目次

1. 製品開発の根拠 5
1.1 再発又は難治性急性リンパ性白血病 5
1.1.1 疾患の背景及び概観 5
1.1.2 予後因子 6
1.1.3 現在の治療選択肢とアンメット・メディカルニーズ 8
1.1.3.1 成人の R/R ALL における治療選択肢 8
1.1.3.2 小児の R/R ALL における治療選択肢 8
1.1.3.3 アンメット・メディカルニーズ 9
1.2 ブリナツモマブ 9
1.3 臨床開発プログラムの概要 10
1.3.1 海外での臨床開発 10
1.3.2 国内での臨床開発 12
1.4 本邦における規制当局による助言 16
2. 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.1 治験用製剤の同等性／同質性 17
2.1.1 同等性／同質性の分析的評価 17
2.1.2 臨床的同等性／同質性 17
2.2 市販用製剤の同等性／同質性の分析学的評価 18
3. 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1 薬物動態 19
3.2 薬力学 20
3.2.1 T 細胞動態 21
3.2.2 B 細胞動態 21
3.2.3 サイトカイン動態 21
3.3 用法・用量の設定根拠 21
3.3.1 成人における用法・用量 21
3.3.2 小児における用法・用量 22
3.3.3 体重のカットオフ値の選択 22
3.4 日本人と非日本人との比較 23
4. 有効性の概括評価 25
4.1 有効性を評価するために用いた試験 25
4.2 試験成績 26
4.2.1 00103311 試験（評価資料） 26
4.2.1.1 試験デザイン、患者集団、有効性評価項目 26
4.2.1.2 被験者の内訳及びベースライン時の人口統計学的特性 27
4.2.1.3 有効性の概要 29
4.2.1.4 Health Related Quality of Life（HRQoL） 33
4.2.1.5 00103311 試験の有効性のまとめ 34
4.2.2 その他の有効性を裏付ける試験（第 II 相試験［MT103-211、20120216 及び MT103-205 試験］、国内第 Ib/II 相試験［20130265 試験］） 34
4.2.2.1 試験デザイン、患者集団、有効性評価項目 34
4.2.2.2 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性 37
4.2.2.3 有効性の概要 37
4.3 国内試験と海外試験における有効性の比較 45
4.3.1 成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病における有効性の比較（第 3.1 項、モジュール 2.7.3） 45
4.3.2 小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病における有効性の比較（第 3.2 項、モジュール 2.7.3） 47
4.3.3 日本人における有効性のまとめ 49

4.4 有効性に関する結論 49
5. 安全性の概括評価 51
5.1 安全性解析対象集団の構成と曝露状況 51
5.2 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性 52
5.3 安全性の結果 52
5.3.1 有害事象の概要 52
5.3.2 比較的よく見られる有害事象 55
5.3.3 グレード3又はグレード4の有害事象 55
5.3.4 重篤な有害事象 56
5.3.5 死亡 58
5.3.6 その他の重要な有害事象 59
5.3.6.1 投与中断又は中止に至った有害事象 59
5.3.6.1.1 投与中断に至った有害事象 59
5.3.6.1.2 投与中止に至った有害事象 60
5.3.6.2 注目すべき有害事象（EOI） 60
5.3.6.2.1 神経学的事象 64
5.3.6.2.2 サイトカイン放出症候群（CRS） 65
5.3.6.2.3 投薬過誤 67
5.3.6.3 Minimum Critical Toxicities 68
5.3.6.3.1 骨髄毒性（血球減少症） 68
5.3.6.3.2 肝毒性 69
5.3.6.3.3 腎毒性 72
5.3.6.3.4 不整脈、痙攣及びトルサード・ド・ポアント／QT延長 72
5.3.6.4 免疫原性 73
5.3.7 臨床検査及びバイタルサイン 73
5.3.7.1 生化学検査値 73
5.3.7.2 血液学的検査値 74
5.3.7.3 免疫グロブリン 75
5.3.7.4 バイタルサイン 75
5.4 特別な被験者集団及び状況下における安全性 75
5.4.1 サブグループ解析 75
5.4.1.1 00103311試験 76
5.4.1.2 海外試験統合解析 76
5.4.2 小児被験者における安全性 77
5.4.3 日本人被験者における安全性 78
5.4.4 妊婦及び授乳婦への投与 78
5.4.4.1 勧告 78
5.4.4.2 臨床試験 78
5.4.5 他の特別な患者集団及び状況 78
5.5 長期曝露時の安全性 79
5.6 海外における市販後データ 79
5.7 副作用 80
5.8 医薬品安全性監視及びリスク最小化 85
6. ベネフィットとリスクに関する結論 86
6.1 ベネフィット 86
6.1.1 成人のR/R B-ALL患者におけるベネフィット 86
6.1.2 小児R/R B-ALL患者におけるベネフィット 88
6.2 リスク 88
6.3 ベネフィットーリスクのまとめ 90
7. 参考文献 92

