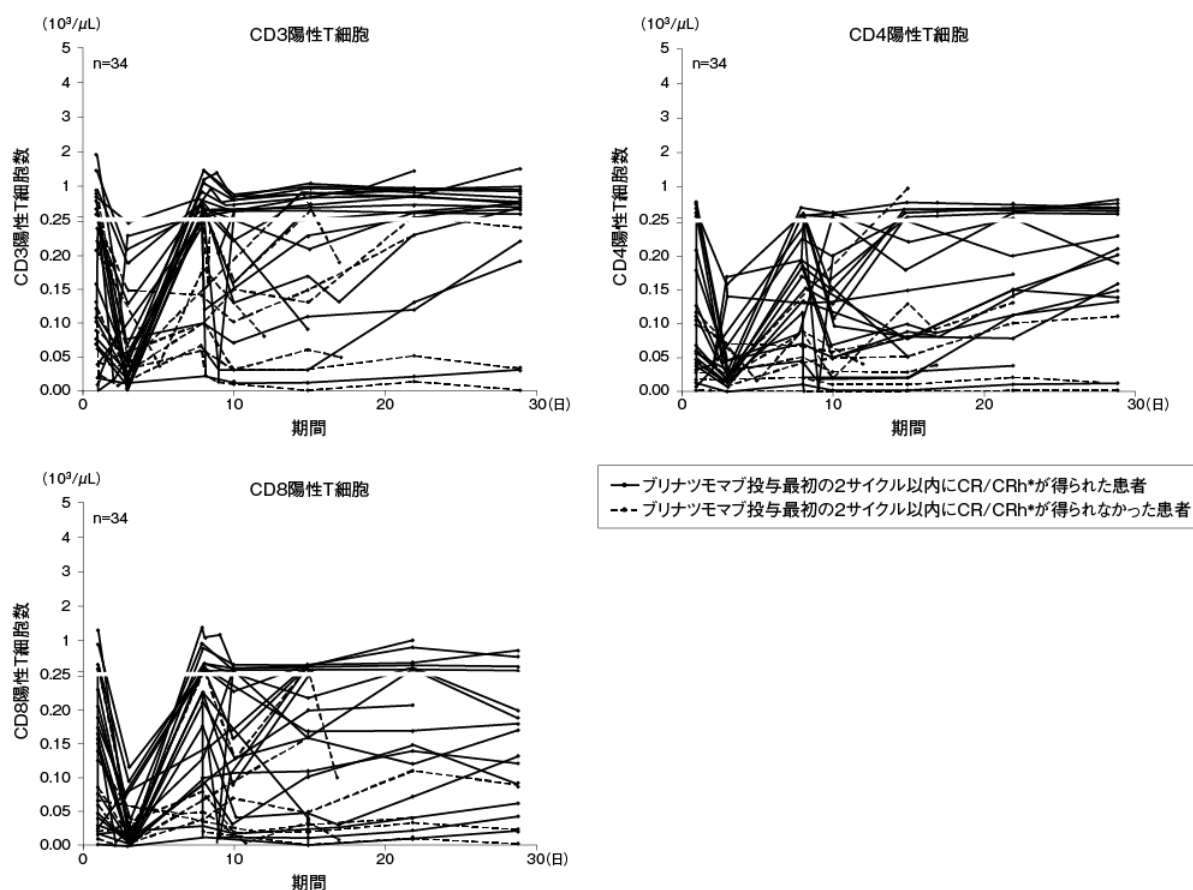
ブリナツモマブによるPD反応は、主としてT細胞の再分布、活性化及び増殖、B細胞の枯渇及び一過性のサイト
カイン上昇により特徴付けられる。

①T細胞動態<外国人データ>^{29, 43, 44)}

本剤の持続点滴静注開始直後から、末梢血中のT細胞は、初期に非常に低い値まで急速に低下した。この現
象は再分布として説明されるものである⁴⁵⁾。

初期の低下後、T細胞は増加し始め、ベースラインに復帰した。ベースライン値に回復するまでの時間は、患者
によって様々(7~30日)であった。ベースラインを上回るT細胞の増加が数名の患者に認められた。CD4陽性
T細胞及びCD8陽性T細胞はCD3陽性T細胞と同様の動態プロファイルが認められた。T細胞の動態プロファイ
ルは、評価したNHL及びALL患者で同様であった。T細胞のベースラインにおける個体間変動は大きかった。

1サイクル目における末梢血中T細胞の動態⁴³⁾



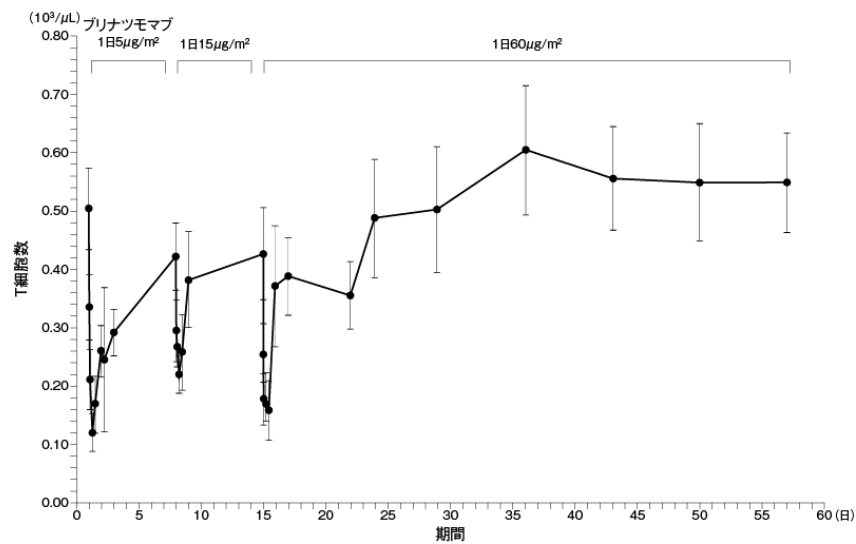
T細胞の再分布は投与開始時、又は増量時に認められ、T細胞の増殖は本剤投与中に認められている。T細胞
の再分布及び増殖は、ブリナツモマブの用量と関連している可能性がある。初回投与量が高用量であった
コホートのT細胞数の最低値の平均は低かった。これらのデータから、T細胞数の個体間変動は大きいものの、
T細胞の分布が用量と関連している可能性が示唆された。

非臨床試験において、サイトカイン放出及びT細胞表面活性マーカーであるCD69及びCD25発現の測定により、
T細胞活性を評価した結果、T細胞活性は、標的であるCD19陽性B細胞の存在に強く依存していることが明らか

VI. 薬効薬理に関する項目

となった²⁹⁾。MT103-104試験^{25, 26)}では、T細胞CD4陽性及びCD8陽性T細胞上の活性マーカーであるCD69の発現が、投与開始直後及び増量時に亢進することが明らかとなった。

用量漸増法でブリナツモマブを持続点滴静注した際のT細胞の動態⁴⁴⁾



T細胞の動態パラメータ⁴⁴⁾

用量(例数)	投与後日数		T細胞数の平均値±SEM (10 ⁻³ /μL)		
	最低値	最高値	ベースライン	最低値	最高値
0.5～5 μg/m ² /日 (n=12)	1.25	29	0.411±0.059	0.098±0.029	0.500±0.113
15～30 μg/m ² /日 (n=19)	1.5	22	0.342±0.056	0.068±0.028	0.729±0.175
60～90 μg/m ² /日 (n=13)	1.1	8	0.644±0.173	0.034±0.014	0.770±0.243
目標用量 60 μg/m ² /日まで 漸増 ^{a)} (n=32)	1.25	36	0.503±0.070	0.120±0.033	0.605±0.111
	8.25			0.220±0.031	
	15.5			0.158±0.051	

a) 漸増ステップは5～60、15～60及び5～15～60 μg/m²/日とし、1週間ごとに漸増した。

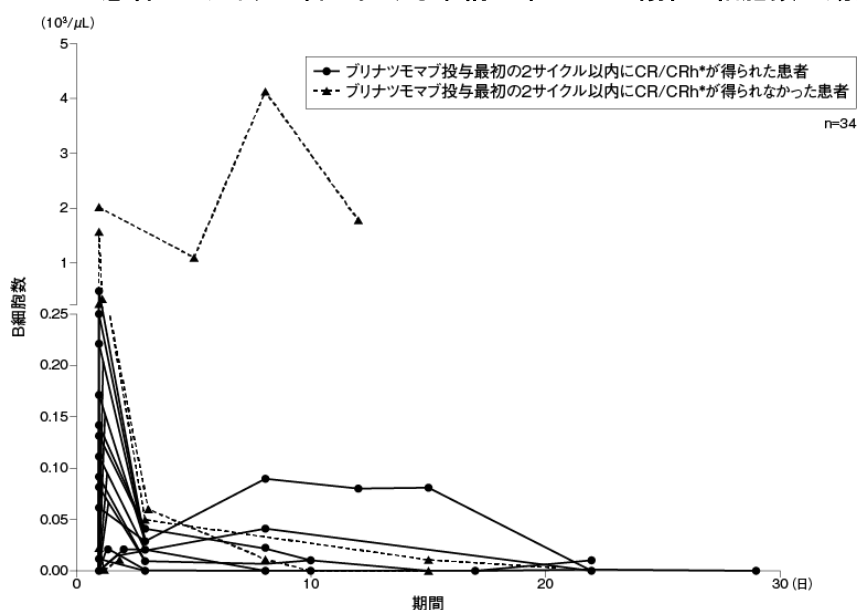
②B細胞動態＜外国人データ＞^{43, 44)}

5 μg/m²/日以上用量では、多くのR/R B-ALL患者において投与期間中に末梢血中のB細胞は速やかに低下し検出下限未満となった(MT103-206試験^{16, 17)})。臨床的抗腫瘍効果が認められた患者における各サイクルの休薬期間で、末梢血中のB細胞数の回復は認められなかった。

一方、0.5及び1.5 μg/m²/日を投与した患者においてはB細胞の不完全な枯渇がみられた。また、より高用量を投与した無効例においてもB細胞の不完全な枯渇がみられた。評価したNHL患者(MT103-104試験^{25, 26)})及びALL患者(MT103-206及びMT103-211試験^{7, 8)})のB細胞動態プロファイルは類似していた。

VI. 薬効薬理に関する項目

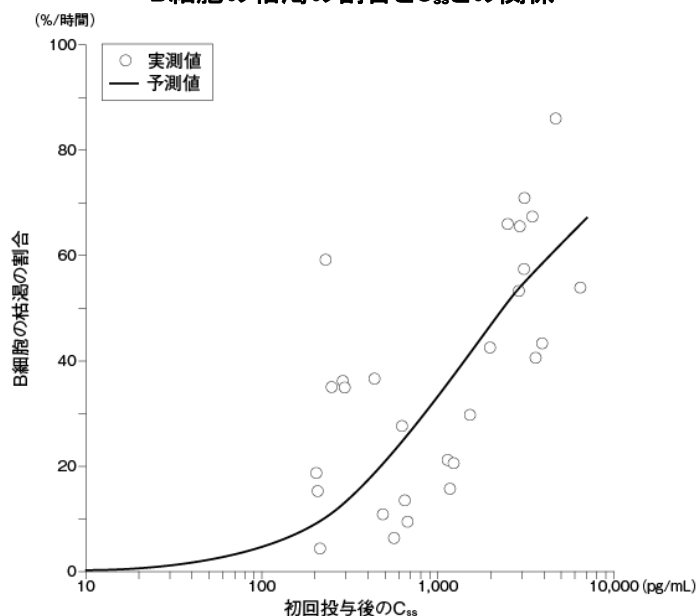
R/R B-ALL患者の1サイクル目における末梢血中のCD19陽性B細胞数の動態⁴³⁾



B細胞の枯渇はブリナツモマブの用量と関係しており、枯渇の割合は開始用量に依存している。臨床試験でブリナツモマブの開始用量が5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ (又は9 $\mu\text{g}/\text{日}$) 以上であった患者の多くにおいて、完全若しくは完全に近い末梢血中B細胞の枯渇が最初の投与サイクルで認められた。

B細胞の枯渇の割合は C_{ss} の増加に伴い上昇したことから、高いブリナツモマブ濃度は、末梢血中のB細胞及びおそらくは骨髄B細胞のより早期の消失と関連していることが示唆された。

B細胞の枯渇の割合と C_{ss} との関係⁴⁴⁾

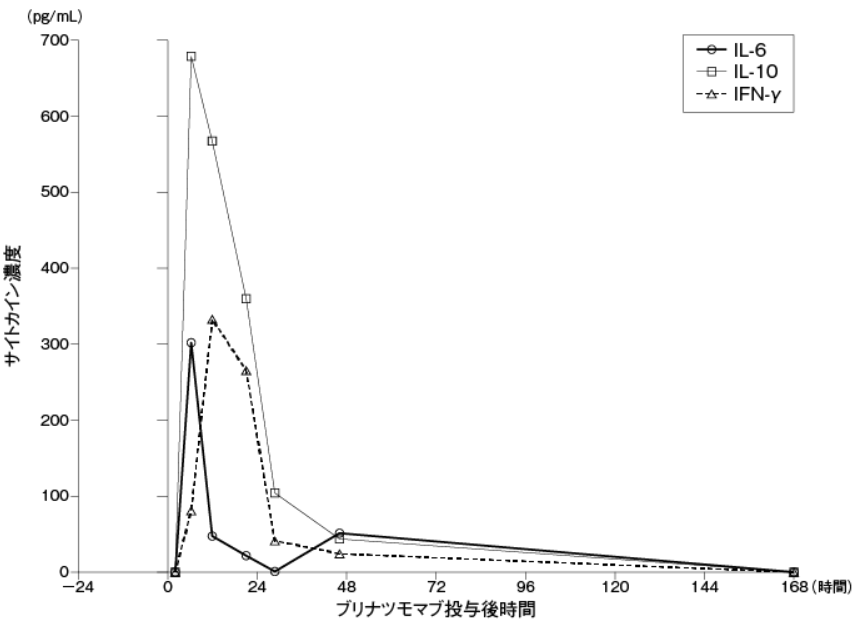


③ サイトカインの動態＜外国人データ＞⁴³⁾

サイトカインとしてTNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-4、又はIFN- γ を測定した。一部の患者において、本剤を持続点滴静注開始後の2日間に一過性のサイトカイン(主にIL-10、IL-6及びIFN- γ)の上昇がみられた。NHL患者1例のサイトカインの動態プロファイルを下図に示した。上昇したサイトカイン値は、投与開始後の24～48時間以内にベースライン値まで回復した。その後のサイクルでは、より少数の患者で、より低いサイトカイン上昇が認められた。サイトカインの動態は評価したNHL及びALL患者において類似していた。

