

適正使用ガイド



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

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

BLINCYTO[®]

特に注意を要する副作用

- 神経学的事象
- サイトカイン放出症候群

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

適正使用に関するお願い

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

ビーリンサイトは、米国及び欧州を含む60カ国以上で承認されています(2021年5月時点)。本邦では、2018年9月に「再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病」を効能又は効果として承認を取得しました。

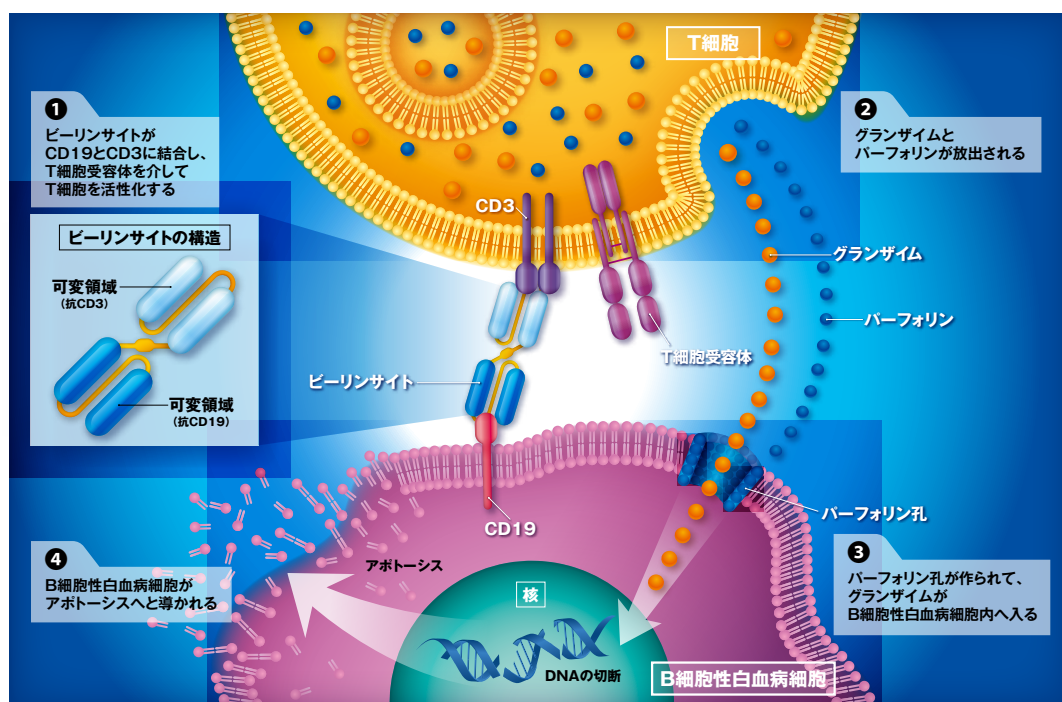
本冊子は、ビーリンサイトをより安全にご使用いただくために作成いたしました。ビーリンサイトの使用に際しましては、最新の電子化された添付文書及び本冊子を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

<ビーリンサイトの作用機序>

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

ビーリンサイトにより活性化されたT細胞がB細胞性白血病細胞を傷害する一連の過程は、細胞傷害性T細胞反応に類似しています。

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



1) Smet J et al, Clin Immunol. 2011; 138: 266-273.

2) Tedder TF, Nat Rev Rheumatol. 2009; 5: 572-577.

3) Wang K et al, Exp Hematol Oncol. 2012; 1: 36.

4) Raponi S et al, Leuk Lymphoma. 2011; 52: 1098-1107.

5) Ludwig WD et al, Leuk Lymphoma. 1994; 13: 71-76.

I. 投与対象患者の確認	4
II. 投与にあたって	5
1. 用法及び用量	5
2. 投与スケジュール	5
III. 調製方法と投与時の注意事項	7
1. 調製方法	7
2. 溶液の保存及び取扱い	10
3. 投与方法	10
IV. 投与前及び投与中の注意事項	11
V. 重要な副作用とその対策	13
1. 神経学的事象	13
2. サイトカイン放出症候群(CRS)	15
VI. 副作用による投与量の調節について	18
VII. Q&A	19
VIII. 臨床試験の概要	21
IX. 安全性情報	25
1. 国内第Ib/II相臨床試験における主な有害事象	25
2. 海外第III相比較対照臨床試験における主な有害事象	27

I. 投与対象患者の確認

効能又は効果

4.効能又は効果

再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病

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。

※：各臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴は、以下のとおりです。（「Ⅷ. 臨床試験の概要」P21～24参照）

■ 成人（18歳以上）の再発又は難治性のフィラデルフィア染色体(Ph)陰性B細胞性ALL患者を対象とした海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾：

- 初回寛解導入療法又は救済療法に難治性と判断された患者
- 初回寛解期間12ヵ月以内に再発し、未治療であった患者
- 2回以上再発し、未治療であった患者
- 同種造血幹細胞移植(HSCT)実施後に再発した患者

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

- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤(ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ)1剤以上による治療後に再発又は難治性と判断された患者
- 第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤(ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ)に忍容性がなく、かつ、イマチニブメシル酸塩に忍容性がない又は難治性と判断された患者

