1. 緒言

ブリナツモマブ（AMG 103）は、B 細胞上に発現する CD19 及び T 細胞受容体複合体の CD3 鎖に対し二重特異性 T 細胞誘導（BiTE®）作用を示す一本鎖抗体である。CD3 陽性 T 細胞と CD19 陽性標的 B 細胞を一時的に架橋し、その結果 T 細胞が活性化することで標的細胞を傷害する。

急性リンパ性白血病（ALL）は血液及び骨髄の稀な侵襲性のがんであり、骨髄及び末梢血での未熟なリンパ系細胞の増殖を特徴とする不均一な血液疾患である。骨髄において未熟又は異常なリンパ系細胞が増殖する結果、正常な骨髄成分の産生を凌駕するようになり、最終的に赤血球数、白血球数及び血小板数が減少する。

本承認申請における成人の再発又は難治性（R/R）B 細胞性 ALL（B-ALL）患者におけるブリナツモマブの有効性は、主に第 III 相ランダム化試験（00103311 試験）に基づいて評価した。
00103311 試験では、ブリナツモマブと標準化学療法の有効性を比較してブリナツモマブの治療効果を評価し、単群第 II 相（MT103-211 及び MT103-206）試験の結果を検証した。さらにフィラデルフィア染色体陽性（Ph＋）R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの有効性は、Ph＋R/R B-ALL 被験者を対象とした第 II 相（20120216）試験に基づき評価し、その結果を 00103311 試験と比較し一貫性を検討した。同様に、日本人 R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの有効性は、日本人 R/R B-ALL 患者を対象とした国内第 Ib/II 相（20130265）試験の第 Ib 相パートに組み入れられた成人被験者 5 例の結果に基づいて評価し、その結果を 00103311 試験と比較した。小児 R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの有効性は、小児 R/R B-ALL 患者を対象とした第 I/II 相（MT103-205）試験、及び日本人の R/R B-ALL 患者を対象とした国内第 Ib/II 相（20130265）試験の第 Ib 相パートでブリナツモマブが投与された小児被験者 9 例の結果に基づいて評価し、それらの結果を比較した。
ブリナツモマブの安全性は、00103311 試験、20130265 試験を除く B-ALL を対象とした臨床試験の併合解析結果及び日本人を対象とした 20130265 試験を中心に幅広く評価した。

本承認申請に含まれる臨床試験では、長期予後が不良であり、従来の化学療法による治癒をほとんど見込めない R/R B-ALL の被験者を対象にした。日本人を含むすべての R/R B-ALL 患者においてブリナツモマブの良好なベネフィット・リスクのプロファイルが確認された。

ALL の一次治療の臨床成績は改善しているものの、多くの患者で治療強度の高い化学療法に対する忍容性がなかったり、予後不良と関連する再発が認められたりしている。R/R B-ALL 患者における臨床成績は依然として不良であり、既存の化学療法をさらに強化しても、治癒率が上昇する可能性は低く、毒性が増大するおそれがある。したがって、R/R B-ALL 患者の転帰を向上させるためには、異なる作用機序をもつ薬剤の開発が重要である。特に、ブリナツモマブのような単剤で有効性を示し、他の細胞傷害性治療薬と比較して毒性が少ない新しい薬剤が必要とされている。
00103311 試験では、成人 R/R B-ALL 患者において標準化学療法に対する全生存期間の延長が検証され、ブリナツモマブの臨床的有用性は極めて高く、成人、小児共に重篤な疾病である ALL におけるアンメット・メディカルニーズに対応し得るものと考える。そのため、「再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病」の効能又は効果にて製造販売承認申請を行うこととした。