

blinatumomab（genetical recombination）（JAN）
ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
抗悪性腫瘍剤/二重特異性抗体製剤

429

【基本電子添文】

ピーリンサイト点滴静注用2025年4月改訂

【製品】

規制等：[生物][劇][処方]《ピーリンサイト点滴静注用35μg 2018.09.21承認》

ピーリンサイト Blincyto 点滴静注用35μg（アムジェン・アステラス）

【組成】（注射用）：1バイアル中38.5μg※1。（溶解後※2）
pH：7.0（溶解後※2）浸透圧：145～295mOsm
本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。※1：調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、注射用水3mLで溶解時に12.5μg/mLとなる。※2：1バイアルを注射用水3mLに溶解時

【効能・効果】再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病
【効能関連注意】臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、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

【用法・用量】ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として次の投与量を28日間持続点滴静注後、14日間休薬。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、次の投与量を28日間持続点滴静注後、56日間休薬。これを1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。患者の状態により適宜減量 ①体重が45kg以上の場合：1サイクル目の1～7日目は1日9μg、それ以降は1日28μg ②体重が45kg未満の場合：1サイクル目の1～7日目は1日5μg/m²（体表面積）、それ以降は1日15μg/m²（体表面積）。ただし、体重が45kg以上の場合の投与量を超えない

【用法関連注意】①本剤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、投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与する ②副作用が発現した場合は、次表を参考に投与中止、中断又は用量調節を行う。副作用により中断した後、再開する場合は、中断期間が7日以内のときは中断期間を含め28日間を同一サイクルとして投与し、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。中断期間が14日を超えた場合は、中止する

副作用	グレード※	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	回復するまで中断。再開する場合は、1日9μgから開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる	回復するまで中断。再開する場合は、1日5μg/m ² （体表面積）から開始し、CRSの所見が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m ² （体表面積）に増量できる
	4	中止	中止

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中止	痙攣発作が2回以上発現した場合には中止
	成人の場合：3 小児の場合：2又は3	グレード1以下が3日間継続するまで中断。再開する場合は、1日9μgで投与し、増量しない。1日9μgで投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には中止	グレード1以下が3日間継続するまで中断。再開する場合は、1日5μg/m ² （体表面積）で投与し、増量しない。1日5μg/m ² （体表面積）で投与中にグレード3以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに8日間以上要した場合には中止
その他の副作用	4	中止	中止
	3	グレード1以下になるまで中断。再開する場合は、1日9μgから開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日28μgに増量できる	グレード1以下になるまで中断。再開する場合は、1日5μg/m ² （体表面積）から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8日目以降に1日15μg/m ² （体表面積）に増量できる
	4	中止	中止

※：グレードはNCI-CTCAEに準じる
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

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①神経学的事象として痙攣発作が現れることがある。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（特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ②神経学的事象として痙攣発作、意識障害等が現れることがあるので、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 ③サイトカイン放出症候群が現れることがあるので、投与開始前及び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（重大な副作用④参照） ④腫瘍崩壊症候群が現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（重大な副作用④参照） ⑤骨髄抑制が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する（特定背景関連注意①⑥、重大な副作用④参照） 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 a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現れるおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用①参照） ⑥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（重要な基本的注意⑤、重大な副作用①参照） ⑦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 ⑧生殖能を有する患者：妊娠する可能性のある女性には、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（特定背景関連注意③参照） ⑨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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。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（特定背景関連注意②参照） ⑩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。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 ⑪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 ⑫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。一般的に生理機能が低下している

【相互作用】併用注意

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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①a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〕が現れることがある。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。また、痙攣発作の発現後、再開する場合は、抗痙攣薬の投与を考慮する（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a参照） ①b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%）が現れることがある（特定背景関連注意①b参照） ②サイトカイン放出症候群：サイトカイン放出症候群（18.2%）が現れることがあり、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現れることがある。また、infusion reaction（63.6%）やアナフィラキシーショック（0.2%）が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ③腫瘍崩壊症候群（2.3%）：異常が認められた場合には、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（重要な基本的注意④参照） ④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%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑤、特定背景関連注意①b参照） ⑤脾炎：脾炎（1.6%）が現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、中止、中断、減量等の適切な処置を行う