■ 小児（18歳未満）の再発又は難治性のB細胞性ALL患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験⁸⁾：

- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種HSCT実施後に骨髄再発した患者
- 他の治療に難治性と判断された患者
 - ・ 初回再発患者：4週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
 - ・ 初回寛解に達しなかった患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

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

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

7)承認時評価資料(海外第Ⅱ相試験(20120216試験))

8)承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(MT103-205試験))

1. 用法及び用量

6.用法及び用量

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。

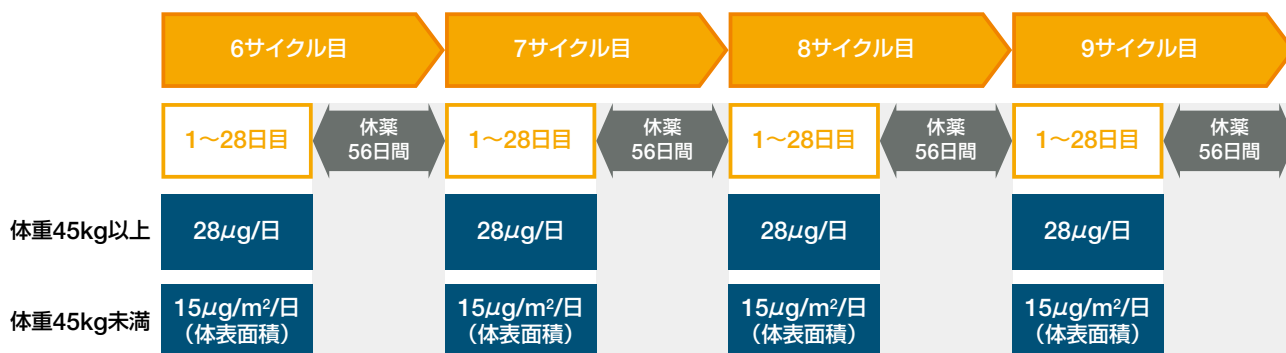
- ・ 体重が45kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9 μ g、それ以降は1日28 μ gとする。
- ・ 体重が45kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5 μ g/m²(体表面積)、それ以降は1日15 μ g/m²(体表面積)とする。ただし、体重が45kg以上の場合の投与量を超えないこと。

2. 投与スケジュール

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



■ 6～9サイクル目：維持療法として最大4サイクルまで



Ⅱ. 投与にあたって

注意

- 体重が45kg未満の患者では、体重が45kg以上の場合の投与量を超えないようにしてください。
 - ・ 体重が45kg未満で、1サイクル目の1～7日目の体表面積に基づく算出用量が1日9 μ gを超える患者では、用量を1日9 μ gとしてください。
 - ・ 体重が45kg未満で、1サイクル目の8日目以降の体表面積に基づく算出用量が1日28 μ gを超える患者では、用量を1日28 μ gとしてください。
- 神経学的事象、サイトカイン放出症候群、及び腫瘍崩壊症候群の発現を軽減するため、デキサメタゾンによる前治療の実施を検討し、また、サイトカイン放出症候群の発現を軽減するため、前投与を実施してください。(「Ⅳ. 投与前及び投与中の注意事項」P11参照)

1. 調製方法

＜調製にあたって用意するもの＞



ビーリンサイト点滴静注用35µg
バイアル



輸液安定化液10mL

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

※1：輸液ポンプがカセット式の場合は、カセットを含む。

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

● **注射用水**

・本剤の溶解1バイアルにつき、注射用水3mLが必要です。

● **生理食塩液**

・生理食塩液を全量として270mLとなるように調製する。

● **無菌フィルター※2(0.2µm)付き輸液セット**

【フィルター】

・無菌でピロジェンフリーかつ低タンパク質結合性※3のものを用いる。

※2：外付けフィルターの場合、ライン部分の材質にも注意してください。

※3：フィルターの透過性(親水性)膜の材質を確認してください。

	生理食塩液輸液バッグ※1	無菌フィルター※2付き輸液セット	
		輸液セット	フィルター※3
推奨材質	<ul style="list-style-type: none"> ●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 		<ul style="list-style-type: none"> ●PES製 ●PVDF製 ●PSF製
非推奨材質	<ul style="list-style-type: none"> ●PVC製(可塑剤：DEHP使用) 		<ul style="list-style-type: none"> ●ナイロン製 ●PTFE製

EVA：酢酸ビニル

PVC：ポリ塩化ビニル

TOTM：トリメリット酸トリス-2-エチルヘキシル

PE：ポリエステル

PES：ポリエーテルスルホン

PVDF：ポリフッ化ビニリデン

PSF：ポリスルホン

DEHP：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル

PTFE：ポリテトラフルオロエチレン

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

非推奨理由：生理食塩液輸液バッグ及び輸液セット：本剤がフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)と接触することにより粒子を形成する可能性があるため。