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ACS	American Cancer Society
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
ALL	acute lymphoblastic leukemia（急性リンパ性白血病）
alloHSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation（同種造血幹細胞移植）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANC	absolute neutrophil counts（好中球絶対数）
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）
CI	confidence interval（信頼区間）
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences（国際医学団体協議会）
cIV	continuous intravenous（持続点滴静脈内）
CL	clearance（クリアランス）
CLS	capillary leak syndrome（毛細血管漏出症候群）
CNS	central nervous system（中枢神経系）
COG	Children's Oncology Group（米国小児がんグループ）
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）
C_{ss}	concentration at steady state（定常状態での濃度）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
CTM	clinical trial material（治験薬）
CYP450	cytochrome P450（チトクロム P450）
CV	coefficient of variation（変動係数）
DIC	disseminated intravascular coagulation（播種性血管内凝固）
DILI	drug induced liver injury（薬物性肝障害）
DLT	dose-limiting toxicities（用量制限毒性）
EC_{90}	concentration required to reach 90% of maximal effect（90%効果濃度）
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）
EOI	events of interest（注目すべき有害事象）
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
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）
FLAG	fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim)（フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子［フィルグラスチム］）
GGT	gamma-glutamyltransferase（γーグルタミルトランスフェラーゼ）
GHS	Global Health Status
HDMTX	high-dose methotrexate（高用量メトトレキサート）
HiDAC	high-dose cytarabine（高用量シタラビン）
HRQoL	Health Related Quality of Life
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation（造血幹細胞移植）

略語又は用語	定義／説明
hyper-CVAD	hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone（シクロホスファミド、ビンクリスチン、アドリアマイシン及びデキサメタゾンの多分割投与）
IDA	idarubicin（イダルビシン）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリンG）
IL	interleukin（インターロイキン）
ISS	Integrated Summary of Safety（統合安全性概要）
KM	Kaplan-Meier
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
MLL	mixed lineage leukemia（混合系統白血病）
MRD	minimal residual disease（微小残存病変）
MTD	maximum tolerated dose（最大耐用量）
NCI	National Cancer Institute（国立がん研究所）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	overall survival（全生存期間）
PAS	primary analysis set（主要解析対象集団）
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PD	Pharmacodynamic(s)（薬力学）
Ph－	Philadelphia chromosome-negative（フィラデルフィア染色体陰性）
Ph＋	Philadelphia chromosome-positive（フィラデルフィア染色体陽性）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy（進行性多巣性白質脳症）
PPS	per protocol set（治験実施計画書に適合した対象集団）
PS	performance status（パフォーマンスステータス）
PSUR	periodic safety update report（定期的安全性最新報告）
QoL	Quality of Life（生活の質）
QTc	corrected QT（補正 QT）
R/R	relapsed or refractory（再発又は難治性）
RFS	relapse-free survival（無再発生存期間）
SD	standard deviation（標準偏差）
SMQ	standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query（MedDRA 標準検索式）
SOC	standard of care（標準治療）
$t_{1/2}$	terminal elimination half life（最終相消失半減期）
TEAE	treatment-emergent adverse event（試験治療下で発現した有害事象）
TKI	tyrosine kinase inhibitor（チロシンキナーゼ阻害薬）
TLS	tumor lysis syndrome（腫瘍崩壊症候群）
TTHR	time to hematological relapse（血液学的再発までの期間）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
V_z	volume of distribution based on terminal phase（最終相分布容積）

1. 製品開発の根拠

1.1 再発又は難治性急性リンパ性白血病

1.1.1 疾患の背景及び概観

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（National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2017）。

米国では毎年約 6590 人が新規に ALL と診断されており（American Cancer Society [ACS], 2016）、このうち約 40%は成人が占める（NCI, 2014; Inaba et al, 2013）。ALL の多くはフィラデルフィア染色体陰性（Ph－）B 細胞性 ALL（B-ALL）である。欧州での新規罹患数は年間 7200 人を上回る（Gatta et al, 2011）。欧州での ALL の罹患率（2008 年）は約 27/100000 人であり（Gatta et al, 2011）、これは米国での ALL の推定罹患率（2007～2010 年）の約 23/100000 人と同等である（Howlader et al, 2014）。ALL は本邦でも稀な疾患であり、本邦における ALL 患者数は約 5000 人と報告されている（厚生労働省、平成 26 年患者調査）。

新たに診断された成人 Ph－ALL 患者のうち、最大で 90%は既存の多剤併用化学療法レジメンで最初の完全寛解（CR）を達成するが、約半数が再発し、初回救援療法とも呼ばれる二次治療を必要とする（Gökbuget and Hoelzer, 2009; O'Brien et al, 2008; Thomas et al, 1999）。初回再発後の全生存期間（OS）の中央値は 8.4 カ月であり、2 回目の再発を来した患者の OS の中央値は 3 カ月であった（Gökbuget, 2012b; O'Brien et al, 2008）。

フィラデルフィア染色体陽性（Ph＋）ALL は、Ph－ALL とは遺伝学的、生物学的、臨床的に区別できる B-ALL のサブタイプである（Fielding, 2015）。Ph＋ALL 患者では、9 番染色体長腕と 22 番染色体長腕の相互転座［t(9;22) (q34:q11)］による BCR-ABL 融合タンパクの形成が起こる。この転座は予後不良と関連性があることが報告されている（Thomas et al, 2004）。成人の Ph＋ALL 患者は、高齢であること、リンパ節腫脹及び脾腫が高頻度に見られること、並びに初期の白血球数が多く、末梢芽球数が多いという点で転座がみられない Ph－患者と異なる（Bloomfield et al, 1977）。従来の化学療法による Ph＋ALL の治癒は困難であり、初回寛解時の同種造血幹細胞移植（HSCT）が推奨されている。Ph＋ALL 患者は初回奏効期間が短いため、予後が不良である（Fielding, 2011; Westbrook, et al, 1992）。Ph＋ALL 患者では、標準化学療法単独での CR 率は、Ph－ALL 患者と比較して 10%以上低い（Couban et al, 2014; Fielding, 2015）。BCR-ABL 特異的チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の導入以降、Ph＋ALL 患者の奏効率は Ph－ALL 患者と同程度になったが（Thomas et al, 2004; Yanada and Naoe, 2006）、奏効期間及び無再発生存期間（RFS）は依然として短い。