VI. 薬効薬理に関する項目

プリナツモマブ持続点滴静注後の血中サイトカイン濃度-時間プロファイル



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 成人のR/R Ph陰性B-ALL患者

＜反復投与試験：外国人データ＞（海外第Ⅱ相臨床試験：MT103-211）^{7, 8)}

成人のPh陰性B-ALL患者を対象に、9～28 µg/日を持続点滴静注したときの血清中ブリナツモマブ濃度を、1サイクル目及び2サイクル目に評価した。

ブリナツモマブの曝露量は用量に対しておおむね線形に増加した。

ブリナツモマブを持続点滴静注したときの1及び2サイクル目におけるC_{ss}

	C _{ss} (pg/mL)		
	1 サイクル目 9 µg/日	1 サイクル目 28 µg/日	2 サイクル目 28 µg/日
n	178	188	101
平均値±SD	246±305	632±510	755±433
中央値	137	500	638
最小値-最大値	51.0-2,700	57.0-2,850	135-2,760
幾何平均(CV%)	169 (91.4)	472 (95.7)	642 (65.3)

CV: 変動係数

＜反復投与試験：外国人データ＞（海外第Ⅲ相比較対照臨床試験：00103311）^{11, 12)}

本試験は成人のR/R Ph陰性B-ALL患者を対象とし、PK解析はブリナツモマブが投与された全例を対象とした。PK解析対象集団は、247例から得られた461試料で構成された。定常状態におけるPK試料を投与9 µg/日では1サイクル目の2日目に、28 µg/日では1サイクル目の15日目に採取した。

血清中ブリナツモマブのC_{ss}の平均値±SDは、9及び28 µg/日を持続点滴静注したときに、それぞれ211±413 pg/mL及び592±553 pg/mLであった。用量の3.1倍の増加に伴いC_{ss}は2.81倍となり、C_{ss}は用量比例的に増加した。CLは、3.63±3.12 L/h(平均値±SD)であった。

ブリナツモマブを持続点滴静注したときの1サイクル目のC_{ss}及びCL(PK解析対象集団)

	C _{ss} (pg/mL)		CL (L/h)
	1 サイクル目 9 µg/日	1 サイクル目 28 µg/日	
n	156	191	222
平均値±SD	211±413	592±553	3.63±3.12
中央値	122	447	2.82
最小値-最大値	50.0-4,400	51.0-4,450	0.157-22.9
CV%	195.6	93.4	86.0
幾何平均(CV%)	139 (84.9)	431 (96.6)	2.73 (89.7)

CLは投与量換算したC_{ss}より算出した。

＜反復投与試験：外国人データ＞（海外第Ⅱ相臨床試験：MT103-206）^{16, 17)}

成人のR/R B-ALL患者を対象に、本剤を4週間持続点滴静注したときのC_{ss}は、投与期間中採血時期にかかわらず一定であった。ブリナツモマブのC_{ss}の平均値±SDは、5 µg/m²/日、15 µg/m²/日、30 µg/m²/日でそれぞれ167±66 pg/mL、553±238 pg/mL及び1,180±820 pg/mLであった。C_{ss}の平均値は、おおむね用量比例的に増加した。CLは、1.34±0.61 L/h/m²(平均値±SD)であった。

VII. 薬物動態に関する項目

ブリナツモマブを4週間持続点滴静注したときのPKパラメータ(用量ごと)

	C _{ss} (pg/mL)			CL (L/h/m ²)
	5 µg/m ² /日	15 µg/m ² /日	30 µg/m ² /日	
n	31	34	5	36
平均値±SD	167±66	553±238	1,180±820	1.34±0.61
中央値	159	606	696	1.14
最小値-最大値	60.8-293	90.0-1,070	458-2,330	0.747-3.85
CV%	39.3	43.0	69.3	45.9

CL=R0(注入速度)/C_{ss}

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

②成人のR/R Ph陽性B-ALL患者

<反復投与試験:外国人データ>(海外第Ⅱ相臨床試験:20120216)^{9, 10)}

成人のR/R Ph陽性B-ALL患者を対象に、9～28 µg/日を持続点滴静注したときのブリナツモマブのPKプロファイルを1サイクル目及び2サイクル目に評価した。

C_{ss}の平均値±SDは、1サイクル目及び2サイクル目で、それぞれ673±614 pg/mL及び756±565 pg/mLであった。

CLは、4.09(0.526～19.0) L/h[平均値(範囲)]であった。

成人のR/R Ph陽性B-ALL患者にブリナツモマブを持続点滴静注したときのC_{ss}及びCL

	C _{ss} (pg/mL)			CL (L/h)
	1 サイクル目 9 µg/日	1 サイクル目 28 µg/日	2 サイクル目 28 µg/日	
n	8	28	21	38
平均値±SD	155±106	673±614	756±565	4.09±4.04
中央値	123	534	528	2.28
最小値-最大値	50-328	50-2,490	50-1,890	0.526-19.0
CV%	68.5	91.2	74.7	98.8
幾何平均(CV%)	124 (84.8)	449 (125.6)	532 (128.7)	2.69 (117)

③小児のR/R B-ALL患者

<反復投与試験:外国人データ>(海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験:MT103-205)^{13, 14)}

小児のR/R B-ALL患者を対象に、血清中ブリナツモマブ濃度をベースライン(投与前)及び最初の2サイクルの間に測定した。1サイクル目ではPKパラメータを求めるために経時的に採血し、2サイクル目ではC_{ss}を検討する目的でスパースサンプリングした。

2歳未満の8例、2～6歳の23例及び7～17歳の17例の計48例から血清中ブリナツモマブ濃度が得られた。ブリナツモマブのPKパラメータは、5、15及び30 µg/m²/日の用量にて評価した。

各用量投与時のC_{ss}は、投与期間中を通して採血時期にかかわらず一定であり、1サイクル目と2サイクル目の曝露量は同程度であった。C_{ss}の平均値は用量の増加に伴い比例的に増加し、線形なPKを示した。1サイクル目におけるC_{ss}の平均値±SDは、用法及び用量にかかわらず併合集団(17歳以下)の5 µg/m²/日、15 µg/m²/日及び30 µg/m²/日において、それぞれ162±179 pg/mL、533±392 pg/mL及び1,520±1,020 pg/mLであった。

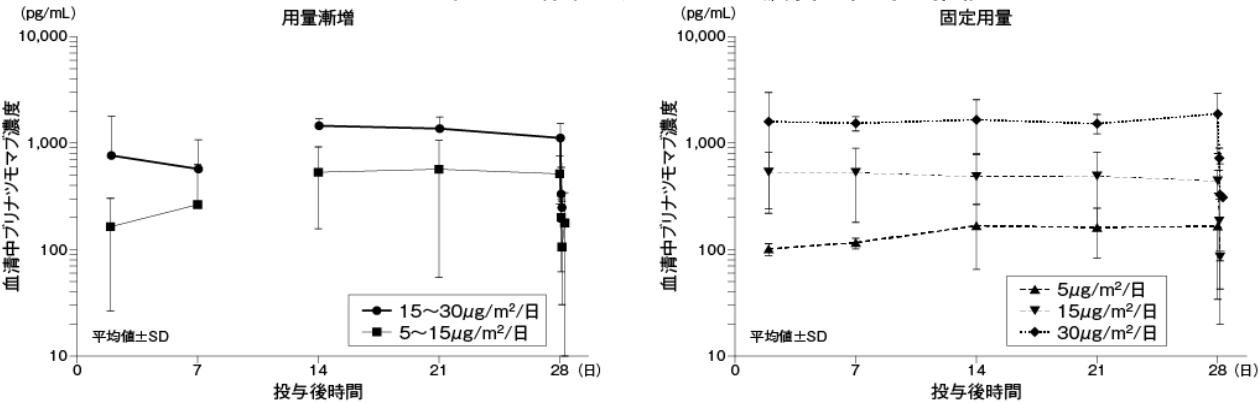
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

小児のR/R B-ALL患者にブリナツモマブを4週間持続点滴静注したときのC_{ss}

年齢		C _{ss} (pg/mL)					
		1 サイクル目			2 サイクル目		
		5 µg/m ² /日	15 µg/m ² /日	30 µg/m ² /日	5 µg/m ² /日	15 µg/m ² /日	30 µg/m ² /日
2 歳未満	n	8	8	—	—	4	—
	平均値	110	508	—	—	403	—
	SD	42.6	215	—	—	69.1	—
	最小値	61.0	277	—	—	313	—
	中央値	92.0	437	—	—	411	—
	最大値	176	828	—	—	476	—
	CV%	38.9	42.3	—	—	17.2	—
	幾何平均	103	469	—	—	398	—
	幾何平均 CV%	37.6	44.6	—	—	18.1	—
2～6 歳	n	10	15	2	3	5	2
	平均値	208	434	算出せず	456	935	算出せず
	SD	275	353	算出せず	288	648	算出せず
	最小値	81.0	58.5	1,090	148	283	310
	中央値	129	433	2,300	502	811	755
	最大値	987	1,370	3,520	718	1,760	1,200
	CV%	132.4	81.3	算出せず	63.1	69.3	算出せず
	幾何平均	146	303	算出せず	377	740	算出せず
	幾何平均 CV%	81.9	120.8	算出せず	99.3	94.7	算出せず
7～17 歳	n	9	11	5	—	4	3
	平均値	157	686	1,210	—	1,240	1,420
	SD	109	510	635	—	817	722
	最小値	53.0	170	214	—	566	591
	中央値	130	559	1,220	—	1,010	1,720
	最大値	380	2,090	1,960	—	2,380	1,940
	CV%	69.1	74.3	52.5	—	65.8	51.0
	幾何平均	129	567	978	—	1,060	1,250
	幾何平均 CV%	73.5	70.2	106.7	—	70.5	73
17 歳以下	n	27	34	7	3	13	5
	平均値	162	533	1,520	456	866	1,150
	SD	179	392	1,020	288	655	701
	最小値	53.0	58.5	214	148	283	310
	中央値	122	498	1,220	502	566	1,200
	最大値	987	2,090	3,520	718	2,380	1,940
	CV%	110.5	73.6	67.1	63.1	75.7	60.8
	幾何平均	126	411	1,190	377	684	940
	幾何平均 CV%	66.6	93.0	104.3	99.3	79.3	90.5

—: 該当なし
算出せず: 2例以下につき算出せず

小児のR/R B-ALL患者にブリナツモマブを4週間持続点滴静注したときの
1サイクル目の血清中ブリナツモマブ濃度の経時的推移



VII. 薬物動態に関する項目

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)、それ以降は1日15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)とする。

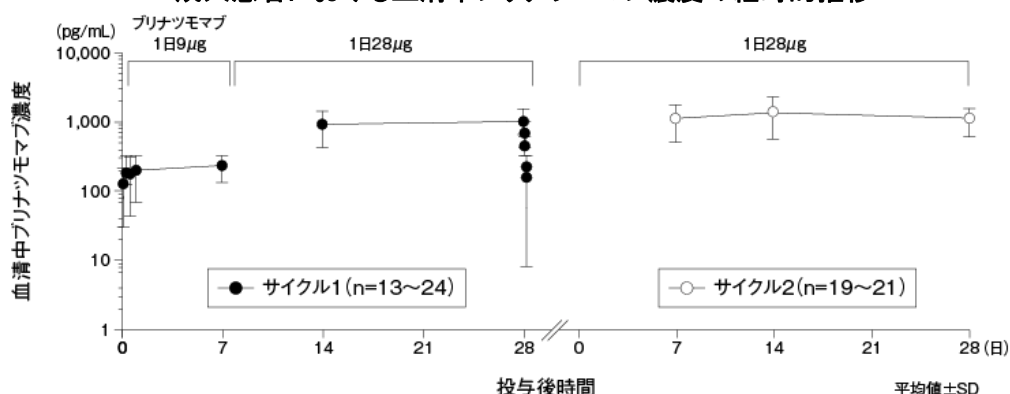
ただし、体重が45 kg以上の場合の投与量を超えないこと。

④日本人成人及び小児のR/R B-ALL患者

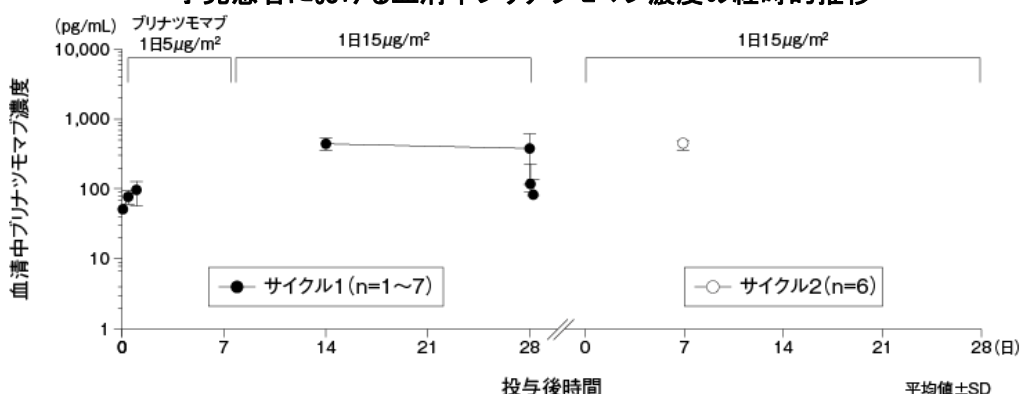
<反復投与試験: 日本人データ> (国内第 I b/II 相臨床試験: 20130265)⁶⁾

成人患者には9～28 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、小児患者には5～15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を持続点滴静注した。成人患者において、本剤を9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 及び28 $\mu\text{g}/\text{日}$ にて投与したときの1サイクル目の C_{ss} の平均値 $\pm$ SDは、それぞれ191 $\pm$ 90.8 pg/mL 及び948 $\pm$ 488 pg/mL であった。CLの平均値 $\pm$ SDは、2.44 $\pm$ 1.19 L/h 及び1.62 $\pm$ 0.925 L/h であった。小児患者において、本剤を5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 及び15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与したときの1サイクル目の C_{ss} の平均値 $\pm$ SDは、それぞれ113 $\pm$ 65.0 pg/mL 及び361 $\pm$ 137 pg/mL であった。CLの平均値 $\pm$ SDは、2.29 $\pm$ 1.02 $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ 及び2.02 $\pm$ 1.02 $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ であった。本試験で日本人患者において推定されたブリナツモマブの C_{ss} 及びCLの平均値 $\pm$ SDは、これまでに実施された海外臨床試験における成人及び小児患者で報告されている結果の範囲内であった。