フィルター：タンパク質との結合性が高く、本剤の吸着が懸念されるため。

Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項

<ビーリンサイト溶解液の必要量確認表>

表1 体重45kg以上の患者

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

表2 体重45kg未満の患者

投与時間 (注入速度) 体表面積 (m ²)	1日5 μ g/m ²				1日15 μ g/m ²			
	24時間 (10mL/時間)	48時間 (5mL/時間)	72時間 (3.3mL/時間)	96時間 (2.5mL/時間)	24時間 (10mL/時間)	48時間 (5mL/時間)	72時間 (3.3mL/時間)	96時間 (2.5mL/時間)
>1.8	0.83mL	1.7mL	2.5mL	3.3mL	2.6mL	5.2mL	8.0mL	10.7mL
1.7-1.79	0.79mL	1.6mL	2.4mL	3.1mL	2.4mL	4.7mL	7.1mL	9.4mL
1.6-1.69	0.74mL	1.5mL	2.2mL	3.0mL	2.2mL	4.4mL	6.7mL	8.9mL
1.5-1.59	0.7mL	1.4mL	2.1mL	2.8mL	2.1mL	4.2mL	6.3mL	8.4mL
1.4-1.49	0.66mL	1.3mL	2.0mL	2.6mL	2.0mL	3.9mL	5.9mL	7.9mL
1.3-1.39	0.61mL	1.2mL	1.8mL	2.4mL	1.8mL	3.7mL	5.5mL	7.3mL
1.2-1.29	0.56mL	1.1mL	1.7mL	2.3mL	1.7mL	3.4mL	5.1mL	6.8mL
1.1-1.19	0.52mL	1.0mL	1.6mL	2.1mL	1.6mL	3.1mL	4.7mL	6.2mL
1-1.09	0.47mL	0.94mL	1.4mL	1.9mL	1.4mL	2.8mL	4.2mL	5.7mL
0.9-0.99	0.43mL	0.85mL	1.3mL	1.7mL	1.3mL	2.6mL	3.8mL	5.1mL
0.8-0.89	0.38mL	0.76mL	1.1mL	1.5mL	1.1mL	2.3mL	3.4mL	4.6mL
0.7-0.79	0.33mL	0.67mL	1.0mL	1.3mL	1.0mL	2.0mL	3.0mL	4.0mL
0.6-0.69	0.29mL	0.57mL	0.86mL	1.2mL	0.86mL	1.7mL	2.6mL	3.4mL
0.5-0.59	0.24mL	0.48mL	0.72mL	0.97mL	0.72mL	1.4mL	2.2mL	2.9mL
0.4-0.49	0.2mL	0.39mL	0.59mL	0.78mL	0.59mL	1.2mL	1.8mL	2.3mL

注)ビーリンサイト溶解液はバイアル1本につき2.8mL採取可能として計算。

ビーリンサイト必要バイアル数
□ 1本
■ 2本
■ 3本
■ 4本

<ビーリンサイト溶解液の必要量計算式>

- 体重45kg以上：

$$V1(mL) = D1(\mu g/d) \times L(day) / 240(mL) \times 275.5^*(mL) / 12.5(\mu g/mL)$$

- 体重45kg未満：

$$V1(mL) = D2(\mu g/m^2/d) \times \text{体表面積}(m^2) \times L(day) / 240(mL) \times 275.5^*(mL) / 12.5(\mu g/mL)$$

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

<調製のステップ>

ステップ①

生理食塩液の調製

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

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

ステップ②

輸液安定化液の添加

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

※5：輸液安定化液は、本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものです。

※6：溶液が泡立たないように注入後ゆっくりと撹拌してください。



重要 輸液安定化液は、生理食塩液輸液バッグに加えてください。

ステップ③

ビーリンサイト点滴静注用35μgの溶解

ビーリンサイト・バイアル1本につき**注射用水3mL**で溶解してください^{※7}。

(溶解後の容量：3.1mL、最終濃度：12.5μg/mL)

(使用バイアル数はP8の表1、表2を参考にしてください)

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



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

ステップ④

調製したビーリンサイト溶解液の観察

濁り・沈殿物・変色がないか観察してください^{※8,9}。

※8：ビーリンサイト溶解液は無色～淡黄色の液体です。

※9：濁り、沈殿物、変色がある場合は使用しないでください。



ステップ⑤

調製したビーリンサイト溶解液を輸液バッグに添加

ステップ④で観察したビーリンサイト溶解液をステップ②で調製した輸液バッグに無菌的に注入してください^{※10,11}。

(注入する溶解液量はP8の表1、表2を参考にしてください)

※10：注入後、溶液が泡立たないようにゆっくりと撹拌してください。

※11：本剤の調製にあたり、予定している投与量を超えた量のビーリンサイト溶解液を輸液バッグに添加する必要があります。



ステップ⑥

輸液セットの接続

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

※12：輸液チューブの内腔を溶液で満たすこと。



Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項

2. 溶液の保存及び取扱い

● すぐに使用しない場合

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

3. 投与方法

輸液バッグの交換は医療従事者が行ってください。

無菌フィルター(0.2 μ m)付き輸液セットを接続した輸液ポンプ(流速を適切に管理可能なもの)を用いて、P8の表1、表2に示す注入速度に従って持続点滴静注してください。

<投与時の注意点>

- 輸液バッグ交換時や投与終了時に投与ラインや静脈カテーテルをフラッシュしないでください。過量投与などの原因となります。
- 調製した溶液のみで輸液チューブをプライミングしてください*13。
生理食塩液ではプライミングしないでください。