成人の再発又は難治性（R/R）B-ALL 患者の治療目標は、救援療法で寛解を誘導し、治癒が期待できる唯一の選択肢である同種 HSCT に移行することである（Hahn et al, 2006）。活動性白血病に対し同種 HSCT の実施は可能ではあるが、寛解期に同種 HSCT を実施した患者における予後が最も良好である。救援療法後の活動性白血病に対し、再発時に同種 HSCT を受けた患者の 5 年生存率の推定値は 8%にすぎないのに対し、2 回目の CR 達成後に同種 HSCT を受けた患者では 33%である（Tavernier et al, 2007）。また、HSCT が選択肢とならない患者の治療目標は、あらゆる治療の最終目標である OS の延長、すなわち寛解期を長期間持続することである。

小児では、B-ALL は、最もよく見られる ALL の免疫表現型で、小児 ALL の全患者のうち約 80%～85%を占めている（ACS, 2015 and 2014）。小児 ALL 患者では、95%以上が治療により CR を達成し、約 75%は初回診断から 5 年間無増悪を維持している。しかし、小児患者では約 25%が最終的に ALL を再発し、ALL の再発は 4 番目に多く見られる小児悪性腫瘍である（Conter et al, 2004）。難治性 ALL、2 回目以降の骨髄再発、又は同種 HSCT 実施後に骨髄再発を来した患者では、化学療法を継続しても治癒する可能性が低く、長期的な予後は不良である。また、診断から 3 年以内に骨髄再発した患者の 3 年生存率は 10%を下回る（Gaynon, 2005）。

成人 R/R B-ALL 患者と同様に、小児 R/R B-ALL 患者の治療目標は寛解を誘導し、唯一治癒が見込まれる同種 HSCT に移行することである。同種 HSCT の選択肢がない場合の治療目標は、長期 RFS 及び OS の達成である。

1.1.2 予後因子

初回寛解を達成した ALL 患者の再発の予後因子として、細胞遺伝学（特に［t(9;22) (q34:q11)］の転座）、白血球数及び年齢等を含むベースラインの特性が挙げられる（Moorman et al, 2007; Larson et al, 1995; Hoelzer et al, 1988）。また、寛解を達成した患者の再発の予測因子のうち最も重要な因子は、微小残存病変（MRD）である（Gökbuget et al, 2012a; Gökbuget and Hoelzer, 2011; Bassan et al, 2009; Brüggemann et al, 2006）。MRD は、標準的な顕微鏡検査で血液学的 CR の診断基準を満たした患者の骨髄に見られる残存 ALL 細胞である（Hoelzer, 2013）。導入化学療法が強く奏効し、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）で骨髄におけるクロノタイプの配列が 10^{-4}（1/10000）以下と定義される MRD 陰性を達成した患者は良好な予後を示す。一方、10^{-3} を上回る MRD は、再発のリスクが非常に高い状態を示している（Bassan and Hoelzer, 2011）。Ph－及び Ph＋を含む ALL 患者の導入／早期地固め療法後の 5 年無病生存率は、他の臨床リスク因子に関係なく MRD 陽性（MRD＋）患者では 14%であり、MRD 陰性患者では 72%であった（Bassan et al, 2009）。

高齢患者は、高リスクの細胞遺伝学的特徴を有する割合が高いこと、標準用量の化学療法への忍容性が不良であること、及び HSCT への適格性が低いことから、長期予後が非高齢患者と比較して著しく劣る（Gökbuget, 2012b; Moorman et al, 2010）。

再発後の OS の最も重要な予後因子は、初回寛解期間及び年齢である（Oriol et al, 2010; Fielding et al, 2007; Thomas et al, 1999）。2 年以上経過後に初回再発した患者の 5 年生存率が 11%～31%であるのに対し、早期（2 年以内）に初回再発した患者の 5 年生存率は 5%～15%であった（Oriol et al, 2010; Fielding et al, 2007）。

小児 ALL 患者における再発後の予後は、主として再発までの期間（一次治療完了後 6 カ月未満の再発の予後は不良であり、再発までの期間は最も重要な予後因子である）、再発の範囲（骨髄再発は、髄外再発のみ又は骨髄再発と髄外再発の複合再発より予後不良である）、ALL の免疫表現型（T 細胞性 ALL の再発は、B-ALL の再発より予後不良である）及び MRD に左右される（Bhojwani and Pui 2013; Raetz and Bhatla, 2012）。2 回再発し 3 回寛解した小児患者では、再発までの期間は予後に関する重要な指標であり、再発までの期間が短いと予後は不良となる（Chessells et al, 2003）。また、小児 ALL 患者の MRD は、リスク分類にかかわらず、再発の最も高感度の予後因子として広く認識されている。救援療法後の MRD の状態は、患者が次に同種 HSCT に進むか、あるいはこれ

までの治療を継続するかを判断する際の治療アルゴリズムに組み込まれている（Raetz and Bhatla, 2012; Parker et al, 2010; Coustan-Smith et al, 2004）。

小児 ALL 患者の初回診断時の年齢は、R/R ALL の重要な予後因子になり得る。再発治療後の小児、青年期及び若年成人における 3 年生存率を初回診断時の年齢に基づいて評価した結果、1～9 歳の患者では 48.6%、10～15 歳では 35.4%及び 16～20 歳では 14.7%であった（Freyer et al, 2011）。乳児（1 歳未満）の再発 ALL に関する有効性データは限られているが（乳児 ALL 患者は、小児 ALL の全患者の約 2%～5%を占める）、予後は混合系統白血病（MLL）遺伝子の再構成を伴うなどの顕著な生物学的特徴により概して不良である（Zweidler-McKay and Hilden, 2008）。二次治療を受けた乳児患者の 5 年生存率は 25.6%であった（Tomizawa et al, 2009）。