成人患者における血清中ブリナツモマブ濃度の経時的推移



小児患者における血清中ブリナツモマブ濃度の経時的推移



VII. 薬物動態に関する項目

成人患者におけるブリナツモマブのPKパラメータ

	C _{ss} (pg/mL)				CL (L/h)	t _{1/2,z} (h)	V _z (L)
	1 サイクル目 9 µg/日	1 サイクル目 28 µg/日	2 サイクル目 28 µg/日	3 サイクル目 以降 28 µg/日			
n	23	25	21	8	26	24	24
平均値	191	948	1,150	1,420	1.59	2.38	6.02
SD	90.8	488	575	685	0.812	1.36	6.09
最小値	72.4	288	259	604	0.442	1.19	1.75
中央値	173	883	1,050	1,250	1.42	1.96	3.46
最大値	388	2,390	2,830	2,620	3.28	6.15	29.0
CV%	47.5	51.5	49.9	48.3	51.0	57.2	101.2

小児患者におけるブリナツモマブのPKパラメータ

	C _{ss} (pg/mL)				CL (L/h/m ²)	t _{1/2,z} (h)	V _z (L/m ²)
	1 サイクル目 5 µg/m ² /日	1 サイクル目 15 µg/m ² /日	2 サイクル目 15 µg/m ² /日	3 サイクル目 以降 15 µg/m ² /日			
n	7	7	6	1	9	5	5
平均値	113	361	427	780	1.88	1.92	5.05
SD	65.0	137	66.0	—	0.789	1.12	3.35
最小値	57.0	150	354	780	0.820	0.941	1.64
中央値	100	358	429	780	1.75	1.38	3.70
最大値	244	592	540	780	3.65	3.40	8.93
CV%	57.4	37.9	15.5	—	42.0	58.5	66.4

—: 該当なし

<参考: 最高血中濃度到達時間 (外国人データ)⁴⁶⁾>

本剤の投与方法は持続点滴静注であるため、最高血中濃度到達時間をC_{ss}の到達時期とし、以下に示す。ブリナツモマブのPKは、検討した用量範囲内において線形性を示した。血清中ブリナツモマブ濃度推移は、9~112 µg/日又は5~90 µg/m²/日の用量範囲においてほぼ比例的に増加した。血清中ブリナツモマブ濃度は、投与開始後1日以内に定常状態に到達し、持続点滴静注期間を通して同様であった。

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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/m² (体表面積)、それ以降は1日15 µg/m² (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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ブリナツモマブの臨床開発計画では、PK及びPD評価を目的として独立した臨床試験を実施しなかった。
ブリナツモマブのPKに対する内因性因子の影響を、複数試験の併合データからノンコンパートメントモデル解析及び母集団PK解析により求めたCLとの相関図を作成し評価した。母集団PK解析は成人及び小児の合計8試験の併合データに基づいて行った⁴⁷⁾。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス⁴⁶⁾

成人のALL及びNHL患者における5～90 µg/m²/日 (BSA補正用量)又は9～112 µg/日 (固定用量。5～60 µg/m²/日とはほぼ同用量)の用量範囲におけるブリナツモマブのPKを評価した。
外国人成人のNHL、MRD陽性B-ALL及びR/R B-ALL患者、及び日本人成人のR/R B-ALL患者合計672例に、ブリナツモマブを持続点滴静注したとき、CLは3.05±2.94 L/h(平均値±SD)であった。

成人のNHL、MRD陽性B-ALL及びR/R B-ALL患者における
持続点滴静注したときのブリナツモマブのPKパラメータ

試験	対象疾患	n	CL (L/h)			n	V _z (L)			n	t _{1/2,z} (h)		
			平均値 (SD)	幾何平均 (CV%)	中央値 (範囲)		平均値 (SD)	幾何平均 (CV%)	中央値 (範囲)		平均値 (SD)	幾何平均 (CV%)	中央値 (範囲)
MT103-104 ^{25, 26)}	NHL	66	2.25 (1.17)	2.03 (46.9)	1.98 (0.714-6.32)	33	4.56 (2.50)	4.04 (51.4)	3.95 (1.86-11.6)	33	2.44 (1.62)	2.07 (59.4)	1.93 (0.906-8.31)
MT103-208 ^{23, 24)}	NHL	23	1.96 (0.961)	1.75 (52.0)	1.64 (0.683-4.41)		—	—	—		—	—	—
MT103-202 ^{19, 20)}	MRD 陽性 B-ALL	19	1.83 (0.596)	1.75 (30.2)	1.66 (1.12-3.51)	18	3.98 (2.36)	3.45 (57.8)	3.20 (1.47-10.8)	18	1.47 (0.530)	1.38 (39.0)	1.42 (0.660-2.54)
MT103-203 ^{21, 22)}	MRD 陽性 B-ALL	32	2.27 (3.02)	1.75 (63.9)	1.65 (0.815-18.4)		—	—	—		—	—	—
MT103-206 ^{16, 17)}	Ph 陰性 R/R B-ALL ^{a)}	36	2.49 (1.18)	2.30 (39.4)	2.16 (1.27-7.03)		—	—	—		—	—	—
MT103-211 ^{7, 8)}	Ph 陰性 R/R B-ALL	210	3.14 (3.31)	2.25 (89.2)	2.13 (0.356-20.5)		—	—	—		—	—	—
00103311 ^{11, 12)}	Ph 陰性 R/R B-ALL	222	3.63 (3.12)	2.73 (89.7)	2.82 (0.157-22.9)		—	—	—		—	—	—
20120216 ^{9, 10)}	Ph 陽性 R/R B-ALL	38	4.09 (4.04)	2.69 (117.0)	2.28 (0.526-19.0)		—	—	—		—	—	—
20130265 ⁶⁾	Ph 陰性 R/R B-ALL	26	1.59 (0.812)	1.41 (53.6)	1.42 (0.442-1.42)	24	6.22 (6.09)	4.41 (85.2)	3.46 (1.75-29.0)	24	2.38 (1.36)	2.11 (49.0)	1.96 (1.19-6.15)
成人の全試験	統合	672	3.05 (2.94)	2.29 (82.3)	2.17 (0.157-22.9)	75	4.89 (4.02)	4.00 (64.3)	3.58 (1.47-29.0)	75	2.19 (1.39)	1.89 (54.8)	1.73 (0.660-8.31)

—: 該当なし
a) Ph陽性例2例を含む

小児のR/R B-ALL患者におけるブリナツモマブのPKを、BSA補正用量を5～30 µg/m²/日の範囲で評価した。
外国人又は日本人R/R B-ALL患者合計54例にブリナツモマブを持続点滴静注したとき、CLは1.88±1.76 L/h/m²(平均値±SD)であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

小児のR/R B-ALL患者における持続点滴静注したときのプリナツモマブのPKパラメータ

試験	年齢	対象疾患	CL (L/h)		CL (L/h/m ²)				V _z (L)		V _z (L/m ²)				t _{1/2,z} (h)			
			n	平均値 (SD)	平均値 (SD)	幾何 平均 (CV%)	中央値 (範囲)		n	平均値 (SD)	平均値 (SD)	幾何 平均 (CV%)	中央値 (範囲)		n	平均値 (SD)	幾何 平均 (CV%)	中央値 (範囲)
MT103-205 ^{13, 14)}	2歳未満	R/R B-ALL	8	0.680 (0.154)	1.57 (0.435)	1.52 (28.9)	1.51 (1.00-2.17)		—	—	—	—			—	—	—	—
MT103-205	2～6歳	R/R B-ALL	21	1.75 (2.05)	2.28 (2.47)	1.50 (116.0)	1.44 (0.325-10.7)		9	3.88 (3.03)	5.08 (4.25)	3.44 (132.9)	3.56 (0.821-12.1)		9	2.41 (1.86)	1.96 (72.0)	1.69 (0.862-6.04)
MT103-205	7～17歳	R/R B-ALL	16	1.61 (1.05)	1.49 (1.38)	1.17 (72.1)	1.04 (0.604-5.84)		11	3.70 (2.85)	2.95 (2.18)	2.27 (91.8)	2.24 (0.569-6.99)		11	2.01 (1.28)	1.71 (63.2)	1.69 (0.653-4.62)
20130265 ⁶⁾	7～17歳	R/R B-ALL	9	2.34 (1.63)	1.83 (0.789)	1.74 (42.8)	1.75 (0.820-3.65)		5	5.08 (2.43)	5.05 (3.35)	4.13 (84.3)	3.70 (1.64-8.93)		5	1.92 (1.12)	1.67 (63.9)	1.38 (0.941-3.40)
小児の全試験	統合		54	1.65 (1.59)	1.88 (1.76)	1.43 (80.2)	1.39 (0.325-10.7)		25	4.04 (2.78)	4.14 (3.32)	2.97 (105.4)	3.04 (0.569-12.1)		25	2.14 (1.44)	1.79 (63.8)	1.69 (0.653-6.04)

—:該当なし

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、プリナツモマブ (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、プリナツモマブ (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/m² (体表面積)、それ以降は1日15 µg/m² (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。

(5) 分布容積⁴⁶⁾

外国人成人のNHL、MRD陽性B-ALL患者及び日本人成人のR/R B-ALL患者合計75例にプリナツモマブを投与したときのV_zは4.89±4.02 L (平均値±SD) であった。外国人又は日本人小児R/R B-ALL患者合計25例にプリナツモマブを投与したときのV_zは4.14±3.32 L/m² (平均値±SD) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団PK解析には、線形-1-コンパートメントPKモデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因⁴⁷⁾

本母集団PK解析では、成人のNHL患者を対象とした1試験 (MT103-104試験^{25, 26)}、成人のMRD陽性B-ALL (MT103-202^{19, 20)} 及びMT103-203試験^{21, 22)}、又はR/R B-ALL (MT103-206^{16, 17)} 及びMT103-211試験^{7, 8)}、あるいはR/R Ph陽性B-ALL (20120216試験^{9, 10)} 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の5試験、小児のR/R B-ALL患者を対象とした1試験 (MT103-205試験^{13, 14)} 及び成人のR/R B-ALL患者を対象とした1試験 (00103311試験^{11, 12)} の8試験からのデータを用いた。使用したデータセットでは、プリナツモマブ0.5～90 µg/m²/日、又は固定用量 (9～28 µg/日) の持続点滴静注を受けた患者674例から採取した計3,629血清試料のデータを用いた。その結果、プリナツモマブの消失相における分布容積 (V_z) (幾何平均) は、血漿量に非常に近く、他のタンパク製剤の既報告値と同様の5.98 Lと推定された。CLの推定値は2.22 L/hであった。CLに対するすべての共変量の相関係数は0.05を下回ったことから、臨床関連性のある共変量がないことが示唆された。しかし、適合度プロットを検討した結果、本モデルでは小児患者について十分に説明できていないことが示された。CLにBSAを含めることにより、小児患者に対するモデルの適合性を著しく改善した。小児におけるBSAの最小値 (0.37 m²) である患者の場合、BSAの中央値 (1.88 m²) の場合と比較してプリナツモマブのCLが63%低下すると考えられた。成人におけるBSAの最小値及び最大値 (それぞれ1.31 m² 及び2.70 m²) は、BSAの中央値 (1.88 m²) の患者と比較して、プリナツモマブのCLがそれぞれ20%減少及び25%上昇すると考えられた。しかしこの変動の程度は、CLにおいて説明できない48%の個体間変動やプリナツモマブのPKにおける64%の個体間変動がみられる56%の残差変

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

動と比較して小さかった。そのため成人患者においては、BSAによる用量調整は必要ではないと考えられた。
BSA 0.37、1.31、1.88及び2.70 m²の成人患者におけるブリナツモマブの消失半減期は、それぞれ5.11、2.34、1.86及び1.49時間と推定された。そのため、ほとんどの患者がBSAと関係なく28日間のサイクルの1日目にC_{ss}に到達した。

BSAの他に、検討した共変量(年齢、クレアチニンクリアランス[CrCL]、性別、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、乳酸脱水素酵素及びヘモグロビン)でブリナツモマブのCLの個体間変動との関連が認められたものはなかった。

(注) 本剤で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

参考:

マウスを用いた胚・胎児発生に関する予備毒性試験⁴⁸⁾において、マウス代替抗体であるmuS103newを母動物に妊娠18日まで投与したところ、muS103newの胎児への移行が認められ、胎児におけるmuS103newの血清中濃度は、母動物の血清中濃度の約0.013%であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

他の外来性タンパク質と同様に、ブリナツモマブの代謝は最終的に、個々の構成アミノ酸への異化であると予測される⁴⁹⁾。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者(日本人及び外国人データ)⁵⁰⁾

成人及び小児のR/R B-ALL患者(MRD陽性B-ALL患者を含む)及び成人のNHL患者(正常腎機能患者:531例、軽度腎機能障害患者:143例、中等度腎機能障害患者:47例)にブリナツモマブを持続点滴静注したときのCL平均値の差は、中等度腎機能障害患者(CrCL 30~59 mL/min)と正常腎機能患者(CrCL 90 mL/min以上)との間で2倍未満であった。本剤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。よって、腎機能障害は臨床上有意味のある影響を与えないと考えられる。なお、重度の腎機能障害患者(CrCL 30 mL/min未満)を対象とした検討は実施されていない。

腎機能ごとのブリナツモマブのCL(体表面積あたり)

CrCL	CL (L/h/m ²)				
	n	中央値(最小値-最大値)	平均値	SD	CV%
正常腎機能患者 (CrCL:90 mL/min 以上)	531	1.24 (0.0851-10.7)	1.76	1.65	93.5
軽度腎機能障害患者 (CrCL:60~89 mL/min)	143	1.17 (0.249-10.2)	1.51	1.36	89.6
中等度腎機能障害患者 (CrCL:30~59 mL/min)	47	0.813 (0.161-2.85)	1.03	0.646	62.6

(2)肝機能障害患者(日本人及び外国人データ)⁵¹⁾

ブリナツモマブはタンパク製剤であり肝酵素により代謝されないことから、本剤のCLに対する肝機能の影響はないと考えられる。ブリナツモマブのCLとベースラインにおけるALT及びASTとの関係性を評価した結果、ブリナツモマブのCLと広範囲の値を示したALT又はASTとの間に明らかな相関は認められなかった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

<解説>

重篤な副作用による死亡例が報告されていることから、この副作用に適切に対応するため、本剤の投与は造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、かつ副作用発現による緊急時に十分な措置ができる医療施設において、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与されることが安全対策上必要であることより設定した。

なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対して、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に投与すること。

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤を再び投与することにより過敏症が再発、重症化する可能性が高いと考えられるため設定した。

投与前には十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

<解説>

本剤投与後に痙攣発作が発現した場合の二次予防として、注意喚起のため設定した。

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。

<解説>

神経学的事象があらわれるおそれがあることから、自動車の運転など、危険を伴う機械の操作をさせないよう、患者に注意喚起する必要があり設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

＜解説＞

国内外臨床試験において、本剤投与後にCRS及び随伴徴候の発現が報告されており、注意喚起のため設定した。

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]

＜解説＞

国内外臨床試験において、腫瘍崩壊症候群の発現が報告されているため設定した。

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]

＜解説＞

国内外臨床試験において、骨髄抑制の発現が報告されているため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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]