*13: プライミングの具体的な方法は、<調製のステップ>⑥(P9)参照

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

<輸液ポンプの種類>

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

<投与時間と注入速度>

- 持続点滴静注の投与時間として24、48、72、96時間のいずれかを選択できます。投与時間によって輸液バッグ内の本剤の濃度が異なるため、注入速度はP8の表1、表2に従って投与してください。
- ビーリンサイト輸液バッグは、投与スケジュールに準じて交換してください。
ビーリンサイト輸液バッグには投与量よりも多く薬剤が添加されており、輸液を全量投与すると過量投与となることから、輸液チューブやビーリンサイト輸液バッグに溶液が残っていても、設定した投与時間が経過したタイミングで交換を実施してください。

<海外で報告された主な投薬過誤>

- プリナツモマブ濃度の計算ミスによる調製過誤
- 患者によるポンプの操作、注入速度の設定ミス及び誤って輸液ラインにポンプを接続したことによる注入速度の上昇
- 注射用水以外の溶液での本剤の溶解
- 調製溶液以外の溶液での輸液ラインのプライミング
- 無菌的調製の不遵守

本剤投与前及び投与中は下記に注意し、患者の観察を十分に行ってください。

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

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

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

〔参考〕海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾及び国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験⁹⁾におけるデキサメタゾン*の投与方法

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

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

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

9)承認時評価資料(国内第Ⅰb/Ⅱ相試験(20130265試験))

● **機器の管理、及び副作用の対応を適切に実施してください。**

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

IV. 投与前及び投与中の注意事項

参考 検査スケジュール

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

表3 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾で実施された検査スケジュール

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

a: バイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍、呼吸など)及び体温は、サイクル1の1日目、2日目は12時間ごとに測定した。その後のサイクルでは、1日目と2日目に1日1回測定した。バイタルサインは、サイクル1の8日前(増量した場合のみ)にも測定した。

b: 中枢神経系における再発予防のための髄腔内化学療法は、サイクル1の開始前10日以内、及び各サイクル後に実施した。

c: 血液凝固検査は、国際標準比と部分トロンボプラスチン時間を含む。

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

1. 神経学的事象

- 本剤投与により、脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症などの神経学的事象があらわれることがあります。
- 神経学的事象として痙攣発作、意識障害等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意してください。
- ALLの活動性中枢神経系病変を有する患者、及びてんかん、痙攣発作などの中枢神経系疾患を有する患者又はその既往歴のある患者は、神経学的事象の症状が悪化する又はあらわれるおそれがあるため、症状の発現に注意してください。再発又は難治性ALL患者において、成人では2～15%¹⁰⁻¹⁵⁾、小児では約19%¹⁶⁾に中枢神経系病変が認められたとの報告があります。

なお、臨床試験⁶⁻⁹⁾では、てんかん、痙攣、麻痺、失語、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質性脳症候群、精神障害、脳血管虚血/出血、協調運動又は運動障害等の中枢神経系疾患の臨床的意義のある既往歴又は現病歴のある患者は、除外されていました。

1) 神経学的事象^{*1}の発現状況

試験名・対象患者		全グレードの有害事象の発現率	グレード3以上の有害事象の発現率	投与中止に至った有害事象の発現率	初回発現までの期間中央値(範囲)	
国内第 I b/II 相臨床試験 ⁹⁾	成人(n=26)	12(46.2%)	0	0	10.0(1~124)日	
	小児(n=9)	7(77.8%)	0	0	15.0(1~86)日	
海外第 III 相比較対照臨床試験 ⁶⁾	本剤投与群	成人(n=267)	157(58.8%)	25(9.4%)	8(3.0%)	8.0(1~190)日
	標準化学療法群	成人(n=109)	54(49.5%)	9(8.3%)	1(0.9%)	—
海外第 I / II 相臨床試験 ⁸⁾	小児(n=70) ^a	40(57.1%)	6(8.6%)	0	7.0(1~58)日	
海外第 II 相臨床試験 ⁷⁾	成人(n=45)	28(62.2%)	6(13.3%)	0	10.0(1~62)日	

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

国内第 I b/II 相臨床試験⁹⁾、海外第 III 相比較対照臨床試験⁶⁾、海外第 II 相臨床試験⁷⁾、海外第 I / II 相臨床試験⁸⁾で発現した、主な神経学的事象は下記のとおりでした(n=440)。

有害事象名	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
頭痛	139(31.6%)	6(1.4%)
不眠症	42(9.5%)	1(0.2%)
振戦	40(9.1%)	1(0.2%)

また、脳神経障害、脳症、痙攣発作、錯乱状態、失語症の発現状況は下記のとおりでした(n=440)。

有害事象名	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
脳神経障害	5(1.1%)	0(0.0%)
脳症	7(1.6%)	4(0.9%)
痙攣発作	9(2.0%)	3(0.7%)
錯乱状態	17(3.9%)	4(0.9%)
失語症	9(2.0%)	2(0.5%)

^{*1}: SOC「精神障害」並びにHLGT「運動障害(パーキンソンニズムを含む)」、HLGT「神経学的障害NEC」、HLGT「睡眠障害(亜型を含む)」、HLGT「精神的機能障害」、HLGT「脱髄疾患」、HLGT「頭蓋内圧亢進および水頭症」、HLGT「頭痛」、HLGT「脳器質性疾患」、HLGT「脳症」、HLGT「脳神経障害(新生物を除く)」及びHLGT「発作(亜型を含む)」に含まれるPTを神経学的事象とした。