予後に関連する遺伝的変化は、成人及び小児患者で異なる頻度で認められ、細胞レベルでの ALL の遺伝子変異が多様であることを反映している（表 1）。小児の ALL のほぼ半数は、高二倍体又は TEL-AML1 転座（すなわち t(12;21)(p13;q22)、又は ETV6-RUNX1 融合遺伝子）のいずれかであり、いずれも他の遺伝子異常と比較して、比較的良好な予後と関連している。Ph＋ALL 患者における t(9;22) (q34:q11)の転座は、B-ALL の小児患者の 3%～5%、成人患者の 20%～30%にみられ、予後不良と関連性がある（Thomas et al, 2004）。MLL 遺伝子の再構成も、成人及び小児 ALL 患者で予後不良であることが報告されており、乳児 ALL 患者の最大で 80%に認められ、この再構成が乳児の転帰不良に関連している可能性が示唆されている（Kang et al, 2012; Zweidler-McKay and Hilden, 2008）。MLL 遺伝子に関連する t(4; 11) 染色体転座は、乳児 ALL 患者の約 50%に認められている（Mann et al, 2007）。

表 1　成人 ALL 及び小児 ALL における染色体異常の予後との関連性

Abnormality	Frequency (%)		Prognostic significance
	Among All Childhood Cases	Among All Adult Cases	
Hyperdiploid (> 50 chromosomes)	25	7	good
Hypodiploid (< 45 chromosomes)	1	2	poor
TEL-AML1 translocation	22	2	good
BCR-ABL translocation (Philadelphia chromosome)	3 – 5	20 – 30	poor
MLL translocations	overall: 2 – 8 among infants: 80	10 – 20	poor

MLL = mixed lineage leukemia

Source: Zweidler-McKay and Hilden, 2008; Pui et al, 2008; Pui and Jeha, 2007; Pui and Evans 2006; Conter et al, 2004; Thomas et al, 2004; ACS, http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#section/all, Accessed, 2015.

1.1.3　現在の治療選択肢とアンメット・メディカルニーズ

1.1.3.1　成人の R/R ALL における治療選択肢

Ph－R/R ALL 患者に対する治療法は確立されていないものの、成人患者において寛解導入のために各国で最もよく用いられている治療法には、フルダラビン、シタラビン（Ara-C）、イダルビシン（IDA）及び顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）（FLAG-IDA）、シクロホスファミド、ビンクリスチン、アドリアマイシン及びデキサメタゾンの多分割投与（hyper-CVAD）、高用量 Ara-C（HiDAC）、あるいはメトトレキサートと L-アスパラギナーゼの併用投与等、多剤併用療法レジメンの様々な組み合わせやバリエーションがある。また、髄腔内化学療法の単独療法又は脳への放射線療法との併用療法は、中枢神経系（CNS）再発の予防を目的として治療レジメンの一部となっている。標準化学療法薬の選択は、前治療への反応、寛解持続期間（早期再発又は晩期再発）、治療選択肢の有害事象プロファイル、患者の併存疾患、全身状態、地域の診療慣習、医師の選好等、いくつかの要因によって決まる。

本邦でも Ph－R/R ALL 患者に対する確立された治療法はないが、寛解導入のためによく用いられている治療法は hyper-CVAD、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン（doxorubicin, vincristine, prednisolone：AdVP）、HiDAC、L-アスパラギナーゼ又はメトトレキサートを含むレジメンである。救援化学療法によって CR が導入された場合、可能であれば同種 HSCT が実施される。

Ph＋ALL 患者に対して、治癒が期待できる最も効果的な治療法は、標準化学療法と TKI を併用投与した後、初回 CR を達成した患者では同種 HSCT を実施することである（Fielding, 2011; Lee et al, 2011）。各国で最もよく用いられている化学療法レジメンは、hyper-CVAD、FLAG、HiDAC とイマチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ等の TKI との併用療法等、多剤併用療法の様々な組み合わせやバリエーションである（Fielding, 2011）。R/R ALL 患者に対しては、新規薬剤の臨床試験がない場合は、別の TKI（導入療法時に用いられなかった TKI で、通常はダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ又はポナチニブであり、遺伝子変異に基づいて選択する）の単剤投与、あるいは多剤併用化学療法又はコルチコステロイドとの併用投与、ドナーリンパ球輸注を併用した 2 回目の同種 HSCT（特に 2 回目の CR が達成された場合）が推奨される（NCCN, 2017）。

本邦では、イマチニブを含む治療後の Ph＋R/R ALL 患者に対して、第 2 世代 TKI のダサチニブがよく用いられている。イマチニブに抵抗性又は不耐容の日本人 Ph＋ALL 患者におけるダサチニブの血液学的 Major 寛解率及び血液学的 CR 率は、それぞれ 38%及び 8%であった（Sakamaki et al, 2009）。なお、ポナチニブは、本邦において 2016 年 9 月に Ph＋R/R ALL の適応症で承認された。TKI 無効例の予後は不良である。

1.1.3.2　小児の R/R ALL における治療選択肢

小児の R/R B-ALL 患者では、寛解を導入するために使用できる効果的な治療法はなく、現在の治療選択肢の中で明らかに優れた化学療法レジメンはない。米国ではクロファラビンは前治療が 2 レジメン以上の小児の R/R ALL を適応症とする唯一の単剤である。小児 R/R ALL 患者を対象とした臨床試験において検討された他の単剤の多くは CR 率が 10%未満であり、これらの患者において効果