＜解説＞

本剤投与と神経学的事象発現に関連性が認められていることから、これらの患者において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設定した。これらの患者に投与する際は、慎重に観察を行うこと。

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]

＜解説＞

本剤投与と骨髄抑制及び感染症発現に関連性が認められており、骨髄抑制により感染症が悪化するおそれがあるため設定した。これらの患者に投与する際は、慎重に観察を行うこと。

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/ μ L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。

＜解説＞

本剤投与に伴う神経学的事象、CRS及び腫瘍崩壊症候群の予防のため、設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

[参考] 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験(00103311試験)^{11, 12)}及び国内臨床試験(20130265試験)⁶⁾におけるデキサメタゾン*の投与方法(前投与)

成人(18歳以上)

対象:すべての患者で前投与を実施すること。

投与方法:本剤の各サイクルの投与開始前1時間以内に20 mgを静脈内投与する。用量増量前1時間以内に20 mg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。

小児(18歳未満)

対象:すべての患者で前投与を実施すること。

投与方法:(1)本剤の初回投与(1サイクル目)開始6～12時間前に10 mg/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5 mg/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。

*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
注)詳細についてはデキサメタゾンの電子化された添付文書を参照すること

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

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]

<解説>

妊娠する可能性のある女性に対して、本剤の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を行うこと。

マウス代替抗体を使用したマウス胚・胎児発生毒性試験⁵²⁾では、胚・胎児の発生に影響はなかった。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないものの、胎児のリンパ球数が減少する可能性は否定できず、本剤の血中消失半減期を考慮し避妊期間を本剤投与中及び最終投与後48時間と設定した。

(5)妊婦

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]

<解説>

妊婦における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから、妊娠中の本剤の投与は、胎児で起こり得る危険性を有益性が上回ると判断される場合にのみ行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6)授乳婦

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。

<解説>

授乳婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから、本剤がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であり、本剤が乳児に有害な影響をもたらす可能性があるため、授乳婦には授乳を中止するよう指導すること。

(7)小児等

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。

<解説>

小児を対象とした国内外臨床試験は実施されているが、低出生体重児及び新生児に対しての使用経験はないため設定した。

(8)高齢者

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。

<解説>

臨床試験において、高齢者で本剤投与後のリスクが増大することを示唆する結果は得られていないが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いことから設定した。

7. 相互作用⁵³⁾

ブリナツモマブはタンパク製剤であることから、チトクロームP450 (CYP450) 及びその他の薬物代謝酵素に対して直接的な影響を及ぼすことはないと考えられる。

一方、ブリナツモマブ投与開始後1～2日に発現する一過性のサイトカインの上昇がCYP450の活性に与える影響について生理学的薬物動態モデルを用いて検討した結果、CYP3A4、CYP2C9及びCYP1A2基質の肝固有CLに対する最大阻害率は、それぞれ28%、17%及び9%であり、影響の持続期間は1週間未満と推定された。また、CYP450基質の曝露に対するサイトカイン上昇の影響は2倍未満と推定され、本剤によるサイトカインの上昇によって臨床上意味のある相互作用が起きる可能性は低いと考えられる。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

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。

<解説>

B細胞数が正常範囲でない状態での生ワクチンの予防接種の安全性は確立されていないため設定した。
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、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 神経学的事象(29.3%)

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、9.1.1参照]

<解説>

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細胞療法などの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⁸⁾。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、失語症などがあらわれることがある。

神経学的事象に関連する有害事象として、MedDRAのプライマリーSOCが「精神障害」であるPT、並びにMedDRA HLGTの「脳神経障害(新生物を除く)」、「脱髄疾患」、「脳症」、「精神的機能障害」、「運動障害(パーキンソニズムを含む)」、「神経学的障害NEC」、「睡眠障害(亜型を含む)」、「頭蓋内圧亢進及び水頭症」、「頭痛」、「発作(亜型を含む)」及び「脳器質性疾患」に該当し、かつ、MedDRAのプライマリーSOCが「神経学的事象」であるPTを集計した。その結果、国内臨床試験(20130265試験)⁶⁾及び海外臨床試験(00103311^{11, 12)}、20120216^{9, 10)}、MT103-205試験^{13, 14)}において、本剤の投与を受けた患者全体の29.3%(440例中129例)で神経学的事象が発現した。そのうち、グレード3以上の事象は4.8%(440例中21例)であった。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量などの適切な処置を行うこと。

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]

<解説>

本剤の投与の対象となる患者では、投与前からの好中球絶対数の低値、カテーテル留置、標準療法による免疫抑制状態を主な原因とした感染症のリスクが高い。

感染症に関連する有害事象として、MedDRAのプライマリーSOCが「感染症及び寄生虫症」であるPTを集計した。その結果、国内臨床試験(20130265試験)及び海外臨床試験(00103311、20120216、MT103-205試験)において、本剤の投与を受けた患者全体の14.1%(440例中62例)で感染症が発現した。そのうち、グレード3以上の事象は5.7%(440例中25例)であった。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量などの適切な処置を行うこと。

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]

<解説>

CRSは、本剤のようにT細胞を活性化する薬剤の使用により高頻度で発現し、免疫エフェクター細胞と同様、本剤が標的としているT細胞からサイトカインの放出が促されることによる。サイトカインが体循環に放出されると、発熱、

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、及び全身の脱力などの全身症状を引き起こす⁵⁴⁾。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。

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などの 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。CRS に関連する有害事象として、MedDRA 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」、「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」を集計した。その結果、国内臨床試験(20130265試験)及び海外臨床試験(00103311、20120216、MT103-205試験)において、本剤の投与を受けた患者全体の18.2%(440例中80例)でCRS及びCRSに関連した事象が発現した。そのうち、グレード3以上の事象は5.0%(440例中22例)であった。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量などの適切な処置を行うこと。

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]

<解説>

腫瘍崩壊症候群は、通常リンパ腫や白血病などの抗がん治療後に起こり得る代謝性の合併症であり、無治療下での発現もみられることがある⁵⁵⁾。腫瘍崩壊症候群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、低カルシウム血症などを伴い、致死性不整脈、痙攣発作あるいは腎不全を誘発する可能性もある^{56, 57)}。

腫瘍崩壊症候群に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群(狭域)」に該当するPTを集計した。その結果、国内臨床試験(20130265試験)及び海外臨床試験(00103311、20120216、MT103-205試験)において、本剤の投与を受けた患者全体の2.3%(440例中10例)で腫瘍崩壊症候群が発現した。そのうち、グレード3以上の事象は1.8%(440例中8例)であった。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析など)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。

11.1.5 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]

<解説>

発熱性好中球減少症及び好中球減少症、貧血、血小板減少症などの骨髄抑制は、血液悪性腫瘍患者又は過去に化学療法治療歴のある患者においては高頻度に発現する事象である。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症(広域)」に該当するPTを集計した。その結果、国内臨床試験(20130265試験)及び海外臨床試験(00103311、20120216、MT103-205試験)において、本剤の投与を受けた患者全体の38.6%(440例中170例)で骨髄抑制が発現した。そのうち、グレード3以上の事象は34.3%(440例中151例)であった。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量などの適切な処置を行うこと。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<解説>

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQの「急性膵炎(狭域)」に該当するPT並びにMedDRA PTの「アミラーゼ異常」、「アミラーゼ増加」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」及び「膵酵素増加」を集計した。その結果、国内臨床試験(20130265試験)及び海外臨床試験(00103311、20120216、MT103-205試験)において、本剤の投与を受けた患者全体の1.6%(440例中7例)で膵炎が発現した。そのうち、グレード3以上の膵炎は0.7%(440例中3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。

本剤投与中は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などの異常が認められた場合には、投与中止、中断、減量などの適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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)			白血球外浸潤
血液およびリンパ系障害		凝血異常、国際標準比(INR)増加	好酸球増加
免疫系障害	免疫グロブリン減少		移植片対宿主病、過敏症
代謝および栄養障害		低カリウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、体重増加、低カルシウム血症、水分過負荷、高カリウム血症、低ナトリウム血症	高血糖、高尿酸血症、悪液質、体液貯留、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、血中ブドウ糖減少、総蛋白減少、血清フェリチン増加
神経系障害		末梢性ニューロパチー	筋緊張低下、脳虚血、頭蓋内出血、錐体路症候群、一過性脳虚血発作、CSF細胞数異常、CSFリンパ球数異常、CSF蛋白増加、脳波異常、神経学的検査異常
眼障害			眼瞼浮腫、結膜出血、眼痛、緑内障、眼充血、眼窩周囲浮腫、羞明、光視症、視力障害
耳および迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うつ血性心不全、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、中毒性皮膚疹
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、筋痙攣、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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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、膣出血
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

<解説>

国内外臨床試験(20130265⁶⁾、00103311^{11, 12)}、20120216^{9, 10)}、MT103-205試験^{13, 14)}の結果に基づき設定した。

副作用一覧表

(成人患者)

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
副作用発現例数(発現率)	26(100.0)	20(76.9)	214(80.1)	144(53.9)	41(91.1)	20(44.4)
血液およびリンパ系障害	18(69.2)	17(65.4)	96(36.0)	84(31.5)	21(46.7)	14(31.1)
好中球減少症	10(38.5)	10(38.5)	39(14.6)	37(13.9)	2(4.4)	2(4.4)
発熱性好中球減少症	4(15.4)	4(15.4)	29(10.9)	25(9.4)	11(24.4)	5(11.1)
血小板減少症	9(34.6)	6(23.1)	27(10.1)	17(6.4)	4(8.9)	4(8.9)
貧血	6(23.1)	5(19.2)	21(7.9)	14(5.2)	6(13.3)	4(8.9)
白血球減少症	7(26.9)	6(23.1)	12(4.5)	10(3.7)	3(6.7)	3(6.7)
リンパ球減少症	5(19.2)	5(19.2)	6(2.2)	5(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
好酸球増加症	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
貪食細胞性組織球症	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
汎血球減少症	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
凝血異常	1(3.8)	1(3.8)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
周期性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
播種性血管内凝固	5(19.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨髄機能不全	2(7.7)	2(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(3.8)	0(0.0)	20(7.5)	5(1.9)	1(2.2)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	0(0.0)	14(5.2)	2(0.7)	1(2.2)	0(0.0)
急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
心房細動	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心房粗動	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
徐脈	1(3.8)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
うっ血性心不全	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
心室機能不全	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
形成不全	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
耳および迷路障害	0(0.0)	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳鳴	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	1(3.8)	0(0.0)	4(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
緑内障	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
光視症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
視力障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼浮腫	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	4(15.4)	0(0.0)	48(18.0)	3(1.1)	7(15.6)	1(2.2)
悪心	3(11.5)	0(0.0)	21(7.9)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
下痢	1(3.8)	0(0.0)	13(4.9)	2(0.7)	1(2.2)	0(0.0)
口内炎	0(0.0)	0(0.0)	7(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	2(7.7)	0(0.0)	6(2.2)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
便秘	0(0.0)	0(0.0)	5(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)
胃炎	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹水	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
口内乾燥	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心窩部不快感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼓腸	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
吐血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
口 of 感覚鈍麻	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔内出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔知覚不全	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腸炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	14(53.8)	2(7.7)	125(46.8)	21(7.9)	29(64.4)	4(8.9)
発熱	12(46.2)	2(7.7)	104(39.0)	15(5.6)	21(46.7)	3(6.7)
疲労	2(7.7)	0(0.0)	17(6.4)	2(0.7)	2(4.4)	0(0.0)
悪寒	0(0.0)	0(0.0)	11(4.1)	0(0.0)	3(6.7)	0(0.0)
無力症	0(0.0)	0(0.0)	9(3.4)	1(0.4)	1(2.2)	0(0.0)
浮腫	1(3.8)	0(0.0)	8(3.0)	1(0.4)	1(2.2)	0(0.0)
歩行障害	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜の炎症	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腋窩痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位関連反応	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
胸痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	2(4.4)	1(2.2)
不快感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
熱感	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高熱	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
炎症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	3(11.5)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)
多臓器機能不全症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
限局性浮腫	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
疼痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
活動性低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
低体温	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
穿刺部位紅斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
肝胆道系障害	5(19.2)	1(3.8)	20(7.5)	9(3.4)	4(8.9)	1(2.2)
高ビリルビン血症	0(0.0)	0(0.0)	12(4.5)	5(1.9)	3(6.7)	1(2.2)
肝炎	0(0.0)	0(0.0)	4(1.5)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
肝障害	5(19.2)	1(3.8)	3(1.1)	1(0.4)	1(2.2)	0(0.0)
胆汁うっ滞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	12(46.2)	1(3.8)	39(14.6)	10(3.7)	5(11.1)	1(2.2)
サイトカイン放出症候群	12(46.2)	1(3.8)	36(13.5)	9(3.4)	3(6.7)	0(0.0)
アナフィラキシーショック	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
サイトカインストーム	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
移植片対宿主病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
過敏症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	12(46.2)	3(11.5)	37(13.9)	18(6.7)	7(15.6)	3(6.7)
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	4(1.5)	4(1.5)	1(2.2)	1(2.2)
ヘルペスウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
敗血症	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	2(0.7)	1(2.2)	1(2.2)
尿路感染	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蜂巣炎	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	2(4.4)	0(0.0)
単純ヘルペス	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔ヘルペス	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚感染	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性尿路感染	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
膿瘍	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
菌血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
細菌感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
シトロバクター感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
クロストリジウム性菌血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	1(3.8)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
医療機器関連敗血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
感染性小腸結腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
真菌感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
带状疱疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
口唇感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
髄膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
メタニューモウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少性敗血症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
口腔真菌感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
真菌性肺炎	1(3.8)	1(3.8)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
進行性多巣性白質脳症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
シェルドモナス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
敗血症症候群	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
ブドウ球菌感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
上気道感染	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
細菌性敗血症	1(3.8)	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉炎	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
B型肝炎	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染	1(3.8)	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
喉頭炎	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ウイルス性上気道感染	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
敗血症性ショック	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	2(7.7)	0(0.0)	6(2.2)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
転倒	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
過量投与	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
偶発的過量投与	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
挫傷	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注入に伴う反応	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肋骨骨折	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	8(30.8)	1(3.8)	48(18.0)	26(9.7)	9(20.0)	6(13.3)
肝酵素上昇	4(15.4)	1(3.8)	27(10.1)	19(7.1)	5(11.1)	5(11.1)
免疫グロブリン減少	4(15.4)	0(0.0)	24(9.0)	6(2.2)	1(2.2)	0(0.0)
アミラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)
国際標準比増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リパーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	1(2.2)	1(2.2)
細菌検査	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.8)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)
CSF細胞数異常	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CSFリンパ球数異常	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図QT延長	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
神経学的検査異常	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腓酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体重増加	1(3.8)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
代謝および栄養障害	4(15.4)	1(3.8)	38(14.2)	13(4.9)	4(8.9)	1(2.2)
低カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	8(3.0)	2(0.7)	1(2.2)	1(2.2)
腫瘍崩壊症候群	0(0.0)	0(0.0)	6(2.2)	5(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	2(7.7)	1(3.8)	5(1.9)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
水分過負荷	0(0.0)	0(0.0)	5(1.9)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
低リン酸血症	1 (3.8)	0 (0.0)	5 (1.9)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪液質	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
体液貯留	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7)	0 (0.0)	33 (12.4)	4 (1.5)	4 (8.9)	1 (2.2)
筋骨格痛	2 (7.7)	0 (0.0)	19 (7.1)	1 (0.4)	1 (2.2)	0 (0.0)
骨痛	1 (3.8)	0 (0.0)	9 (3.4)	1 (0.4)	1 (2.2)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高クレアチン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.2)
筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (38.5)	0 (0.0)	78 (29.2)	16 (6.0)	16 (35.6)	2 (4.4)
頭痛	5 (19.2)	0 (0.0)	27 (10.1)	1 (0.4)	5 (11.1)	0 (0.0)
振戦	3 (11.5)	0 (0.0)	19 (7.1)	1 (0.4)	4 (8.9)	0 (0.0)
錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.0)	0 (0.0)	4 (8.9)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (7.7)	0 (0.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症	1 (3.8)	0 (0.0)	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (4.4)	1 (2.2)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (2.2)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)
書字障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
神経毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上	全グレード	グレード3 以上
神経系障害	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	2(4.4)	1(2.2)
神経学的症状	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
運動失調	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	1(2.2)	0(0.0)
脳虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
協調運動異常	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錐体外路障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
頭蓋内出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
不全片麻痺	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
知覚過敏	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋緊張低下	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白質脳症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
会話障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
てんかん重積状態	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
一過性脳虚血発作	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
三叉神経痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経痛	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
小脳症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)
平衡障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
錐体路症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
精神障害	1(3.8)	0(0.0)	18(6.7)	2(0.7)	3(6.7)	0(0.0)
錯乱状態	0(0.0)	0(0.0)	6(2.2)	1(0.4)	3(6.7)	0(0.0)
不安	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
失見当識	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
幻覚	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
睡眠障害	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
激越	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	1(2.2)	0(0.0)
譫妄	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
抑うつ気分	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多幸気分	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神状態変化	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気分変化	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	5(1.9)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
急性腎障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高カルシウム血症性腎症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
尿意切迫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
蛋白尿	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ネフローゼ症候群	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
生殖系および乳房障害	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
月経過多	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
陰出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨盤痛	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(3.8)	0(0.0)	16(6.0)	4(1.5)	3(6.7)	3(6.7)
咳嗽	1(3.8)	0(0.0)	6(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	5(1.9)	3(1.1)	2(4.4)	2(4.4)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R Ph陰性B-ALL		R/R Ph陽性B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 26例(安全性解析対象例数)		00103311試験 ^{11, 12)} 267例(安全性解析対象例数)		20120216試験 ^{9, 10)} 45例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
しゃっくり	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
低酸素症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸水	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻漏	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2(7.7)	0(0.0)	24(9.0)	3(1.1)	7(15.6)	2(4.4)
発疹	1(3.8)	0(0.0)	11(4.1)	0(0.0)	3(6.7)	1(2.2)
そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	5(1.9)	1(0.4)	1(2.2)	0(0.0)
脱毛症	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	1(2.2)	1(2.2)
皮膚潰瘍	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1(3.8)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
多汗症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
寝汗	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚病変	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
点状出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
皮膚色素過剰	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
中毒性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.2)	0(0.0)
血管障害	2(7.7)	0(0.0)	16(6.0)	1(0.4)	2(4.4)	0(0.0)
低血圧	1(3.8)	0(0.0)	9(3.4)	0(0.0)	2(4.4)	0(0.0)
潮紅	0(0.0)	0(0.0)	6(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	1(3.8)	0(0.0)	2(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA/J ver.20.0