②その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			白血病髄外浸潤
血液及びリンパ系障害		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
代謝及び栄養障害		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
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴
心臓障害		頻脈	徐脈、心室機能不全、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心停止、うっ血性心不全、心電図QT延長
血管障害		潮紅、高血圧	ほてり、出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		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、吐瀉、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

皮膚及び皮下組織障害		発疹、痒痒症	皮膚乾燥、脱毛症、瘡瘍様皮膚炎、皮膚潰瘍、アレルギー性皮膚炎、多汗症、寝汗、点状出血、皮膚色素過剰、皮膚病変、中毒性皮疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	骨痛、四肢痛	筋力低下、筋痙縮、頸痛、脊椎痛、関節炎、高クレアチン血症、関節腫脹、運動性低下、筋緊張
腎及び尿路障害			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、家族性及び遺伝性障害			形成不全
生殖系及び乳房障害			月経過多、性器浮腫、骨盤痛、腔出血
一般・全身障害及び投与部位の状態	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、中毒及び処置合併症			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

【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

【適用上の注意】 ❶薬剤調製時の注意 ③注射用水3mLを本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に攪拌し、溶解する（溶解後の容量：3.1mL、最終濃度：12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ） ⑤輸液安定化液を本剤の溶解に用いない。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 ⑦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。本剤の溶液は無色～淡黄色の液である。溶液が濁っている又は沈殿している場合は使用しない 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。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蛋白質結合性のものを用

いる ⑥輸液バッグに生理食塩液を全量として270mLとなるように調製する ⑦⑥の輸液バッグに輸液安定化液5.5mLを無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に攪拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄する ⑧表1、表2を参考に④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

《表1：注射液の調製法の例示（体重45kg以上の患者）》
生理食塩液：270mL、輸液安定化液：5.5mL

用量	投与時間	注入速度	本剤溶解液注入量
1日 9 μg	24時間	10mL/時間	0.83mL
	48時間	5mL/時間	1.7mL
	72時間	3.3mL/時間	2.5mL
	96時間	2.5mL/時間	3.3mL
1日 28 μg	24時間	10mL/時間	2.6mL
	48時間	5mL/時間	5.2mL
	72時間	3.3mL/時間	8mL
	96時間	2.5mL/時間	10.7mL

《表2：注射液の調製法の例示（体重45kg未満の患者）》
生理食塩液：270mL、輸液安定化液：5.5mL

用量	投与時間・注入速度	体表面積（ m^2 ）	本剤溶解液注入量
1日 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	24時間 10mL/時間	1.5-1.59	0.7mL
		1.4-1.49	0.66mL
		1.3-1.39	0.61mL
		1.2-1.29	0.56mL
		1.1-1.19	0.52mL
		1-1.09	0.47mL
		0.9-0.99	0.43mL
		0.8-0.89	0.38mL
		0.7-0.79	0.33mL
		0.6-0.69	0.29mL
		0.5-0.59	0.24mL
		0.4-0.49	0.2mL
	48時間 5mL/時間	1.5-1.59	1.4mL
		1.4-1.49	1.3mL
		1.3-1.39	1.2mL
		1.2-1.29	1.1mL
		1.1-1.19	1mL
		1-1.09	0.94mL
		0.9-0.99	0.85mL
		0.8-0.89	0.76mL
		0.7-0.79	0.67mL
		0.6-0.69	0.57mL
		0.5-0.59	0.48mL
		0.4-0.49	0.39mL
	72時間 3.3mL/時間	1.5-1.59	2.1mL
		1.4-1.49	2mL
		1.3-1.39	1.8mL
		1.2-1.29	1.7mL
		1.1-1.19	1.6mL
		1-1.09	1.4mL
		0.9-0.99	1.3mL
		0.8-0.89	1.1mL
		0.7-0.79	1mL
		0.6-0.69	0.86mL
		0.5-0.59	0.72mL
		0.4-0.49	0.59mL
	96時間 2.5mL/時間	1.5-1.59	2.8mL
		1.4-1.49	2.6mL
		1.3-1.39	2.4mL
		1.2-1.29	2.3mL
		1.1-1.19	2.1mL
		1-1.09	1.9mL
		0.9-0.99	1.7mL
		0.8-0.89	1.5mL
		0.7-0.79	1.3mL