を得ることが困難であることが課題として残されている（Angiolillo et al, 2009; Angiolillo et al, 2006; Franklin et al, 2008; Horton et al, 2007a; Horton et al, 2007b; Wagner-Bohn et al, 2006）。

本邦での小児 R/R ALL 患者のデータは限られている。欧米諸国と同様に、使用可能な治療選択肢はビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ、プレドニゾロン又はアントラサイクリンを含む多剤併用化学療法レジメンである（一般社団法人 日本小児血液・がん学会編、小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版）。クロファラビン単剤も用いられている。しかしながら、難治性の患者又は前治療数の多い患者の転帰は概して不良である。

1.1.3.3　アンメット・メディカルニーズ

上記のとおり、成人及び小児の R/R ALL 患者には満足の行く治療選択肢がない。

Ph－ALL については、有効性が限定的である上に、現在の治療選択肢にはいくつかの限界がある。第一に、治療選択肢は積極的な多剤併用化学療法レジメンに大きく依存している。こうした化学療法レジメンは多くの毒性（重度の悪心、嘔吐、下痢、疲労、心毒性、不可逆性神経障害、腎毒性）に関連しており、ほとんどは化学療法剤の曝露により累積されたものである。第二に、このような治療に伴う毒性は、その後に行われる同種 HSCT の実施可能性に悪影響を及ぼすことがある。最後に、同様の作用機序をもつ限られた薬剤に依存することで薬剤耐性クローンの増殖が助長され、再発した場合に治療が一層困難となるおそれがある。

Ph＋ALL は初回奏効期間が短いために予後が不良とされてきた（Fielding, 2011; Westbrook et al, 1992）。TKI の導入により Ph＋ALL の治療成績は著しく改善したものの、一次治療に抵抗性であるか一次治療後に再発した Ph＋ALL 患者の治療は依然として困難である。

したがって、R/R 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。

第 4.2 項に示すとおり、00103311 試験で、成人 R/R B-ALL 患者において標準化学療法に対する OS 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。

1.2　ブリナツモマブ

ブリナツモマブは二重特異性 T 細胞誘導（BiTE®）クラス由来の新規一本鎖抗体であり、悪性 B 細胞に発現する分化抗原群（CD）19 を標的とするように設計されている。汎 B 細胞 CD19 抗原を認識する HD37 及び T 細胞受容体関連複合体である CD3 に特異的に結合する L2K-07 に対する 2 つの異なるマウスモノクローナル抗体から遺伝子工学によって作製された。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（Smet et al, 2011）、B 細胞悪性腫瘍においては高度に保持されている（Tedder, 2009; Wang et al, 2012）。B-ALL の成人及び小児患者由来の B 細胞芽球では、検討したすべての悪性細胞において CD19 が同程度に高レベルで発現していた（Raponi et al, 2011; Ludwig et al, 1994）。ブリナツモマブの作用機序は、患者の細胞傷害性 T 細胞と一方の抗 CD3 抗体で結合し、CD19 陽性（＋）悪性 B 細胞を含む CD19＋悪性細胞と他方の抗 CD19 抗体で結

合することにより CD19＋悪性細胞を攻撃する。したがって、ブリナツモマブは悪性細胞と T 細胞を一時的に結合させ、結合した悪性細胞に対して T 細胞を介した殺作用を惹起する。ブリナツモマブにより活性化された一つの 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 細胞反応に極めて類似している。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。

1.3　臨床開発プログラムの概要

1.3.1　海外での臨床開発

ブリナツモマブは、R/R B-ALL の治療薬として複数の国や地域で承認されている。米国においては、成人及び小児の 0.1%以上の MRD を有する第一又は第二寛解期の B-ALL 及び R/R 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た。初回の承認申請では優先審査の対象となり、成人の Ph－R/R B-ALL の治療薬として 2014 年 12 月に迅速承認下で承認された。最初の承認後、2016 年 8 月に FDA により小児患者（体重 45 kg 未満）における Ph－R/R B-ALL の治療薬としても承認された。2015 年 11 月には欧州でも成人患者における Ph－R/R B-ALL の治療薬として条件付きで承認された。

米国における成人患者を対象とした最初の承認申請は、主として成人の Ph－R/R B-ALL 患者（189 例）を対象とした主要な非盲検単群第 II 相試験（MT103-211 試験）の結果に基づいており、同試験の結果は、成人の R/R B-ALL 患者（36 例）を対象とした非盲検単群第 II 相試験（MT103-206 試験）のデータによっても支持された。MT103-211 試験の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の CR 又は造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（CRh*）（CR/CRh*）率とした。ブリナツモマブの有効性は、MRD を有する成人の B-ALL 患者を対象とした第 II 相試験の 2 試験（MT103-202 試験［21 例］、MT103-203 試験［93 例、中間データに基づく］）の結果からも裏付けられた。また、小児の R/R B-ALL 患者（41 例、中間データに基づく）を対象とした第 I/II 相試験（MT103-205 試験）からも有効性を支持する結果が得られた。成人の Ph－R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの安全性プロファイルは、MT103-211 及び MT103-206 試験の併合解析（225 例）に基づくものであった。さらに、進行中又は完了した 7 試験の被験者 475 例の安全性データを全体で併合又は適応症別に併合し、再解析した。同 7 試験には、成人の R/R B-ALL 患者を対象とした試験（MT103-211 及び MT103-206 試験の 225 例）、小児の R/R B-ALL 患者を対象とした試験（MT103-205 試験の 41 例）、MRD を有する B-ALL 患者を対象とした試験（MT103-202 試験及び MT103-203 試験の 114 例）を含めた。