(小児患者)

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R B-ALL	
	20130265試験 ⁶⁾ 9例(安全性解析対象例数)		MT103-205試験 ^{13, 14)} 93例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
副作用発現例数(発現率)	8(88.9)	8(88.9)	80(86.0)	56(60.2)
血液およびリンパ系障害	4(44.4)	4(44.4)	42(45.2)	34(36.6)
好中球減少症	3(33.3)	3(33.3)	14(15.1)	14(15.1)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	10(10.8)	9(9.7)
血小板減少症	1(11.1)	1(11.1)	15(16.1)	15(16.1)
貧血	3(33.3)	3(33.3)	18(19.4)	15(16.1)
白血球減少症	3(33.3)	3(33.3)	14(15.1)	14(15.1)
リンパ球減少症	3(33.3)	3(33.3)	5(5.4)	4(4.3)
貪食細胞性組織球症	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
凝血異常	2(22.2)	0(0.0)	7(7.5)	2(2.2)
播種性血管内凝固	0(0.0)	0(0.0)	7(7.5)	0(0.0)
骨髓機能不全	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	6(6.5)	2(2.2)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R B-ALL	
	20130265試験 ^⑤ 9例(安全性解析対象例数)		MT103-205試験 ^{③, ⑭} 93例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
頻脈	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	0(0.0)
徐脈	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
心室機能不全	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
心停止	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
眼障害	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	0(0.0)
眼痛	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
眼瞼浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
眼充血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
眼窩周囲浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
羞明	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
胃腸障害	5(55.6)	0(0.0)	22(23.7)	4(4.3)
悪心	1(11.1)	0(0.0)	10(10.8)	0(0.0)
下痢	2(22.2)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
口内炎	1(11.1)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
嘔吐	1(11.1)	0(0.0)	6(6.5)	1(1.1)
便秘	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
腹痛	4(44.4)	0(0.0)	5(5.4)	2(2.2)
腹部膨満	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹水	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
膵炎	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
腸壁気腫症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(66.7)	4(44.4)	62(66.7)	16(17.2)
発熱	6(66.7)	4(44.4)	61(65.6)	15(16.1)
疲労	1(11.1)	0(0.0)	5(5.4)	1(1.1)
悪寒	0(0.0)	0(0.0)	4(4.3)	0(0.0)
浮腫	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	0(0.0)
粘膜の炎症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
胸痛	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
倦怠感	1(11.1)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
限局性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
疼痛	1(11.1)	0(0.0)	4(4.3)	1(1.1)
低体温	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
肝胆道系障害	3(33.3)	1(11.1)	10(10.8)	10(10.8)
高ビリルビン血症	3(33.3)	1(11.1)	8(8.6)	8(8.6)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
胆汁うっ滞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
免疫系障害	5(55.6)	0(0.0)	15(16.1)	8(8.6)
サイトカイン放出症候群	5(55.6)	0(0.0)	15(16.1)	8(8.6)
感染症および寄生虫症	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	1(1.1)
結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
メタニューモウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
アデノウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
BKウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
小球菌感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
発汗熱	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(11.1)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R B-ALL	
	20130265試験 ⁹⁾ 9例(安全性解析対象例数)		MT103-205試験 ^{13, 14)} 93例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
過量投与	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
注入に伴う反応	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	6(66.7)	5(55.6)	32(34.4)	20(21.5)
肝酵素上昇	6(66.7)	3(33.3)	15(16.1)	14(15.1)
免疫グロブリン減少	1(11.1)	0(0.0)	8(8.6)	2(2.2)
アミラーゼ増加	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
国際標準比増加	2(22.2)	0(0.0)	4(4.3)	1(1.1)
リパーゼ増加	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
体重増加	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	3(3.2)
血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
CSF蛋白増加	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
脳波異常	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
総蛋白減少	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
血中ブドウ糖減少	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血清フェリチン増加	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	4(44.4)	2(22.2)	16(17.2)	10(10.8)
低カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	6(6.5)	5(5.4)
腫瘍崩壊症候群	0(0.0)	0(0.0)	4(4.3)	3(3.2)
食欲減退	1(11.1)	1(11.1)	1(1.1)	0(0.0)
低リン酸血症	0(0.0)	0(0.0)	8(8.6)	2(2.2)
高カリウム血症	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低マグネシウム血症	0(0.0)	0(0.0)	3(3.2)	0(0.0)
低アルブミン血症	3(33.3)	0(0.0)	3(3.2)	0(0.0)
低カルシウム血症	2(22.2)	1(11.1)	2(2.2)	0(0.0)
高血糖	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	3(3.2)	1(1.1)
高尿酸血症	1(11.1)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3(33.3)	1(11.1)	12(12.9)	2(2.2)
筋骨格痛	2(22.2)	1(11.1)	6(6.5)	1(1.1)
骨痛	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
四肢痛	0(0.0)	0(0.0)	4(4.3)	0(0.0)
筋力低下	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
顎痛	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
脊椎痛	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
白血病髄外浸潤	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	5(55.6)	0(0.0)	20(21.5)	4(4.3)
頭痛	3(33.3)	0(0.0)	11(11.8)	1(1.1)
振戦	2(22.2)	0(0.0)	4(4.3)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
傾眠	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
失語症	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
感覚鈍麻	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	日本人R/R B-ALL		R/R B-ALL	
	20130265試験 ^⑤ 9例(安全性解析対象例数)		MT103-205試験 ^{③, ⑭} 93例(安全性解析対象例数)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
認知障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	0(0.0)
痙攣発作	1(11.1)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
運動失調	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
筋緊張低下	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
意識変容状態	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
てんかん	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
脱力発作	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
異常感覚	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
眼振	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
精神障害	3(33.3)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
錯乱状態	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
不安	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
睡眠障害	1(11.1)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
激越	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
譫妄	2(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
人格変化	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	4(4.3)	1(1.1)
乏尿	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
腎機能障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
尿閉	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
性器浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	0(0.0)	13(14.0)	6(6.5)
咳嗽	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	4(4.3)	4(4.3)
鼻出血	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	1(1.1)
低酸素症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
胸水	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
肺水腫	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
頻呼吸	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
肺高血圧症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	0(0.0)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	5(5.4)	0(0.0)
皮膚乾燥	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
外科および内科処置	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	1(1.1)
注入	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
酸素療法	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)
非経口栄養	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
血管障害	3(33.3)	1(11.1)	18(19.4)	6(6.5)
低血圧	1(11.1)	0(0.0)	10(10.8)	4(4.3)
潮紅	0(0.0)	0(0.0)	3(3.2)	0(0.0)
出血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.1)
高血圧	2(22.2)	1(11.1)	4(4.3)	1(1.1)
毛細血管漏出症候群	0(0.0)	0(0.0)	6(6.5)	2(2.2)

MedDRA/J ver.20.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

症状:18歳未満の患者において、1日30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (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。

<解説>

海外臨床試験の結果に基づき設定した。

1日30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (MTD/推奨用量を超える)を投与した1例に生命を脅かすCRS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ため、過量投与時には、速やかに投与中断し、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には症状に応じた対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射用水3 mLを本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に攪拌し、溶解すること(溶解後の容量:3.1 mL、最終濃度:12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

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ピ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270 mL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5.5 mLを無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に攪拌する。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攪拌する。未使用残液は適切に廃棄すること。

表1 注射液の調製法の例示(体重45 kg以上の患者)

生理食塩液			270 mL
輸液安定化液			5.5 mL
用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日9 μg	24時間	10 mL/時間	0.83 mL
	48時間	5 mL/時間	1.7 mL
	72時間	3.3 mL/時間	2.5 mL
	96時間	2.5 mL/時間	3.3 mL
1日28 μg	24時間	10 mL/時間	2.6 mL
	48時間	5 mL/時間	5.2 mL
	72時間	3.3 mL/時間	8 mL
	96時間	2.5 mL/時間	10.7 mL

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表2 注射液の調製法の例示(体重45 kg未満の患者)

生理食塩液				270 mL
輸液安定化液				5.5 mL
用量	投与時間	注入速度	体表面積(m ²)	本剤溶解液注入量
1日5 µg/m ²	24時間	10 mL/時間	1.5-1.59	0.7 mL
			1.4-1.49	0.66 mL
			1.3-1.39	0.61 mL
			1.2-1.29	0.56 mL
			1.1-1.19	0.52 mL
			1-1.09	0.47 mL
			0.9-0.99	0.43 mL
			0.8-0.89	0.38 mL
			0.7-0.79	0.33 mL
			0.6-0.69	0.29 mL
			0.5-0.59	0.24 mL
			0.4-0.49	0.2 mL
	48時間	5 mL/時間	1.5-1.59	1.4 mL
			1.4-1.49	1.3 mL
			1.3-1.39	1.2 mL
			1.2-1.29	1.1 mL
			1.1-1.19	1 mL
			1-1.09	0.94 mL
			0.9-0.99	0.85 mL
			0.8-0.89	0.76 mL
			0.7-0.79	0.67 mL
			0.6-0.69	0.57 mL
			0.5-0.59	0.48 mL
			0.4-0.49	0.39 mL
	72時間	3.3 mL/時間	1.5-1.59	2.1 mL
			1.4-1.49	2 mL
			1.3-1.39	1.8 mL
			1.2-1.29	1.7 mL
			1.1-1.19	1.6 mL
			1-1.09	1.4 mL
			0.9-0.99	1.3 mL
			0.8-0.89	1.1 mL
			0.7-0.79	1 mL
			0.6-0.69	0.86 mL
			0.5-0.59	0.72 mL
			0.4-0.49	0.59 mL
	96時間	2.5 mL/時間	1.5-1.59	2.8 mL
			1.4-1.49	2.6 mL
			1.3-1.39	2.4 mL
			1.2-1.29	2.3 mL
			1.1-1.19	2.1 mL
			1-1.09	1.9 mL
			0.9-0.99	1.7 mL
			0.8-0.89	1.5 mL
			0.7-0.79	1.3 mL
			0.6-0.69	1.2 mL
			0.5-0.59	0.97 mL
			0.4-0.49	0.78 mL

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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(0.2 µm)を接続した輸液ポンプを用いて、表1、表2に示す注入速度に従い、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。

<解説>

海外臨床試験において投薬過誤の報告がされている。投薬過誤の発生を回避するために、本剤の調製及び投与に関して説明し、注意喚起を行うために設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

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。

<解説>

海外臨床試験において抗ブリナツモマブ抗体が産生された症例が報告されたことに基づき記載した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁸⁾

試験項目	動物種 [性別:n]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間	投与量	主な所見
CNS	マウス [雄:6]	静脈内(1日1回) 5日間	0、0.2、1、5 mg/kg (muS103new)	1 mg/kgで鎮静/筋弛緩作用及び体重の減少が認められた。 5 mg/kgにおいては明らかな影響は認められなかった。
呼吸系	マウス [雄:8]	静脈内 単回	0、0.2、1、5 mg/kg (muS103new)	呼吸系パラメータに影響は認められなかった。
心血管系 及び 呼吸系	イヌ [雌:5]	静脈内 単回	0、1.7、8.5、17 µg/kg	心血管系及び呼吸系パラメータに影響は認められなかった。
心血管系	チンパンジー [雌雄:各1 (薬物投与群)、 雌:1(対照群)]	静脈内(週1回) 5回	0、0.1 µg/kg	サイトカインの遊離に起因する、血圧の低下、心拍数、体温、ビリルビンの軽度上昇が認められた。