なお、これらのSOC、HLGTを用いた検索時には、プライマリーSOCに配置されているPTを神経学的事象とした。

V. 重要な副作用とその対策

2) 消失までの期間

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

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

3) 対処法

神経学的事象が発現した場合は、投与を中止、中断又は減量などの適切な処置を行ってください。なお、痙攣発作が2回以上起こった場合、グレードにかかわらず投与を永続的に中止してください。(「Ⅵ. 副作用による投与量の調節について」JP18参照)

国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験⁹⁾においては、神経学的事象の治療として、デキサメタゾン*が投与されました(成人:最大3日間、24mg/日投与後、4日間かけて減量。小児:最大3日間、0.2~0.4mg/kg/日(最大1日24mg)を1日あたり3回に分けて投与し、4日間かけて減量)。とりわけ、神経学的事象が痙攣であった場合には、適切な抗痙攣薬(例:フェニトイン又はレベチラセタム)が投与されました。

この臨床試験の規定を参考に、適切に対応してください。

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

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

2. サイトカイン放出症候群(CRS)※

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

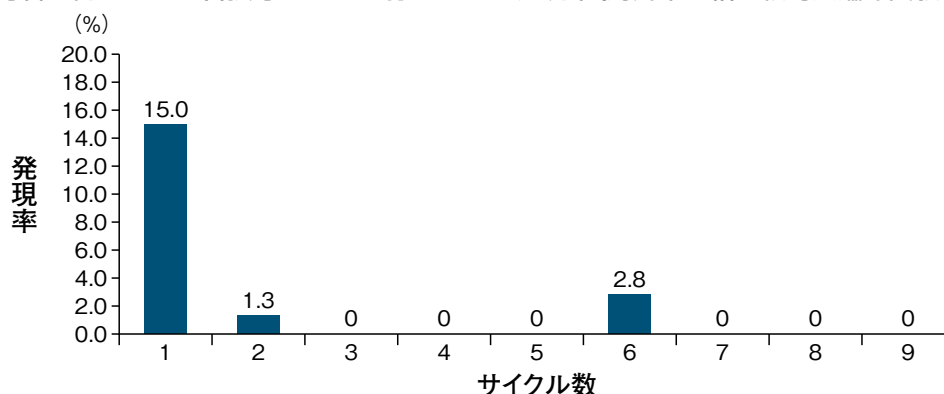
- CRSの症状は、多くの患者において軽度から中等度ですが、場合によっては重篤な、生命を脅かす強力なサイトカイン放出(サイトカインストーム)を引き起こすことがあります。
- 本剤投与により、CRSの随伴徴候として、発熱、無力症、頭痛、低血圧、悪心、肝酵素上昇、播種性血管内凝固等があらわれることがあります。また、infusion reaction及びアナフィラキシーショックがあらわれることがあります。
- サイトカイン放出症候群の発現を軽減するためデキサメタゾンの前投与を実施してください。(「IV. 投与前及び投与中の注意事項」P11参照)

1) CRSの発現状況

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

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

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



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

また、国内第 I b/II 相臨床試験⁹⁾、海外第III相比較対照臨床試験⁶⁾、海外第II相臨床試験⁷⁾、海外第 I /II 相臨床試験⁸⁾で発現したCRSは、下記のとおりでした(n=440)。

有害事象名	全グレードの発現率	グレード3以上の発現率
CRS	74(16.8%)	18(4.1%)
毛細血管漏出症候群	6(1.4%)	2(0.5%)
貪食細胞性組織球症	6(1.4%)	5(1.1%)
サイトカインストーム	2(0.5%)	0(0.0%)

V. 重要な副作用とその対策

2) 消失までの期間

国内第 I b/II 相臨床試験⁹⁾において、成人では CRS 事象を発現した患者 12 例全例で CRS 事象が消失し、消失までの期間中央値(範囲)は 4.0(1~132) 日でした。小児では、5 例全例で CRS 事象が消失し、消失までの期間中央値(範囲)は 2.0(1~20) 日でした。