米国での初回申請時に、標準化学療法とブリナツモマブの有効性及び安全性の比較を目的とした第 III 相ランダム化試験（00103311 試験）を実施していた。00103311 試験（405 例）は、ブリナツモマブの米国での 2014 年 12 月の迅速承認時に要件とされた臨床試験であり、欧州での条件付き承認の一部としても義務付けられていた。同試験の有効性の主要評価項目は、悪性腫瘍領域のランダム化試験における臨床的ベネフィットの直接的な指標として一般的に受け入れられている OS とした。本第 III 相試験は、MT103-211 試験で認められたベネフィット・リスクプロファイルを比較試験で検証することが目的であった。同第 III 相試験の結果から、治療困難な成人 Ph－R/R B-ALL 患者

において、ブリナツモマブの有効性が既存の化学療法レジメンよりも優れていることが示された。事前に規定された中間解析において、ブリナツモマブは標準化学療法と比較して OS の延長を示したことから、独立データモニタリング委員会の勧告により同試験は早期中止となった。

Ph＋R/R ALL の治療は、TKI を用いることを除き、Ph－R/R ALL の治療と同様である。さらに、ブリナツモマブは、フィラデルフィア染色体の有無を問わず、B 細胞に発現する CD19 を標的としていることから、Ph＋R/R B-ALL に対しても有効であると予測された。フィラデルフィア染色体の有無を問わない R/R B-ALL を適応症とするブリナツモマブの有効性及び安全性は、Ph＋R/R B-ALL を対象とした単群第 II 相試験（20120216 試験、45 例）により支持されている。20120216 試験は、第 2 世代以降の TKI に抵抗性又は不耐容の成人の Ph＋R/R B-ALL 患者を対象として、ブリナツモマブの有効性及び安全性を評価する目的で計画した。同試験の対象集団におけるブリナツモマブの有効性を、成人の Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-211 試験と同様に評価するため、本試験の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率とした。20120216 試験において Ph－R/R B-ALL 患者と同程度の治療効果が認められ、ブリナツモマブがフィラデルフィア染色体の有無にかかわらず有効であることに基づき、Amgen 社は、20120216 試験で認められた臨床的ベネフィット及び安全性プロファイルが、00103311 試験により十分に裏付けられたと考えた。

米国では、2017 年 2 月に（1）完全承認取得を目的とした 00103311 試験の結果の提出及び（2）Ph＋R/R B-ALL のブリナツモマブ適応拡大承認申請を行い、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承認下での承認は、成人及び小児患者における R/R B-ALL（Ph＋又は Ph－は問わない）を適応症とする完全承認及び適応拡大承認へと変更された。

欧州においても 00103311 試験の結果を踏まえ、2016 年 11 月に Ph－R/R 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。欧州における [redacted] の適応症でのブリナツモマブの承認申請は、20[redacted] 年に予定されている。

米国における小児 R/R B-ALL の適応拡大承認申請は、主に小児 R/R B-ALL 患者 93 例（うち 70 例の小児患者に申請用量であるブリナツモマブ 5-15 μg/m^2/day を投与）を対象とした第 I/II 相単群試験（MT103-205 試験）の結果に基づく。同試験では、小児 B-ALL 患者を対象としてブリナツモマブの安全性及び有効性を評価した。第 I 相パートでは、最大耐用量（MTD）を決定し、第 II 相パートでは、最初の 2 サイクル以内の CR（骨髄 M1）率を主要評価項目として評価した。同適応拡大承認申請の時点では、臨床試験でブリナツモマブを投与された小児被験者数は約 150 例であった。ブリナツモマブ投与被験者に小児患者が含まれていた臨床試験は、R/R B-ALL 患者集団を対象とした第 I/II 相試験（MT103-205 試験、93 例で主要解析が完了、0～17 歳）、初回再発 B-ALL 患者を対象とした第 III 相試験（AALL1331 試験、予定組入れ例数 376 例中 37 例、1～30 歳）、及び拡大アクセス試験（20130320 試験、予定組入れ例数 40 例中 20 例、うち 1 例は MT103-205 試験への組入れ歴あり、生後 28 日超～17 歳）であった。AALL1331 試験（米国小児がんグループ［COG］／国立がん研究所［NCI］が実施）は、初回再発した小児及び青年期の B-ALL 患者の治療にブリナツモマブを使用した際に、無病生存期間（主要評価項目）が改善されるか否かを評価した層別ランダム化試験である。MT103-205 試験により予測された臨床的ベネフィットを検証するため、OS を主要な副次評価項目とした。小児の R/R B-ALL 患者を対象とする進行中の非盲検単群拡大アクセス試験（20130320 試

験）では、被験者 20 例の中間解析から、有効性を支持する結果が得られている。小児の R/R B-ALL 患者を対象とした単群試験（MT103-205 試験）の有効性データの妥当性を検証するため、ヒストリカルコントロール試験（20140228 試験）も実施した。

小児の R/R B-ALL 患者でのブリナツモマブの安全性は、主として MT103-205 試験（93 例）の結果により示された。安全性を支持するデータは、拡大アクセス試験（20130320 試験の 20 例）及び第 III 相試験（AALL1331 試験）から得られた。

欧州では、完了した MT103-205 試験の結果を踏まえて、2017 年 6 月に小児 R/R B-ALL の適応症について承認申請を行った。また、小児の高リスク初回再発 ALL を対象とした第 III 相ランダム化試験（20120215 試験）を実施中である。両試験とも欧州の小児臨床試験計画（Pediatric Investigation Plan）の一環であり、20120215 試験の結果は試験終了後に[redacted]を目的として欧州医薬品庁に提出する予定である。