注: muS103newは、遺伝子工学を用い2つの親抗体(マウスCD19及びCD3に対するラット抗マウスモノクローナル抗体)から製造し、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で発現させたもので、ヒトの標的分子に対するブリナツモマブの親和性と同程度の親和性でマウスのCD3及びCD19に結合する。

(3) その他の薬理試験

ブリナツモマブは、B細胞腫瘍に対して傷害作用を有するが、非悪性B細胞も傷害することから、正常なB細胞が減少する可能性を有する。また、本剤によるT細胞の活性化は、サイトカインの遊離及び内皮細胞の活性化を誘導する可能性があり、標的細胞の傷害以外にも他の器官に影響を及ぼすおそれがある。

① B細胞の減少: 免疫機能に及ぼす可能性のある影響⁵⁹⁾

ブリナツモマブをチンパンジーに反復投与したところ、循環中のB細胞数が約50%減少した。4週間の休薬期間終了時に循環中のB細胞数は部分的に回復した。

病原体が少ない環境下で飼育された動物を用いた試験ではあるものの、ブリナツモマブは、動物試験において感染症の発症率を上昇させなかった。初期の探索的試験で使用したチンパンジーの1例で、投与後に急性細菌性気管支肺炎を発症したことから、安楽死させた。試験開始時において、同動物のB細胞数は少なく、慢性のウイルス性間質性胸膜肺炎の既往があったと考えられ、加えて、投与期間中に誤嚥が生じた可能性があったことから、ブリナツモマブが同動物の疾患に関与したかは不明であった。

他の治療薬であるリツキシマブにより、B細胞数の減少に起因したワクチン接種時の体液性応答反応の変化が報告されており⁶⁰⁻⁶²⁾、B細胞数の減少がワクチン接種に対する体液性応答反応を低下させる可能性が考えられた。ブリナツモマブが異種抗原に対する抗体価の上昇に及ぼす影響については、動物モデル及び臨床試験において直接的には評価されていない。しかし、毒性試験でB細胞数が大幅に減少した動物でも抗薬物抗体(ADA)産生がみられたことから、体液性免疫反応が完全には障害されていないことが示された。

② T細胞の活性化⁵⁹⁾

ブリナツモマブの投与後に、炎症性サイトカインであるTNF- α 、IFN- γ 、IL-6及びIL-2が高頻度で検出される。これらのサイトカインは、血圧、血管の健全性並びに心臓、肺、肝臓及び腎臓の機能に変化をもたらすと同時に、神経学的症状を引き起こす可能性がある^{63, 64)}。

非臨床試験では、サイトカインに関連した重度な毒性所見はみられなかったが、サイトカインに起因する生理学的変化が認められた。ブリナツモマブを投与したチンパンジーにおいて、投与中及び投与後にサイトカインの遊離に起因すると考えられる血圧の変化が認められたが、この血圧の変化に関しては、異種又は同種動物間で一貫したパターンは確認できなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

ブリナツモマブの毒性について、チンパンジー及びラットを用いて評価し、さらに、マウス代替抗体であるmuS103newを用い、マウスで毒性試験を実施した。

(1)単回投与毒性試験⁶⁵⁾

単回投与毒性試験は独立して実施していない。

反復投与毒性試験の投与1日における検査項目の評価から、起こり得る急性毒性に関する情報は得られている。チンパンジー及びマウスに対するブリナツモマブ及びmuS103newの忍容性は良好であった。チンパンジーにおいて、ブリナツモマブの持続投与中に平均血圧の急激な低下が散発的にみられた。

(2)反復投与毒性試験⁶⁵⁾

動物種 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間[休薬期間]	投与量	主な所見
ラット [雌雄:各5]	静脈内(1日1回) 14日間[15日間]	0、25、250 µg/kg	本剤の投与に起因した毒性は認められなかった。
チンパンジー [雌雄:各1 (薬物投与群)、 雌:1(対照群)]	静脈内(週1回) 5回	0、0.1 µg/kg	本剤の薬理作用に関連した循環血液中のリンパ球数の減少、サイトカインの遊離並びにそれによる二次的な生理的变化が認められた。
マウス [雌雄:各12]	静脈内(1日1回) 4週間[4週間]	0、0.2、1、5 mg/kg (muS103newを投与)	muS103newの投与により、すべての用量で総白血球数及び総リンパ球数減少が観察された。脾臓重量が減少し、脾臓、パイエル板、及びリンパ節を含むリンパ系組織において細胞数の低下が観察された。サイトカイン遊離による二次的な生理反応やビリルビンあるいは肝酵素の変化、神経行動学的な変化の徴候などは認められなかった。
マウス [雌雄:各12]	皮下(1日2回) 13週間[4週間]	0、1、5 mg/kg (0、2、10 mg/kg/日) (muS103newを投与)	

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験⁵²⁾

動物種 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間	投与量	主な所見
マウス [雌(妊娠):25]	静脈内(1日1回) 10日間(妊娠6日目より妊娠15日目まで投与)	1、5 mg/kg (muS103newを投与)	母動物の一般状態、妊娠維持及び胚・胎児発生に毒性は認められなかった。 母動物における血液検査での変化はmuS103newの薬理作用と一致しており、総白血球数並びにB及びT細胞数の減少が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(6)局所刺激性試験⁶⁶⁾

動物種 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間[休薬期間] 又は試験方法	投与量又は 処置濃度	試験結果
ウサギ [雌雄:各3]	静脈内、動脈内、筋肉内、 静脈周囲、皮下 単回	0、1.1 µg (静脈内、動脈内) 0、0.11 µg (筋肉内、皮下、 静脈周囲)	局所刺激性は認められなかった。

(7)その他の特殊毒性

動物種他 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間[休薬期間] 又は試験方法	投与量又は 処置濃度	試験結果
免疫原性試験 ⁶⁷⁾			
マウス [雌:10]	静脈内、皮下(1日1回) 42日間[休薬30日後8日間]	0.05 mg/kg (muS103newを投与)	muS103new結合抗体の期間依 存的な産生及びmuS103new中 和抗体の産生が認められた。
組織交差反応性試験 ⁶⁸⁾			
ヒト組織 [各組織2～3人分]	<i>in vitro</i> 間接免疫ペルオキシダーゼ法 正常組織凍結切片に添加	10、50 µg/mL	本剤の特異的な結合は、リンパ 球に対してのみ観察され、扁 桃、脾臓、胸腺及びリンパ節など リンパ系組織に多くみられた。 他の組織に対しては、血管内、 移行中、又は細胞間質にまれ にみられるリンパ球への結合が 認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: ビーリンサイト点滴静注用35μg
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
有効成分: ブリナツモマブ (遺伝子組換え)、劇薬

2. 有効期間

60ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり
くすりのしおり: あり
その他の患者向け資材: ビーリンサイト®点滴静注用35μgによる治療を受ける患者さんへ
(「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし
同効薬: イノツズマブ オゾガマイシン、クロファラビン

7. 国際誕生年月日

2014年12月3日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2018年9月21日
承認番号: 23000AMX00811000
薬価基準収載年月日: 2018年11月20日
販売開始年月日: 2018年11月27日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間: 2018年9月21日～2028年9月20日 (希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビーリンサイト 点滴静注用35μg	4291445D1029	4291445D1029	126549101	622654901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Smet J et al. Clin Immunol. 2011;138:266-273 (BLI00106) (R-07757) (PMID:21215701)
- 2) Tedder TF. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:572-577 (BLI00107) (R-07758) (PMID:19798033)
- 3) Wang K et al. Exp Hematol Oncol. 2012;1:36 (BLI00108) (BLC-00088) (PMID:23210908)
- 4) Raponi S et al. Leuk Lymphoma. 2011;52:1098-1107 (BLI00109) (R-07760) (PMID:21348573)
- 5) Ludwig WD et al. Leuk Lymphoma. 1994;13:71-76 (BLI00110) (R-07759) (PMID:8075585)
- 6) 社内資料:20130265試験 日本人第 I b/ II 相試験 (BLI90005) (DIR180238) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3、CTD 2.7.6.11)
- 7) 社内資料:MT103-211試験 海外第 II 相試験 (BLI90014) (DIR180247) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.2)
- 8) Topp MS et al. Lancet Oncol. 2015;16:57-66 (BLI00005) (BLC-00053) (PMID:25524800)
- 9) 社内資料:20120216試験 海外第 II 相試験 (BLI90008) (DIR180241) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.4)
- 10) Martinelli G et al. J Clin Oncol. 2017;35:1795-1802 (BLI00002) (BLC-00024) (PMID:28355115)
- 11) 社内資料:00103311試験 海外第 III 相試験 (BLI90006) (DIR180239) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.1)
- 12) Kantarjian H et al. N Engl J Med. 2017;376:836-847 (BLI00001) (BLC-00055) (PMID:28249141)
- 13) 社内資料:MT103-205試験 海外第 I / II 相試験 (BLI90007) (DIR180240) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.5)
- 14) von Stackelberg A et al. J Clin Oncol. 2016;34:4381-4389 (BLI00009) (BLC-00023) (PMID:27998223)
- 15) Frey NV et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:567-572 (BLI00127) (BLC-00094) (PMID:27913530)
- 16) 社内資料:MT103-206試験 海外第 II 相試験 (BLI90015) (DIR180248) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.3)
- 17) Topp MS et al. J Clin Oncol. 2014;32:4134-4140 (BLI00008) (BLC-00021) (PMID:25385737)
- 18) 社内資料:20130320試験 海外拡大アクセス試験 (BLI90016) (DIR180249) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.6)
- 19) 社内資料:MT103-202試験 海外第 II 相試験 (BLI90017) (DIR180250) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.7)
- 20) Topp MS et al. J Clin Oncol. 2011;29:2493-2498 (BLI00013) (BLC-00020) (PMID:21576633)
- 21) 社内資料:MT103-203試験 海外第 II 相試験 (BLI90018) (DIR180251) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.8)
- 22) Gökbüget N et al. Blood. 2018;131:1522-1531 (BLI00087) (BLC-00038) (PMID:29358182)
- 23) 社内資料:MT103-208試験 海外第 II 相試験 (BLI90019) (DIR180252) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.9)
- 24) Viardot A et al. Blood. 2016;127:1410-1416 (BLI00006) (BLC-00037) (PMID:26755709)
- 25) 社内資料:MT103-104試験 海外第 I 相試験 (BLI90020) (DIR180253) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.6.10)
- 26) Goebeler ME et al. J Clin Oncol. 2016;34:1104-1111 (BLI00014) (BLC-00022) (PMID:26884582)
- 27) 社内資料:QT延長に対するブリナツモマブの曝露の影響 (BLI90039) (DIR190277) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 28) 社内資料:ブリナツモマブとCD3又はCD19との相互作用特性 (BLI90038) (DIR180271) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3)
- 29) Brischwein K et al. J Immunother. 2007;30:798-807 (BLI00111) (BLC-00090) (PMID:18049331)
- 30) Brandl C et al. Cancer Immunol Immunother. 2007;56:1551-1563 (BLI00019) (BLC-00019) (PMID:17310380)
- 31) Offner S et al. Mol Immunol. 2006;43:763-771 (BLI00112) (R-07761) (PMID:16360021)
- 32) Hoffmann P et al. Int J Cancer. 2005;115:98-104 (BLI00021) (BLC-00051) (PMID:15688411)
- 33) Dreier T et al. Int J Cancer. 2002;100:690-697 (BLI00084) (BLC-00050) (PMID:12209608)
- 34) Löffler A et al. Blood. 2000;95:2098-2103 (BLI00113) (R-07755) (PMID:10706880)
- 35) 社内資料:103-PCD-0061試験 機能的特異性の検討 (BLI90009) (DIR180242) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3)

XI. 文献

- 36) 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(BLI90010) (DIR180243) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3)
- 37) 社内資料:ブリナツモマブ介在性リダイレクト細胞溶解及びサイトカイン放出に対するデキサメタゾン及びインドメタシンの影響(BLI90023) (DIR180268) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.6)
- 38) Weijtens O et al. Am J Ophthalmol. 1998; 125: 673-679 (BLI00135) (R-07774) (PMID:9625551)
- 39) 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(BLI90012) (DIR180245) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3)
- 40) 社内資料:103-PCD-0097試験 腫瘍細胞株移植モデルを用いた検討(BLI90011) (DIR180244) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3)
- 41) 社内資料:103-PCD-0098試験 腫瘍細胞株移植モデルを用いた検討(BLI90013) (DIR180246) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.2.3)
- 42) Dreier T et al. J Immunol. 2003;170:4397-4402 (BLI00085) (BLC-00047) (PMID:12682277)
- 43) 社内資料:ブリナツモマブの薬力学の概要(BLI90024) (DIR180256) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 44) 社内資料:薬物動態と薬力学との関係(BLI90025) (DIR180257) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 45) Klinger M et al. Blood. 2012;119:6226-6233 (BLI00012) (BLC-00033) (PMID:22592608)
- 46) 社内資料:ブリナツモマブの薬物動態の概要(BLI90002) (DIR180235) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 47) 社内資料:母集団薬物動態解析(BLI90027) (DIR180259) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 48) 社内資料:マウスを用いたmuS103newの急速静脈内投与による胚・胎児発生に関する予備試験(BLI90028) (DIR180260) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.4.1)
- 49) Vugmeyster Y et al. World J Biol Chem. 2012;3:73-92 (BLI00133) (R-07773) (PMID:22558487)
- 50) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態(BLI90003) (DIR180236) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 51) 社内資料:薬物動態に対する肝機能の影響(BLI90026) (DIR180258) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 52) 社内資料:マウスを用いたmuS103newの急速静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験(BLI90029) (DIR180261) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.6.2)
- 53) 社内資料:CYP450に対するブリナツモマブ曝露の影響(BLI90004) (DIR180237) (2018年9月21日承認、CTD 2.7.2.3)
- 54) Winkler U et al. Blood. 1999;94:2217-2224 (BLI00115) (R-07754) (PMID:10498591)
- 55) Davidson MB et al. Am J Med. 2004;116:546-554 (BLI00117) (R-07765) (PMID:15063817)
- 56) Del Toro G et al. Clin Adv Hematol Oncol. 2005;3:54-61 (BLI00118) (R-07766) (PMID:16166968)
- 57) Cairo MS et al. Br J Haematol. 2004;127:3-11 (BLI00119) (R-07767) (PMID:15384972)
- 58) 社内資料:安全性薬理試験(BLI90031) (DIR180263) (2018年9月21日承認、CTD 2.4.2.3)
- 59) 社内資料:副次的薬理試験(BLI90030) (DIR180262) (2018年9月21日承認、CTD 2.4.2.2)
- 60) Eisenberg RA et al. J Clin Immunol. 2013;33:388-396 (BLI00120) (R-07768) (PMID:23064976)
- 61) Arad U et al. Vaccine. 2011;29:1643-1648 (BLI00121) (R-07769) (PMID:21211590)
- 62) Yri OE et al. Blood. 2011;118:6769-6771 (BLI00122) (R-07756) (PMID:22058114)
- 63) Baumgart DC et al. Am J Gastroenterol. 2009;104:868-876 (BLI00123) (R-07770) (PMID:19240707)
- 64) Bugelski PJ et al. Expert Rev Clin Immunol. 2009;5:499-521 (BLI00124) (R-07771) (PMID:20477639)
- 65) 社内資料:単回投与毒性試験・反復投与毒性試験(BLI90032) (DIR180264) (2018年9月21日承認、CTD 2.4.4.1、CTD 2.4.4.2)
- 66) 社内資料:局所刺激性試験(BLI90033) (DIR180265) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.6.2)
- 67) 社内資料:免疫原性試験(BLI90034) (DIR180266) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.6.2)
- 68) 社内資料:組織交差反応性試験(BLI90035) (DIR180267) (2018年9月21日承認、CTD 2.6.6.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国における承認状況