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

3) CRS の随伴徴候の発現状況^{*1}

随伴徴候の一部は infusion reaction と鑑別が困難である。

	海外第 III 相 比較対照臨床試験 ⁶⁾		海外第 I / II 相臨床試験 ⁸⁾		国内第 I b/II 相臨床試験 ⁹⁾			
	本剤投与群 (n=267)		5~15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ (n=70)		18 歳以上 (n=26)		18 歳未満 (n=9)	
	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	全グレード	グレード 3 以上
CRS の随伴徴候	42(15.7%)	25(9.4%)	10(14.3%)	8(11.4%)	11(42.3%)	7(26.9%)	5(55.6%)	4(44.4%)
発熱	15(5.6%)	1(0.4%)	7(10.0%)	0	1(3.8%)	0	3(33.3%)	2(22.2%)
ALT 増加	9(3.4%)	6(2.2%)	3(4.3%)	3(4.3%)	1(3.8%)	0	2(22.2%)	1(11.1%)
発熱性好中球 減少症	8(3.0%)	8(3.0%)	0	0	3(11.5%)	3(11.5%)	1(11.1%)	1(11.1%)
頭痛	8(3.0%)	0	0	0	1(3.8%)	0	1(11.1%)	0
低リン酸血症	4(1.5%)	3(1.1%)	4(5.7%)	1(1.4%)	0	0	0	0
貧血	4(1.5%)	4(1.5%)	3(4.3%)	2(2.9%)	1(3.8%)	1(3.8%)	2(22.2%)	2(22.2%)
低血圧	4(1.5%)	0	3(4.3%)	1(1.4%)	1(3.8%)	0	1(11.1%)	0
低カリウム血症	3(1.1%)	1(0.4%)	2(2.9%)	1(1.4%)	3(11.5%)	1(3.8%)	1(11.1%)	0
血中ビリルビン増加	3(1.1%)	1(0.4%)	1(1.4%)	1(1.4%)	0	0	3(33.3%)	1(11.1%)
体重増加	1(0.4%)	0	4(5.7%)	2(2.9%)	1(3.8%)	0	0	0
高血圧	0	0	5(7.1%)	3(4.3%)	0	0	1(11.1%)	0
嘔吐	0	0	3(4.3%)	0	1(3.8%)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	3(4.3%)	2(2.9%)	0	0	2(22.2%)	1(11.1%)
頻呼吸	0	0	3(4.3%)	0	0	0	0	0
播種性血管内 凝固	0	0	1(1.4%)	0	5(19.2%)	0	0	0

MedDRA/J ver.20.0(国内第 I b/II 相臨床試験⁹⁾、海外第 III 相比較対照臨床試験⁶⁾、MedDRA/J ver.19.0(海外第 I/II 相臨床試験⁸⁾)
随伴徴候の定義：CRS に関連する事象の発現日を含む前後 7 日間に発現した有害事象 (MedDRA/J PT) を CRS の随伴徴候とした。
※1：本剤投与時に 3 例以上に認められ、かつ発現率が 3% 以上であった CRS の随伴徴候

4) 対処法

CRS が発現した場合は、中止、中断又は減量などの適切な処置を行ってください。(「VI. 副作用による投与量の調節について」JP18 参照)

臨床試験における処置内容を参考に適切に処置してください(「5) 重篤な CRS 発現一覧」JP17 参照)。

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

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は可能な限り使用せず、第一選択薬としてアセトアミノフェン及び/又はデキサメタゾンを推奨する。感染による発熱の場合は、抗生物質の使用を検討し、デキサメタゾンの使用は避ける。

5)重篤なCRS発現一覧

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

MedDRA/J ver.20.0(国内第Ⅰb/Ⅱ相臨床試験⁹⁾、海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾、MedDRA/J ver.19.0(海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験⁸⁾)

※2：国内適応外

※3：国内未承認

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

7)承認時評価資料(海外第Ⅱ相試験(20120216試験))

8)承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(MT103-205試験))

9)承認時評価資料(国内第Ⅰb/Ⅱ相試験(20130265試験))

VI. 副作用による投与量の調節について

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

- 投与中断期間が7日以内の場合：投与中断期間を含め28日間を同一サイクルとして投与してください。
- 投与中断期間が7日を超えた場合：新たなサイクルとして投与してください。
- 投与中断期間が14日を超えた場合：投与を中止してください。

なお、本剤の投与中断後、投与を再開する場合もデキサメタゾンによる前投与を行ってください。
 (「IV. 投与前及び投与中の注意事項」P11参照)

表4 副作用による用量調節基準

副作用	グレード ^{注)}	体重45kg以上の患者	体重45kg未満の患者
サイトカイン放出症候群(CRS)	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1日9 μ g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 μ g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 μ g/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 μ g/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 μ gで投与し、増量しないこと。1日9 μ g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 μ g/m ² (体表面積)で投与し、増量しないこと。1日5 μ g/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 μ g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 μ g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 μ g/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 μ g/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。

参考 有害事象共通用語規準 v5.0日本語JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)より引用、改変

[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1(日本語表記：MedDRA/J v25.1)対応 - 2022年9月1日](JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>)

● サイトカイン放出症候群^{*1}

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

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

● 痙攣発作^{*2}

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

^{*2}: 大脳または脳幹由来の、突然の不随意的骨格筋の攣縮

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

A 使用せず廃棄してください。本剤の溶解には注射用水(3mL)を使用してください。輸液安定化液は輸液バッグに加えて、本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐためのものです。
(「Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項」P7～10参照)

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

A 本剤は実際に必要な投与量よりも多く調製できるようにしています。輸液バッグの中を全量投与する必要はなく、規定の投与速度で持続的に投与してください。
(「Ⅲ. 調製方法と投与時の注意事項」P7～10参照)

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

A ・妊娠中、又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないでください。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
・授乳中の女性に投与する場合には、授乳を中止するよう指導してください。
・妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。なお、避妊期間の目安は、投与終了後少なくとも48時間※1です。
※1：ビーリンサイトの半減期より5倍以上経過した時間。