1.3.2　国内での臨床開発

ブリナツモマブの国内臨床開発は、治療選択肢が限られた、予後不良な成人及び小児の R/R B-ALL 患者を対象とした。日本人の成人及び小児の R/R B-ALL 患者を対象とした第 Ib/II 相試験（20130265 試験）を 2015 年 6 月から実施中である。本試験の第 Ib 相パートでは成人（5 例）及び小児（9 例）の B-ALL 患者をそれぞれ別コホートに組み入れ、第 II 相パートでは成人の B-ALL 患者（21 例）のみを組み入れた。成人はいずれの相でも Ph－B-ALL 患者を適格とし、小児はフィラデルフィア染色体の有無にかかわらず適格とした。

20130265 試験は、成人及び小児の R/R B-ALL 患者を対象とした先行する海外試験（MT103-211、00103311、MT103-205 試験等）に基づいて計画し、同様の適格基準、評価項目及び手順を用いている。

第 Ib 相パートでは、日本人の成人及び小児 R/R B-ALL 患者における MTD の決定を目的として、ブリナツモマブの安全性、有効性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価した。その後の第 II 相パートでは、第 Ib 相パートの成人の試験対象集団で特定されたブリナツモマブの推奨用量レベルでの安全性及び有効性を評価する。第 Ib 相パートでのブリナツモマブの開始用量は、海外試験で決定された成人及び小児での推奨用量（成人では 9-28 µg/day、小児では 5-15 µg/m^2/day）を設定した。

本邦では、R/R B-ALL 患者の治療薬としてのブリナツモマブの適応取得を目的として、表 2 に示す国内 20130265 試験の第 Ib 相パートの中間解析データ及び海外試験データに基づく臨床データパッケージにより承認申請する。

成人、小児にかかわらず、従来の細胞傷害性化学療法に抵抗性若しくは不耐容の R/R B-ALL 患者集団、又は Ph＋B-ALL では TKI を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者集団においては、満足の行く治療選択肢がない。現行の治療選択肢は既存の化学療法レジメンに大きく依存しているが、これらのすべての患者集団において治療効果は不十分である。本承認申請では、承認申請する適応症に該当するすべての B-ALL 患者集団に対してブリナツモマブが有効であることを示す。特に、Ph－R/R B-ALL 患者において標準化学療法に対して確固たる OS の延長を示したランダム化比較対照第 III 相（00103311）試験を中心に臨床データパッケージを立案した。

本承認申請の成人の R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの有効性は、主に 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 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。

参考資料の以下 5 試験については、各試験の概要をモジュール 2.7.6 に示す：R/R B-ALL 被験者を対象とした拡大アクセス（20130320）試験、MRD を有する B-ALL 患者を対象とした第 II 相（MT103-202 及び MT103-203）試験、R/R びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象とした第 II 相（MT103-208）試験及び再発非ホジキンリンパ腫患者を対象とした第 I 相（MT103-104）試験。

本申請に含めた臨床試験は、いずれも Good Clinical Practice の原則に従って実施した。

なお、ブリナツモマブは、2017 年 9 月 29 日に希少疾病用医薬品に指定された。

表 2　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	相	対象患者	カットオフ時に治験薬を投与された被験者数（FAS）	用法・用量の概略 [a]	主な評価項目	評価又は参考	実施状況（本申請で用いたカットオフ日）
国内	20130265	Ib/II[b]	第 Ib 相： ① 成人の Ph－R/R B-ALL ② 小児の R/R B-ALL[c] 第 II 相： 成人の Ph－R/R B-ALL	第 Ib 相： ① 5 ② 9 第 II 相： 21	第 Ib 相： ① 9-28 μg/day ② 5-15 μg/m^2/day 第 II 相： 9-28 μg/day	有効性 安全性 PK	評価	第 Ib 相部分：終了 （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 第 II 相部分： 継続中
海外	MT103-211	II	成人の Ph－R/R B-ALL	189[d] 225[e]	9-28 μg/day	有効性 安全性 PK	評価	終了 （2013 年 10 月 10 日 [d]、2014 年 6 月 20 日 [e]）
	MT103-206	II	成人の R/R B-ALL[c]	36	5、15 又は 30 μg/m^2/day	有効性 安全性	評価	終了 （2012 年 10 月 15 日）
	MT103-205	I/II	小児の R/R B-ALL[c]	第 I 相： 49 第 II 相： 44	第 I 相： 5、15 又は 30 μg/m^2/day 第 II 相： 5-15 μg/m^2/day	有効性 安全性 PK	評価	終了 （2015 年 1 月 12 日）
	20120216	II	成人の Ph＋R/R B-ALL	45	9-28 μg/day	有効性 安全性 PK	評価	終了 （2015 年 5 月 20 日）
	00103311	III	成人の Ph－R/R B-ALL	405 ① 271 ② 134	① 9-28 μg/day ② 標準化学療法	有効性 安全性 PK	評価	終了 （2016 年 1 月 4 日）
	20130320	拡大アクセス試験	小児の R/R B-ALL[c]	20	5-15 μg/m^2/day	有効性 安全性	参考	継続中 （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