2025年2月現在、ブリナツモマブは米国及び欧州を含む60以上の国や地域で承認されている。

主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日	効能又は効果
米国	BLINCYTO	2014 年 12 月 (迅速承認)	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2016 年 8 月	小児患者(体重 45 kg 未満の患者)におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2017 年 7 月 (完全承認)	成人及び小児患者における再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2018 年 3 月 (迅速承認)	成人及び小児患者における0.1%以上の微小残存病変を有する第一又は第二寛解期の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2023 年 6 月 (完全承認)	成人及び小児患者における0.1%以上の微小残存病変を有する第一又は第二寛解期の CD19 陽性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2024 年 6 月 (適応追加)	CD19 陽性フィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病における multiphase の化学療法の地固め療法
欧州	BLINCYTO	2015 年 11 月 (条件付き承認)	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2018 年 6 月 (完全承認)	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2018 年 8 月	成人患者におけるフィラデルフィア染色体陰性 CD19 陽性再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 小児患者における難治性、少なくとも 2 回の前治療を受けた後の再発、又は同種 HSCT を受けた後の再発におけるフィラデルフィア染色体陰性 CD19 陽性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2019 年 1 月	成人患者における0.1%以上の微小残存病変を有する第一又は第二寛解期のフィラデルフィア染色体陰性 CD19 陽性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病
		2021 年 9 月	高リスクフィラデルフィア染色体陰性 CD19 陽性 B 前駆細胞性 ALL の小児患者に対する初回再発後の地固め療法の一部としての単剤療法
		2025 年 1 月 (適応追加)	新たに診断されたフィラデルフィア染色体陰性 CD19 陽性 B 前駆細胞性 ALL の成人患者に対する地固め療法の一部としての単剤療法

(2)外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(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。

XII. 参考資料

① 米国の効能又は効果、用法及び用量（2025年2月時点：2024年12月改訂版）

効能又は効果	<u>微小残存病変（MRD）陽性B前駆細胞性ALL</u> 本剤は、0.1%以上の微小残存病変を有する第一又は第二寛解期のCD19陽性B前駆細胞性急性リンパ性白血病（ALL）の成人及び生後1ヵ月以上の小児の治療を適応とする。 <u>再発又は難治性のB前駆細胞性ALL</u> 本剤は、再発又は難治性のCD19陽性B前駆細胞性ALLの成人及び生後1ヵ月以上の小児の治療を適応とする。 <u>B前駆細胞性ALLにおける地固め療法</u> 本剤は、CD19陽性フィラデルフィア染色体陰性B前駆細胞性ALLの成人及び生後1ヵ月以上の小児におけるmultiphaseの化学療法の地固め療法を適応とする。																							
用法及び用量	<u>微小残存病変（MRD）陽性B前駆細胞性ALLの治療</u> - 治療コースは、導入療法として本剤を1サイクル投与した後、最大3サイクルまで地固め療法を行う。 - 本剤の導入療法又は地固め療法の1サイクルは、28日間持続静注とこれに続く14日間の休薬期間からなる（計42日間）。 - 患者体重別の推奨用量及びスケジュールは表1を参照のこと。45 kg以上の患者には固定用量を投与し、45 kg未満の患者には患者の体表面積（BSA）から投与量を算出する。 表1 微小残存病変陽性B前駆細胞性ALLの治療における 本剤の推奨用量及びスケジュール <table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th colspan="2">患者の体重</th></tr><tr><th>45 kg 以上（固定用量）</th><th>45 kg 未満（BSA 補正用量）</th></tr><tr><td colspan="3"><u>導入療法の 1 サイクル目</u></td></tr><tr><td>1～28 日目</td><td>1 日 28 µg</td><td>1 日 15 µg/m² （1 日 28 µg を超えないこと）</td></tr><tr><td>29～42 日目</td><td>14 日間の休薬期間</td><td>14 日間の休薬期間</td></tr><tr><td colspan="3"><u>地固め療法の 2～4 サイクル目</u></td></tr><tr><td>1～28 日目</td><td>1 日 28 µg</td><td>1 日 15 µg/m² （1 日 28 µg を超えないこと）</td></tr><tr><td>29～42 日目</td><td>14 日間の休薬期間</td><td>14 日間の休薬期間</td></tr></table> 1サイクル目の最初の3日間と2サイクル目の最初の2日間は、入院が推奨される。以降の全サイクルの開始及び再開（投与を4時間以上中断した場合等）については、医療従事者による監視又は入院が推奨される。 - 中枢神経系ALLの再発を予防するため、本剤治療前及び治療中に髄腔内化学療法の実施が推奨される。 - 微小残存病変陽性B前駆細胞性ALLに対するプレドニゾン又は同等の薬剤による前投与 - 成人患者の場合、各サイクルの本剤初回投与開始1時間前にプレドニゾン100 mg 静脈内投与又は同等の薬剤（例：デキサメタゾン16 mg）を前投与する。 - 小児患者の場合、1サイクル目の本剤初回投与前及び1サイクル目で4時間以上中断後に投与を再開する際は、デキサメタゾン5 mg/m²（最大20 mg）を静脈内もしくは経口により前投与する。 - 本剤の投与 24時間又は48時間にわたる投与については使用説明書を参照のこと。 - 静菌性0.9%塩化ナトリウム注射液（0.9%ベンジルアルコール含有）を用いた72時間、96時間又は7日間の投与については使用説明書を参照のこと。体重5.4 kg未満の患者には、本剤の72時間、96時間及び7日間の投与は推奨されない。 <u>再発又は難治性のB前駆細胞性ALLの治療</u> - 治療コースは、寛解導入療法として本剤を最大2サイクル投与し、さらに3サイクルを地固め療法として投与した後、最大4サイクルまで維持療法を行う。	サイクル	患者の体重		45 kg 以上（固定用量）	45 kg 未満（BSA 補正用量）	<u>導入療法の 1 サイクル目</u>			1～28 日目	1 日 28 µg	1 日 15 µg/m ² （1 日 28 µg を超えないこと）	29～42 日目	14 日間の休薬期間	14 日間の休薬期間	<u>地固め療法の 2～4 サイクル目</u>			1～28 日目	1 日 28 µg	1 日 15 µg/m ² （1 日 28 µg を超えないこと）	29～42 日目	14 日間の休薬期間	14 日間の休薬期間
サイクル	患者の体重																							
	45 kg 以上（固定用量）	45 kg 未満（BSA 補正用量）																						
<u>導入療法の 1 サイクル目</u>																								
1～28 日目	1 日 28 µg	1 日 15 µg/m ² （1 日 28 µg を超えないこと）																						
29～42 日目	14 日間の休薬期間	14 日間の休薬期間																						
<u>地固め療法の 2～4 サイクル目</u>																								
1～28 日目	1 日 28 µg	1 日 15 µg/m ² （1 日 28 µg を超えないこと）																						
29～42 日目	14 日間の休薬期間	14 日間の休薬期間																						

XII. 参考資料

- ・ 本剤の寛解導入療法又は地固め療法の1サイクルは、28日間持続静注とこれに続く14日間の休薬期間からなる(計42日間)。
- ・ 本剤の維持療法の1サイクルは、28日間持続静注とこれに続く56日間の休薬期間からなる(計84日間)。
- ・ 患者体重別の推奨用量及びスケジュールは表2を参照のこと。45 kg以上の患者には固定用量を投与し、45 kg未満の患者には患者の体表面積(BSA)から投与量を算出する。

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

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

- ・ 1サイクル目の最初の9日間と2サイクル目の最初の2日間は、入院が推奨される。以降の全サイクルの開始及び再開(投与を4時間以上中断した場合等)については、医療従事者による監視又は入院が推奨される。
- ・ 中枢神経系ALLの再発を予防するため、本剤治療前及び治療中に髄腔内化学療法の実施が推奨される。
- ・ デキサメタゾンの前投与
 - 成人患者の場合、各サイクルの本剤初回投与前、増量前(1サイクル目の8日目等)、及び4時間以上中断後に投与を再開する際は、投与開始1時間前にデキサメタゾン20 mgを静脈内もしくは経口により前投与する。
 - 小児患者の場合、1サイクル目の本剤初回投与前、増量前(1サイクル目の8日目等)、及び1サイクル目で4時間以上中断後に投与を再開する際は、デキサメタゾン5 mg/m²(最大20 mg)を静脈内もしくは経口により前投与する。
- ・ 本剤の投与
 - 24時間又は48時間にわたる投与については使用説明書を参照のこと。
 - 静菌性0.9%塩化ナトリウム注射液(0.9%ベンジルアルコール含有)を用いた72時間、96時間又は7日間の投与については使用説明書を参照のこと。体重5.4 kg未満の患者には、本剤の72時間、96時間及び7日間の投与は推奨されない。

B前駆細胞性ALLにおける地固め療法

- ・ 本剤単剤療法による地固め療法の1サイクルは、28日間の持続静注とこれに続く14日間の休薬期間からなる(合計42日間)[表3及び臨床試験(14.3)を参照]。
- ・ 体重45 kg以上の患者には固定用量を投与し、45 kg未満の患者には体表面積(BSA)から投与量を算出する(表3)。

XII. 参考資料

表3 B前駆細胞性ALLの地固め療法における 本剤の推奨用量及びスケジュール		
地固め療法のサイクル	患者の体重	
	45 kg 以上 (固定用量)	45 kg 未満 (BSA 補正用量)
1～28 日目	1 日 28 μg	1 日 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (1 日 28 μg を超えないこと)
29～42 日目	14 日間の休薬期間	14 日間の休薬期間

・ 1サイクル目の最初の3日間と2サイクル目の最初の2日間は、入院が推奨される。以降の全サイクルの開始及び再開 (投与を4時間以上中断した場合等) については、医療従事者による監視又は入院が推奨される。
 ・ 中枢神経系ALLの再発を予防するため、本剤治療前及び治療中に髄腔内化学療法の実施が推奨される。
 ・ デキサメタゾンの前投与
 ➤ 成人患者の場合、各サイクルの本剤初回投与前1時間以内にデキサメタゾン 20 mgを静脈内に前投与する。
 ➤ 小児患者の場合、1サイクル目の本剤初回投与前、及び1サイクル目で4時間以上中断後に投与を再開する際は、デキサメタゾン 5 mg/m^2 (最大 20 mg) を静脈内もしくは経口により前投与する。
 ・ 本剤の投与
 ➤ 24時間又は48時間にわたる投与については使用説明書を参照のこと。
 ➤ 静菌性0.9%塩化ナトリウム注射液 (0.9%ベンジルアルコール含有) を用いた72時間、96時間又は7日間の投与については使用説明書を参照のこと。体重5.4 kg未満の患者には、本剤の72時間、96時間及び7日間の投与は推奨されない。

注) 本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

② 欧州の効能又は効果、用法及び用量 (2025年2月時点: 2025年2月改訂版)

効能又は効果	本剤は、CD19陽性再発又は難治性のB前駆細胞性急性リンパ性白血病 (ALL) の成人の単剤での治療を適応とする。 Ph陽性B前駆細胞性ALLの場合は、少なくとも2剤以上のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による治療後、他の治療法がない場合に適応とする。 本剤は、0.1%以上の微小残存病変 (MRD) が残存する第一又は第二寛解期のPh陰性CD19陽性B前駆細胞性ALLの成人の単剤での治療を適応とする。 本剤は、難治性、少なくとも2回の前治療を受けた後の再発、又は同種HSCTを受けた後の再発におけるPh陰性CD19陽性B前駆細胞性ALLの生後1ヵ月以上の小児の単剤での治療を適応とする。 本剤は、高リスクPh陰性CD19陽性B前駆細胞性ALLの生後1ヵ月以上の小児の初回再発後の地固め療法の一部としての単剤での治療を適応とする (第4.2項を参照)。 本剤は、新たに診断されたPh陰性CD19陽性B前駆細胞性ALLの成人における地固め療法の一部としての単剤での治療を適応とする。
用法及び用量	血液学的悪性疾患の治療経験がある医師の指示下で治療を開始し、監督下に置くこと。 本剤の投与を受ける患者に、患者・介護者向け教育資料及び患者カードを提供すること。 再発又は難治性のB前駆細胞性ALLの治療では、少なくとも1サイクル目の最初の9日間、2サイクル目の最初の2日間は入院することが推奨される。 MRD陽性のPh陰性B前駆細胞性ALLの治療では、少なくとも1サイクル目の最初の3日間、2サイクル目以降の最初の2日間は入院することが推奨される。

XII. 参考資料

地固め療法期におけるB前駆細胞性ALLの治療では、1サイクル目の最初の3日間、2サイクル目の最初の2日間は入院することが推奨される。

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

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

用量

再発又は難治性のB前駆細胞性ALL

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

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

1日推奨用量は患者の体重による（表1を参照）。体重45 kg以上の患者は固定用量、体重45 kg未満の患者は体表面積（BSA）補正用量とする。

表1 再発又は難治性のB前駆細胞性ALLに対する本剤の推奨用量

患者体重	1 サイクル目			2 サイクル目以降のサイクル	
	1～7 日目	8～28 日目	29～42 日目	1～28 日目	29～42 日目
45 kg 以上 (固定用量)	持続静注に より1日 9 µg	持続静注に より1日 28 µg	14 日間の 休薬期間	持続静注に より1日 28 µg	14 日間の 休薬期間
45 kg 未満 (BSA 補正 用量)	持続静注に より1日 5 µg/m ² (1日 9 µg を 超えないこと)	持続静注に より1日 15 µg/m ² (1日 28 µg を 超えないこと)		持続静注に より1日 15 µg/m ² (1日 28 µg を 超えないこと)	