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

A 成人患者(海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾の本剤投与群)と小児患者(海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験⁸⁾の5～15μg/m²/日投与患者※2)で発現率に差異が認められた有害事象は次のとおりでした。
※2：推奨用量である5～15μg/m²/日(1サイクル目の1～7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日)を投与された患者。

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

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

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

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

8)承認時評価資料(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(MT103-205試験))

VII. Q&A

Q5 HSCT実施歴の有無で有効性や安全性に差がありますか？

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

<HSCT実施歴の有無別の全生存期間(海外第Ⅲ相比較対照臨床試験)⁶⁾>

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

*: Cox比例ハザードモデルにより算出

<HSCT実施歴の有無別の安全性(海外第Ⅲ相比較対照臨床試験)⁶⁾>

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

海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾において、HSCT実施歴を有する患者のうち、急性又は慢性GVHDに対する免疫抑制剤による全身治療を必要とする患者は組入れ対象から除外されました。

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

1) 国内第 I b/ II 相臨床試験⁹⁾ (成人及び小児)

試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第 I b/ II 相試験
対象	<p>成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性ALL患者35例 [第 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]</p> <p>〔診断及び適格性の主な基準〕</p> <p>■成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上のPh陰性B細胞性ALL患者のうち、下記のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> － 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 ● 米国東海岸がん臨床試験グループ(ECOG) PSが2以下の患者 <p>■小児</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳未満の再発又は難治性のB細胞性ALLの患者のうち、下記のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> － 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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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)の患者 <p>〔主な除外基準〕</p> <p>本治療開始前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、パーキット白血病の診断又は孤立性髄外病変を有する患者</p>
方法	<p>ビーリンサイトは、28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、最大5サイクルまで投与した。</p> <p>第 I b相パートでは、成人には9～28μg/日(1サイクル目の1～7日目は9μg/日、それ以降は28μg/日)、小児には5～15μg/m²/日(1サイクル目の1～7日目は5μg/m²/日、それ以降は15μg/m²/日)を投与し、用量制限毒性に基づき最大耐量を決定した。</p> <p>第 II 相パートでは、成人を対象に、第 I 相パートで決定した推奨用量を投与した。</p>
評価項目	<p>【第 I b相パート】</p> <p>主要評価項目：用量制限毒性の発現率</p> <p>副次評価項目：最初の2サイクル以内の完全寛解(CR)^{*1}/造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解(CRh[*])^{*2}率(成人)、最初の2サイクル以内の骨髄M1寛解^{*3}率(小児)、血液学的再発までの期間など</p> <p>【第 II 相パート】(成人のみ)</p> <p>主要評価項目：最初の2サイクル以内のCR/CRh[*]率</p> <p>副次評価項目：最初の2サイクル以内の最良総合効果、血液学的再発までの期間、無再発生存期間など</p> <p>※1：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数100,000/μL超かつ好中球絶対数1,000/μL超</p> <p>※2：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数50,000/μL超かつ好中球絶対数500/μL超</p> <p>※3：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復(末梢血の血小板数及び好中球絶対数)は問わない</p>
結果	<p>第 I b相パートにおいて、用量制限毒性を発現した患者は認められなかった。第 I b相パートにおいて、最初の2サイクル以内にCR/CRh[*]が得られた成人患者は5例中4例であった。また、最初の2サイクル以内に骨髄M1寛解が得られた小児患者は9例中5例であった。</p> <p>第 II 相パート(成人)において、最初の2サイクル以内のCR/CRh[*]率は38.1%(21例中8例)であった。</p>

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

VIII. 臨床試験の概要

2) 海外第 I / II 相臨床試験⁸⁾ (小児)

試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第 I / II 相試験
対象	<p>小児の再発又は難治性のB細胞性ALL患者93例 [第 I 相パート：49例、第 II 相パート：44例]</p> <p>[診断及び適格性の主な基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳未満の再発又は難治性のB細胞性ALL患者で、下記のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> －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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>[主な除外基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 活動性急性又は広範性慢性のGVHD患者 ● 中枢神経系浸潤が判明している又は疑われる患者 ● 重要な中枢神経系の症状の既往歴又は現病歴のある患者 ● ビーリンサイト投与前3ヵ月以内にHSCTを受けた患者 ● 直前にがん化学療法、放射線療法又は免疫療法を受けた患者
方法	<p>ビーリンサイトは、28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、最大5サイクルまで投与した。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
評価項目	<p>【第 I 相パート】</p> <p>主要評価項目：最大耐量 副次評価項目：最初の2サイクル以内のCR^{*4}率、血液学的再発までの期間など</p> <p>【第 II 相パート】</p> <p>主要評価項目：最初の2サイクル以内のCR率 副次評価項目：同種HSCT実施率、血液学的再発までの期間など</p> <p>※4：骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血球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</p>
結果	<p>第 I 相パートにおいて、最大耐量は15$\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$と決定した。</p> <p>第 II 相パートにおいて、最初の2サイクル以内のCR率は31.8%(44例中14例)であった。</p>

8) 承認時評価資料(海外第 I / II 相試験(MT103-205試験))

3)海外第Ⅱ相臨床試験⁷⁾(成人)