		0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	1.2mL 0.97mL 0.78mL
1日 15 μ g/m ²	24時間 10mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	2.1mL 2mL 1.8mL 1.7mL 1.6mL 1.4mL 1.3mL 1.1mL 1mL 0.86mL 0.72mL 0.59mL
	48時間 5mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	4.2mL 3.9mL 3.7mL 3.4mL 3.1mL 2.8mL 2.6mL 2.3mL 2mL 1.7mL 1.4mL 1.2mL
	72時間 3.3mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	6.3mL 5.9mL 5.5mL 5.1mL 4.7mL 4.2mL 3.8mL 3.4mL 3mL 2.6mL 2.2mL 1.8mL
	96時間 2.5mL/時間	1.5-1.59 1.4-1.49 1.3-1.39 1.2-1.29 1.1-1.19 1-1.09 0.9-0.99 0.8-0.89 0.7-0.79 0.6-0.69 0.5-0.59 0.4-0.49	8.4mL 7.9mL 7.3mL 6.8mL 6.2mL 5.7mL 5.1mL 4.6mL 4mL 3.4mL 2.9mL 2.3mL

⑥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。冷蔵保存する場合は24時間を超えない ①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。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。冷蔵保存する場合は10日間を超えない ②薬剤投与時の注意 ③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 ④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 μ m）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（生理食塩液ではプライミングしない） ⑤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 【その他の注意】 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 【取扱い上の注意】 外箱に入れた状態で

保存する。外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：60ヵ月 【承認条件】 ①医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ②国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 ①血中濃度：反復投与 ②成人（18歳以上）：再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者に1日9 μ gを7日間、その後1日28 μ gを21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）後、2サイクル目以降は1日28 μ gを28日間持続点滴静注時^{#1}の薬物動態パラメータを次表に示す（血清中濃度時間推移は添付文書参照）。^{#1}：承認用法・用量は、45kg以上の患者には1日9 μ gを7日間、その後1日28 μ gを21日間持続点滴静注。45kg未満の患者には1日5 μ g/m²（体表面積）を7日間、その後1日15 μ g/m²を21日間持続点滴静注

	1日9 μ g サイクル1（23例）	1日28 μ g サイクル1（25例）	1日28 μ g サイクル2（21例）
C _{s s} ※1 (pg/mL)	191 ± 90.8	948 ± 488	1,150 ± 575
t _{1/2} (h)	-	2.38 ± 1.36※2	-
CL (L/h)	2.44 ± 1.19	1.62 ± 0.925	1.34 ± 0.915
V _z (L)	-	6.02 ± 6.09※2	-

－：算出せず。※1：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又はt_{1/2}の約5倍以上の時間が経過後の血清中濃度に基づき算出）。※2：24例

③小児（18歳未満）：再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者に1日5 μ g/m²を7日間、その後1日15 μ g/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注し、14日間休薬（1サイクル目）後、2サイクル目以降は1日15 μ g/m²を28日間持続点滴静注時^{#2}の薬物動態パラメータを次表に示す（血清中濃度時間推移は添付文書参照）。^{#2}：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、（1）18歳以上の患者又は（2）18歳未満の患者に対し、1サイクル目の最初の7日間は1日（1）9 μ g又は（2）5 μ g/m²、以降は（1）28 μ g又は（2）15 μ g/m²を持続静注し、最大5サイクルまで投与

	1日5 μ g/m ² サイクル1（7例）	1日15 μ g/m ² サイクル1（7例）	1日15 μ g/m ² サイクル2（6例）
C _{s s} ※1 (pg/mL)	113 ± 65.0	361 ± 137	427 ± 66.0
t _{1/2} (h)	-	1.92 ± 1.12※2	-
CL (L/h/m ²)	2.29 ± 1.02	2.02 ± 1.02	1.49 ± 0.218
V _z (L/m ²)	-	5.05 ± 3.35※2	-