前投与及びその他の投薬に関する推奨事項

成人患者には、各サイクルの本剤投与開始1時間前にデキサメタゾン20 mgを静脈内投与する。

小児患者には、本剤投与開始（1サイクル1日目）6～12時間前にデキサメタゾン10 mg/m²（20 mgを超えないこと）を経口又は静脈内に前投与する。その後、本剤投与開始（1サイクルの1日目）前30分以内にデキサメタゾン5 mg/m²を経口又は静脈内投与する。

各サイクルの最初の48時間の発熱を軽減するため、解熱薬（パラセタモール等）の使用が推奨される。

中枢神経系ALLの再発を予防するために、本剤治療前及び治療中に髄腔内化学療法の実施が推奨される。

腫瘍量が多い患者に対する前治療

骨髄中の白血病芽球が50%以上、又は末梢血中の白血病芽球数が15,000/µLを超える患者には、デキサメタゾン（24 mg/日を超えないこと）を投与する。

XII. 参考資料

MRD陽性のB前駆細胞性ALL

MRDは最小検出感度が 10^{-4} の確立された測定方法で確認すること(第5.1項を参照)。
また、MRD検査は、その測定方法にかかわらず、十分に確立された指針に従い、測定技術に精通した認定された検査室において実施すること。

患者は導入療法として1サイクルの治療を受けたあと、地固め療法として最大3サイクルまで受けることができる。本剤による導入療法又は地固め療法の1サイクルは、28日間(4週間)の持続静注とこれに続く14日間(2週間)の休薬期間とする(合計42日間)。本剤で奏効が得られた患者の大部分は、1サイクル後に寛解を達成している(第5.1項を参照)。そのため、1サイクル後に血液学的及び/又は臨床的改善が認められない患者においては、潜在的なリスク・ベネフィット評価に基づいて治療継続を検討すること。推奨される1日用量については表2を参照のこと。

表2 MRD陽性のB前駆細胞性ALLの成人患者に対する本剤の推奨用量

患者体重	各サイクル	
	1～28日目	29～42日目
45 kg 以上 (固定用量)	1日 28 µg	14日間の休薬期間
45 kg 未満 (BSA 補正用量)	1日 15 µg/m ² (1日 28 µgを超えないこと)	14日間の休薬期間

前投与及びその他の投薬に関する推奨事項

各サイクルの本剤初回投与1時間前にプレドニゾン100 mg静脈内投与、又は同等の薬剤(デキサメタゾン16 mg等)を前投与する。

各サイクルの最初の48時間の発熱を軽減するため、解熱薬(パラセタモール等)の使用が推奨される。

中枢神経系ALLの再発を予防するため、本剤治療前及び治療中に髄腔内化学療法の実施が推奨される。

B前駆細胞性ALLに対する地固め療法

本剤は、輸液ポンプを用いて一定の流速で持続静注する。1サイクルは28日間(4週間)の持続静注とし、続けて14日間(2週間)の休薬期間を設ける。患者は最大4サイクルの本剤による地固め療法を受けることができる。

成人患者の体重別の1日推奨用量は表3を参照のこと。45 kg以上の患者には固定用量を投与し、45 kg未満の患者には患者の体表面積(BSA)を用いて投与量を算出する。

表3 B前駆細胞性ALLの成人患者の地固め療法に対する本剤の推奨用量

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

高リスクの初回再発B前駆細胞性ALL

小児患者には、導入療法後に1サイクルの本剤投与及び地固め化学療法を2ブロック実施する。28日間(4週間)の持続投与を1サイクルとする。小児患者の体重別推奨1日用量については表4を参照のこと。

XII. 参考資料

表4 高リスク初回再発B前駆細胞性ALLの小児患者に対する導入療法後の本剤推奨用量

地固め療法1サイクル	患者体重45 kg以上 (固定用量)	患者体重 45 kg 未満 (BSA補正用量)
1～28日目	1日 28 µg	1日 15 µg/m ² (1日 28 µgを超えないこと)

前投与及びその他の投与に関する推奨事項

成人患者には、各サイクルの本剤投与開始前1時間以内にデキサメタゾン20 mgを静脈内投与する。

小児患者には、1サイクル目の本剤初回投与前及び1サイクル目で4時間以上中断後に投与を再開する際は、デキサメタゾン5 mg/m²(20 mgを超えないこと)を前投与する。

中枢神経系ALLの再発を予防するために、本剤治療前及び治療中に髄腔内化学療法の実施が推奨される。

用法

本剤は静脈内投与する。

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

本剤の投与は、最長96時間かけて輸液ポンプを用いて一定流量で持続静注する。ポンプは、プログラムが可能、ロックが可能、非エラストマーで、かつアラーム付きにすること。

開始容量(270 mL)は、輸液チューブのプライミングに使用するほか、本剤規定量を確実に投与するために、患者に投与する容量(240 mL)を超える量とする。

調製したバッグの薬局ラベルの指示に従い、以下に示すいずれかの一定投与速度で本剤の溶液を投与する。

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

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

重大な注意点:特に輸液バッグ交換時に、点滴ラインをフラッシュしないこと。バッグ交換時や投与終了時にフラッシュした場合、それに伴い過量投与や合併症等が起こる可能性がある。マルチルーメン静脈カテーテルを用いる際には、本剤は専用ルーメンから投与する。

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

輸液バッグの交換

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

(注) 本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報

本邦における電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

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。

米国添付文書上の記載(2025年2月時点:2024年12月改訂版)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

Blinatumomab causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. In addition, based on expression of CD19 on B-cells and the finding of B-cell depletion in non-pregnant animals, blinatumomab can cause B-cell lymphocytopenia in infants exposed to blinatumomab in-utero. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of blinatumomab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from BLINCYTO, including B-cell

XII. 参考資料

lymphocytopenia, advise patients not to breastfeed during treatment with BLINCYTO and for 48 hours after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

BLINCYTO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

欧州連合(EU)添付文書上の記載(2025年2月時点:2025年2月改訂版)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception

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

Pregnancy

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

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

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

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

(2)小児等に関する記載

本邦における電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

XII. 参考資料

本邦における使用上の注意

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。

米国添付文書上の記載 (2025年2月時点: 2024年12月改訂版)

2.2 Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

- Premedicate with dexamethasone:
 - For pediatric patients, premedicate with 5 mg/m² of dexamethasone intravenously or orally, to a maximum dose of 20 mg, prior to the first dose of BLINCYTO in the first cycle, prior to a step dose (such as Cycle 1 Day 8), and when restarting an infusion after an interruption of 4 or more hours in the first cycle.

5.12 Benzyl Alcohol Toxicity in Neonates

Serious adverse reactions, including fatal reactions and the “gasping syndrome,” have been reported in very low birth weight (VLBW) neonates born weighing less than 1500 g, and early preterm neonates (infants born less than 34 weeks gestational age) who received intravenous drugs containing benzyl alcohol as a preservative. Early preterm VLBW neonates may be more likely to develop these reactions, because they may be less able to metabolize benzyl alcohol [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

Use the preservative-free preparations of BLINCYTO where possible in neonates. When prescribing BLINCYTO (with preservative) for neonatal patients, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including BLINCYTO (with preservative), other products containing benzyl alcohol or other excipients (e.g., ethanol, propylene glycol) which compete with benzyl alcohol for the same metabolic pathway.

Monitor neonatal patients receiving BLINCYTO (with preservative) for new or worsening metabolic acidosis. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur in neonates is not known. The BLINCYTO 72-Hour bag (with preservative) and 96-Hour bag (with preservative) contain 2.5 mg of benzyl alcohol per mL, and the 7-Day bag (with preservative) contains 7.4 mg of benzyl alcohol per mL. The administration of BLINCYTO as a 72-hour, 96-hour, and 7-day infusion is not recommended for patients weighing less than 5.4 kg [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of BLINCYTO in pediatric patients less than 1 month of age have not been established for any indication [see *Indications and Usage* (1)].

Minimal Residual Disease (MRD)-Positive B-cell Precursor ALL

The safety and efficacy of BLINCYTO for the treatment of CD19-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1% have been established in pediatric patients one month and older. Use of BLINCYTO is supported by evidence from two randomized, controlled trials (Study AALL1331, NCT02101853 and Study 20120215, NCT02393859) [see *Clinical Studies* (14.3)] in pediatric patients with first relapsed B-cell precursor ALL. Both studies included pediatric patients with MRD-positive B-cell precursor ALL. The studies included pediatric patients treated with BLINCYTO in the following age groups: 6 infants (1 month up to less than 2 years), 165 children (2 years up to less than 12 years), and 70 adolescents (12 years to less than 17 years). In general, the adverse reactions in BLINCYTO-treated pediatric patients were similar in type to those seen in adult patients with MRD-positive ALL [see *Adverse Reactions* (6.1)], and no differences in safety were observed between the different pediatric age subgroups.

Relapsed or Refractory B-cell Precursor ALL

The safety and efficacy of BLINCYTO have been established in pediatric patients one month and older with relapsed or refractory B-cell precursor ALL. Use of BLINCYTO is supported by a single-arm trial in

XII. 參考資料

pediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL. This study included pediatric patients in the following age groups: 10 infants (1 month up to less than 2 years), 40 children (2 years up to less than 12 years), and 20 adolescents (12 years to less than 18 years). No differences in efficacy were observed between the different age subgroups [see *Clinical Studies* (14.2)].

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

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

B-cell Precursor ALL in the Consolidation Phase

The safety and efficacy of BLINCYTO for the treatment of Philadelphia-chromosome negative B-cell precursor ALL in the consolidation phase have been established in pediatric patients one month and older. Use of BLINCYTO for this indication is supported by extrapolation from a randomized controlled study in adults (Study E1910, NCT02003222) and evidence from two randomized, controlled studies in pediatric patients (Study 20120215 and Study AALL1331) [see *Adverse Reactions* (6.1), *Use in Specific Populations* (8.4), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14.3)].

Benzyl Alcohol Toxicity in Neonates

Serious and fatal adverse reactions, including “gasping syndrome,” can occur in very low birth weight (VLBW) neonates born weighing less than 1500 g, and early preterm neonates (infants born less than 34 weeks gestational age) treated with benzyl alcohol-preserved drugs intravenously. The “gasping syndrome” is characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, and gasping respirations. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high concentrations of benzyl alcohol and its metabolite in the blood and urine (blood concentration of benzyl alcohol were 0.61 to 1.378 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur in neonates is not known [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

Use the preservative-free formulations of BLINCYTO where possible in neonates. When prescribing BLINCYTO (with preservative) in neonatal patients, consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources including BLINCYTO (with preservative). The BLINCYTO 72-Hour bag (with preservative) and 96-Hour bag (with preservative) contain 2.5 mg of benzyl alcohol per mL, and the 7-Day bag (with preservative) contains 7.4 mg of benzyl alcohol per mL. The administration of BLINCYTO as a 72-hour, 96-hour, and 7-day infusion is not recommended for patients weighing less than 5.4 kg [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

Benzyl alcohol administration may contribute to metabolic acidosis in pediatric patients, particularly those with immaturity of the metabolic pathway for alcohol, or those with underlying conditions or receiving concomitant medications that could predispose to acid base imbalance. Monitor these patients during use of BLINCYTO (with preservative) for new or worsening metabolic acidosis.

10 OVERDOSAGE

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

XII. 参考資料

In the dose evaluation phase of a study in pediatric and adolescent patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL, one patient experienced a fatal cardiac failure event in the setting of life-threatening cytokine release syndrome (CRS) at a 30 mcg/m²/day (higher than the maximum tolerated/recommended) dose [see *Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6)*].

Overdoses resulted in adverse reactions, which were consistent with the reactions observed at the recommended dosage and included fever, tremors, and headache. In the event of overdose, interrupt the infusion, monitor the patient for signs of adverse reactions, and provide supportive care [see *Warnings and Precautions (5.10)*]. Consider re-initiation of BLINCYTO at the recommended dosage when all adverse reactions have resolved and no earlier than 12 hours after interruption of the infusion [see *Dosage and Administration (2.1, 2.2 and 2.3)*].

欧州連合(EU)添付文書上の記載(2025年2月時点:2025年2月改訂版)

4.2 Posology and method of administration

In paediatric patients, dexamethasone 5 mg/m² (not to exceed 20 mg) should be administered prior to the first dose of BLINCYTO in the first cycle and when restarting an infusion after an interruption of 4 or more hours in the first cycle.

Special populations

Paediatric population

There is limited experience with BLINCYTO in children < 1 year of age. Currently available data in children are described in sections 4.8 and 5.1.

4.8 Undesirable effects

Paediatric population

The safety and effectiveness of BLINCYTO have been evaluated in paediatric patients with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-cell precursor ALL in two open label studies: a single-arm Phase I/II study (MT103-205) and a randomised, controlled Phase III study (20120215).

Study MT103-205 was a dose escalation/evaluation study in paediatric patients with relapsed or refractory B-cell precursor ALL in a phase I/II, single-arm dose escalation/evaluation study (MT103- 205), in which 70 patients, aged 7 months to 17 years, were treated with the recommended dosage regimen.

The most frequently reported serious adverse reactions were pyrexia (11.4%), febrile neutropenia (11.4%), cytokine release syndrome (5.7%), sepsis (4.3%), device-related infection (4.3%), overdose (4.3%), convulsion (2.9%), respiratory failure (2.9%), hypoxia (2.9%), pneumonia (2.9%), and multi-organ failure (2.9%).

The adverse reactions in BLINCYTO-treated paediatric patients were similar in type to those seen in adult patients. Adverse reactions that were observed more frequently ($\geq 10\%$ difference) in the paediatric population compared to the adult population were anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, pyrexia, infusion-related reactions, weight increase, and hypertension.

The type and frequency of adverse reactions were similar across different paediatric subgroups (gender, age and geographic region).

At a dose higher than the recommended dose in study MT103-205, a case of fatal cardiac failure occurred in the setting of life-threatening cytokine release syndrome (CRS) and tumour lysis syndrome (TLS), see section 4.4.

BLINCYTO has also been evaluated in paediatric patients with high-risk first relapsed B-cell precursor ALL in a randomised, controlled, open-label phase III study (20120215), in which 54 patients, aged 1 to 18 years, were treated with the recommended dosage regimen for high-risk first relapsed B-cell precursor ALL. The safety profile of BLINCYTO in study 20120215 is consistent with that of the studied paediatric relapsed or refractory B-cell precursor ALL population.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料: 適正使用ガイド

患者向け資料: ビーリンサイト®点滴静注用35μgによる治療を受ける患者さんへ

関連資料掲載先: https://blincyto.jp/member_only/aabp/nl_index.asp

・AskAm (アスクアン・AIチャットボット)

<https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians/medical-information/terms>

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

発売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1