試験デザイン	非盲検、多施設共同、単群、第Ⅱ相試験
対象	<p>成人の再発又は難治性のPh陽性B細胞性ALL患者45例</p> <p>〔診断及び適格性の主な基準〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上の成人のPh陽性B細胞性ALL患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> －第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤(ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ)1剤以上による治療後に再発又は難治性と判断された患者 －第2世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤(ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ)に忍容性がなく、かつ、イマチニブに忍容性がない又は難治性と判断された患者 ● 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ● ECOG PSが2以下の患者 <p>〔主な除外基準〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ビーリンサイト投与前5年以内にALL以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者 ● 重要な中枢神経系の症状の既往歴又は現病歴がある患者 ● 孤立性の髄外ALLを有する患者 ● 自己免疫疾患の現病歴のある患者又は自己免疫疾患の既往歴があり、中枢神経系浸潤が疑われる患者 ● ビーリンサイト投与前12週間以内に同種HSCTを受けた患者 ● 活動性急性又は広範性慢性のGVHD患者 ● 中枢神経系浸潤が判明している又は疑われる患者 ● 直前にがん化学療法、放射線療法又は免疫療法を受けた患者 ● 同種HSCTに適格である患者
方法	<p>ビーリンサイトは、28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、最大5サイクルまで投与した。</p> <p>1サイクル目の1～7日目は9μg/日、それ以降は28μg/日を投与した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：最初の2サイクル以内のCR^{※5}/CRh^{※6}率</p> <p>副次評価項目：最初の2サイクル以内のMRD奏効率、全生存期間、同種HSCT実施率など</p> <p>※5：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血球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</p> <p>※6：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血球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</p>
結果	最初の2サイクル以内のCR/CRh ^{※6} 率は、35.6% (45例中16例)であった。

7)承認時評価資料(海外第Ⅱ相試験(20120216試験))

VIII. 臨床試験の概要

4) 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾(成人)

試験デザイン	非盲検、多施設共同、ランダム化、第Ⅲ相試験
対象	<p>成人の再発又は難治性のPh陰性B細胞性ALL患者405例 [ビーリンサイト群：271例、標準化学療法群：134例]</p> <p>〔診断及び適格性の主な基準〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上のPh陰性B細胞性ALL患者のうち、下記のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> －初回寛解導入療法又は救援療法で難治性と判断された患者 －初回寛解期間12ヵ月以内に再発し、未治療であった患者 －2回以上再発し、未治療であった患者 －同種HSCT実施後に再発した患者 ● 骨髄中の芽球率が5%超の患者 ● ECOG PSが2以下の患者 <p>〔主な除外基準〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要な中枢神経系の症状の現病歴がある患者 ● 中枢神経系浸潤が判明している又は疑われる患者
方法	<p>患者をビーリンサイト群又は標準化学療法群に2対1にランダムに割り付けた。各群ともに、寛解導入療法として2サイクル、地固め療法として最大3サイクルまで投与した。また、維持療法として最大12ヵ月まで投与可能とした。</p> <p>ビーリンサイト群における寛解導入療法期及び地固め療法期は、28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、維持療法期は、28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。1サイクル目の1～7日目は9μg/日、それ以降は28μg/日を投与した。標準化学療法群においては、あらかじめ規定した4種類のレジメン^{*7}のうちのいずれかを治験担当医師が選択し投与した。</p> <p>^{*7}：①FLAG[フルダラビン、シタラビン(Ara-C)及び顆粒球コロニー刺激因子製剤の併用投与]を含む化学療法、②大量Ara-C療法を含む化学療法、③大量メトトレキサート療法を含む化学療法、④クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法</p>
評価項目	<p>主要評価項目(検証項目)：全生存期間 副次評価項目：投与開始後12週以内のCR^{*8}率、投与開始後12週以内のCR/CRh^{*9}/造血機能の回復が不十分な完全寛解(CRi)^{*10}率、無イベント生存期間など</p> <p>^{*8}：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</p> <p>^{*9}：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</p> <p>^{*10}：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で、造血の回復について、末梢血の血小板数100,000/μL超又は好中球絶対数1,000/μL超</p>
結果	<p>全生存期間の中央値は、ビーリンサイト群で7.7ヵ月(95%信頼区間：5.6-9.6ヵ月)、標準化学療法群で4.0ヵ月(95%信頼区間：2.9-5.3ヵ月)であり、標準化学療法群に対するビーリンサイト群の優越性が検証された(P=0.012、層別log-rank検定)。</p>

6) 承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

1. 国内第 I b/II 相臨床試験⁹⁾における主な有害事象

9)承認時評価資料(国内第 I b/II 相試験(20130265試験))

1)成人患者(第 I b相及び第 II 相パート)(全グレードで3例以上発現)

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

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

MedDRA/J ver. 20.0

IX. 安全性情報

2) 小児患者(第 I b相パート)(全グレードで3例以上発現)

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

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

MedDRA/J ver. 20.0

2. 海外第Ⅲ相比較対照臨床試験⁶⁾における主な有害事象

6)承認時評価資料(海外第Ⅲ相試験(00103311試験))

■ ビーリンサイト群(全グレードで10%以上発現)

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

MedDRA/J ver. 20.0

監修

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

堀部 敬三 先生

金沢大学医薬保健研究域医学系 血液内科学 教授

宮本 敏浩 先生

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

('23年2月作成) INF-NK

BLC92001Z05
BLN205001IF5