－：算出せず。※1：定常状態における血清中濃度（投与開始から24時間以降又はt_{1/2}の約5倍以上の時間が経過後の血清中濃度に基づき算出）。※2：5例

④特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：成人及び小児の再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病患者並びに成人の非ホジキンリンパ腫患者〔正常腎機能患者（クレアチニンクリアランス〔CrCL〕90mL/min以上）：531例、軽度腎機能障害

患者（CrCL 60～89mL/min）：143例，中等度腎機能障害患者（CrCL 30～59mL/min）：47例^{#3}に持続点滴静注時のCLの平均値の差は，中等度腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で2倍未満。CLの個体間変動は大きく（CV%：最大値93.5%），軽度及び中等度腎機能障害患者におけるCLは正常腎機能患者の範囲内（外国人データを含む）。^{#3}：承認用法・用量とは異なる用法・用量で投与された臨床試験のデータも含む 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①国内第Ⅰb/Ⅱ相試験

（20130265試験）：再発又は難治性^{#1}のB細胞性急性リンパ性白血病35例〔第Ⅰb相パート：14例（成人〔18歳以上〕^{#2}5例，小児〔18歳未満〕^{#3}9例），第Ⅱ相パート：成人〔18歳以上〕^{#2}21例〕に，本剤を投与^{#4} ④第Ⅱ相パートにおいて，最初の2サイクル以内にCR又はCRh^{#5}が得られた患者の割合は38.1%〔8/21例（CR5例，CRh^{#5}3例），95%信頼区間：18.1%～61.6%〕。また，第Ⅰb相パートの小児の患者において，寛解^{#6}が得られた患者の割合は55.6%（5/9例，95%信頼区間：21.2%～86.3%） ⑥成人においては，本剤を投与された26例中26例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は，サイトカイン放出症候群12例（46.2%），発熱12例（46.2%），好中球減少10例（38.5%），血小板減少9例（34.6%）等。小児においては，本剤を投与された9例中8例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，肝酵素上昇6例（66.7%），発熱6例（66.7%），サイトカイン放出症候群5例（55.6%），腹痛4例（44.4%）等。^{#1}：次のいずれかに該当する患者〔成人〕（1）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，（2）初回寛解療法後に再発又は難治性と判断された患者，（3）同種造血幹細胞移植実施後12ヵ月以内に再発又は難治性と判断された患者〔小児〕（1）2回目以降の骨髄再発である患者，（2）同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者，（3）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）。^{#2}：フィラデルフィア染色体陰性の患者。^{#3}：フィラデルフィア染色体の有無を問わない。^{#4}：28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし，（1）18歳以上の患者又は（2）18歳未満の患者に対し，1サイクル目の最初の7日間は1日（1）9 μ g又は（2）5 μ g/m²，以降は（1）28 μ g又は（2）15 μ g/m²を持続静注し，最大5サイクルまで投与。^{#5}：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で，造血の回復について，末梢血の血小板数100,000/ μ L超かつ好中球絶対数1,000/ μ L超（CR）又は末梢血の血小板数50,000/ μ L超かつ好中球絶対数500/ μ L超（CRh^{#5}）の場合。^{#6}：骨髄芽球率が5%以下かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で，造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない ②海外第Ⅲ相試験

（00103311試験）：成人（18歳以上）の再発又は難治性^{#7}のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病405例（標準化学療法群：134例，本剤群：271例）に対して，標準化学療法^{#8}と本剤^{#9}を比較 ④主要評価項目である全生存期間の結果〔中央値（95%信頼区間）〕は，標準化学療法群で4.0ヵ月（2.9～5.3ヵ月），本剤群で7.7ヵ月（5.6～9.6ヵ月）であり，標準化学療法群に対して本剤群で有意な延長を示した〔ハザード比0.71（95%信頼区間：0.55～0.93），P=0.012（層別ログラ

ンク検定）〕。全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数は期間別（本剤群，標準化学療法群の順）に，0ヵ月（271，134），3ヵ月（176，71），6ヵ月（124，41），9ヵ月（79，27），12ヵ月（45，17），15ヵ月（27，7），18ヵ月（9，4），21ヵ月（4，1），24ヵ月（0，0），27ヵ月（0，0） ⑥本剤を投与された267例中214例に（80.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，発熱104例（39.0%），好中球減少39例（14.6%），サイトカイン放出症候群36例（13.5%），発熱性好中球減少症29例（10.9%），頭痛27例（10.1%），肝酵素上昇27例（10.1%），血小板減少27例（10.1%）等。^{#7}：次のいずれかに該当する患者（1）初回寛解導入療法又は救援療法に難治性と判断された患者，（2）初回寛解期間12ヵ月以内に再発し，未治療であった患者，（3）2回以上再発し，未治療であった患者，（4）同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者。^{#8}：次のレジメンのうちいずれかを施行した（1）FLAG〔フルダラビン，シタラビン（Ara-C）及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の併用投与〕を含む化学療法，（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。^{#9}：寛解導入療法期及び地固め療法期は28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし，維持療法期は28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。寛解導入療法期の1サイクル目の最初の7日間は1日9 μ g，以降は28 μ gを持続静注し，寛解導入療法期として2サイクル，地固め療法期として最大3サイクル，維持療法期として最大12ヵ月間まで投与 ③海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MT103-205試験）：小児（18歳未満）の再発又は難治性^{#10}のB細胞性急性リンパ性白血病393例に本剤を投与 ④第Ⅱ相パートで本剤を投与^{#4}された44例における，最初の2サイクル以内に寛解^{#11}が得られた患者の割合は31.8%（14/44例，95%信頼区間：18.6%～47.6%） ⑥本剤を投与された93例中80例（86.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，発熱61例（65.6%），貧血18例（19.4%），サイトカイン放出症候群15例（16.1%），肝酵素上昇15例（16.1%），血小板減少15例（16.1%），白血球減少14例（15.1%），好中球減少14例（15.1%），頭痛11例（11.8%）等。^{#10}：次のいずれかに該当する患者（1）2回目以降の骨髄再発である患者，（2）同種造血幹細胞移植実施後に骨髄再発した患者，（3）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）。^{#11}：骨髄芽球率が5%未満かつ末梢循環血中に白血病細胞が認められない状態で，造血の回復（末梢血の血小板数及び好中球絶対数）は問わない ④海外第Ⅱ相試験（20120216試験）：成人（18歳以上）の再発又は難治性^{#12}のフィラデルフィア染色体陽性B細胞性急性リンパ性白血病45例に本剤を投与^{#4} ④最初の2サイクル以内にCR又はCRh^{#5}が得られた患者の割合は

35.6%〔16/45例（CR14例，CRh^{#5}2例），95%信頼区間：21.9%～51.2%〕 ⑥本剤を投与された45例中41例（91.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，発熱21例（46.7%），発熱性好中球減少症11例（24.4%），貧血6例（13.3%），頭痛5例（11.1%），肝酵素上昇5例（11.1%）等。^{#12}：次のいずれかに該当する患者（1）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，ボナチニブ）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、(2)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、ボナチニブ）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 【薬効薬理】

①作用機序：CD3及びCD19に対する2種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換え蛋白である。T細胞の細胞膜上に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD19に結合し、架橋することによりT細胞を活性化し、CD19陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる

②抗腫瘍効果：ヒト末梢血単核球（PBMC）の存在下において、ヒトB細胞性急性リンパ性白血病由来NALM-6、KOPN-8、SEM細胞株等に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*試験）。NALM-6及びSEM細胞株をヒトPBMCとともに皮下移植

した非肥満型糖尿病/重度複合型免疫不全（NOD/SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、NALM-6細胞株をヒトPBMCとともに静脈内移植したNOD/SCIDマウスにおいて、生存期間の延長を示した

【性状】 プリナツモマブ（遺伝子組換え）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。504個のアミノ酸残基からなる蛋白質である（分子量：約54,000）

【備考】 再審査期間中（2018年9月21日から10年）