表 2　臨床データパッケージ：評価及び参考資料（続き）

実施地域	試験番号	相	対象患者	カットオフ時に治験薬を投与された被験者数（FAS）	用法・用量の概略 [a]	主な評価項目	評価又は参考	実施状況（本申請で用いたカットオフ日）
	MT103-202	II	成人の MRD＋B-ALL	20[d, f]	15 又は 30 μg/m^2/day	有効性 安全性 PK PD	参考	終了 （2010 年 1 月 14 日 [d]、 2014 年 11 月 3 日 [f]）
	MT103-203	II	成人の MRD＋B-ALL	116[d, e]	15 μg/m^2/day	有効性 安全性	参考	継続中 （2014 年 2 月 21 日 [d]、 2015 年 8 月 5 日 [e]）
	MT103-208	II	成人の R/R びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	25	コホート 1：9-28-112 μg/day[g] コホート 2：112 μg/day コホート 3：9-28-112 μg/day[g]	有効性 安全性 PK PD	参考	終了 （2014 年 7 月 10 日）
	MT103-104	I	成人の再発非ホジキンリンパ腫	76	0.5～90 μg/m^2/day	安全性 PK PD	参考	終了 （2012 年 4 月 17 日）

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、FAS=full analysis set、MRD＋=微小残存病変陽性、PD=薬力学、PK=薬物動態、Ph－=フィラデルフィア染色体陰性、Ph＋=フィラデルフィア染色体陽性、R/R=再発又は難治性

a：●-○ μg/day（又は μg/m^2/day）と記載した場合は、6 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルの第 1 週は● μg/day（又は μg/m^2/day）で投与、第 2～4 週は○ μg/day（又は μg/m^2/day）で投与、第 5～6 週は休薬。第 2 サイクル以降は第 1～4 週は○ μg/day（又は μg/m^2/day）で投与、第 5～6 週は休薬

b：第 Ib 相パートの試験成績のみを示した

c：Ph 染色体の有無を問わない

d：primary analysis

e：secondary analysis

f：long-term follow-up analysis

g：第 1 週は 9 μg/day、第 2 週は 28 μg/day、第 3～8 週は 112 μg/day で投与

1.4 本邦における規制当局による助言

本邦における R/R B-ALL に対するブリナツモマブの開発に際し、医薬品医療機器総合機構と治験相談を以下の 2 回実施した。なお、治験相談の議事録はモジュール 1.13 に添付した。

- 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、#[redacted]）：[redacted]、及び[redacted]について助言を受けた。[redacted]
- 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、#[redacted]）：[redacted]を踏まえ、[redacted]について改めて助言を受けた。その結果、[redacted]と考える旨の助言を得た。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ブリナツモマブ原薬を、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造した。原薬の製造工程には、細胞培養、[redacted]、3 段階のクロマトグラフィーを使った精製、ウイルス不活化、ウイルス除去ろ過及び[redacted]が含まれる。ブリナツモマブ製剤は、ブリナツモマブ原薬の凍結乾燥品であり、製剤の製造工程においてさらなる[redacted]を行っていない。

開発期間中においては、ブリナツモマブを製造するために 6 種の製造プロセスを使用した。プロセス性能の改善、臨床での需要を満たすためのバッチサイズの増加及び新しい製造所へのプロセスの適合のために、製造プロセスの変更を実施した。各新規製造プロセスで製造されたブリナツモマブと、それ以前のプロセスで製造されたブリナツモマブとの同等性／同質性を評価するための分析学的な検討を行った。本承認申請で用いた臨床成績は、主に治験用製剤に用いたプロセス 3、4、5 及び市販用プロセス（プロセス 6）で製造されたブリナツモマブを使用した試験から得ている。プロセス 3、4 及び 5 を用いて製造されたブリナツモマブの処方は、市販用ブリナツモマブと同一である。プロセス 5 の後、ブリナツモマブの製造プロセスを最適化してさらにプロセス性能を高め、市販用プロセス（プロセス 6）を確立した。本承認申請にて示す製剤の in vitro 同等性／同質性評価は、プロセス 3 から市販用プロセスまでの製剤に着目して結果を示した。

以下の項に述べる同等性／同質性評価の結果の詳細は、モジュール 2.7.1 に示した。

2.1 治験用製剤の同等性／同質性

上述したとおり、製造プロセス変更の前後での治験用製剤間の同等性／同質性を分析学的に評価した。加えて、MT103-211 試験における臨床 PK の比較評価並びに臨床的有効性及び安全性の評価により、プロセス 4 及びプロセス 5 を用いた製剤（それぞれ治験薬［CTM］4 及び CTM5 と称する）の同等性／同質性をさらに裏付ける結果を得た。

2.1.1 同等性／同質性の分析的評価

プロセス変更後、分析的な同等性試験を実施し、変更前後の各プロセスで製造されたブリナツモマブの同等性／同質性を評価した。この評価には、一連の規格試験、加速及び苛酷条件下の安定性試験、並びに生物物理学的及び生化学的特性の解析を含めた。一対比較（プロセス 3 とプロセス 4、プロセス 4 とプロセス 5、及びプロセス 5 と市販用プロセス）の結果、本承認申請において提示した臨床試験で使用した製剤の分析的な同等性／同質性が示された。

2.1.2 臨床的同等性／同質性

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-211 試験において、CTM4（対照製剤）と CTM5（被験製剤）の臨床的同等性／同質性（PK、有効性及び安全性）を評価した。9 µg/day（1 日目～7 日目）及び 28 µg/day（8 日目～28 日目及びその後のサイクル）を持続点滴静脈内（cIV）投与後、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、ほぼ用量に比例して増加した。ブリナツモマブの C_{ss} の平均値は 1 及び 2 サイクル目のいずれのサイクルにおいても CTM4 と CTM5 とで類似していた。すなわち、C_{ss} の平均値（SD）は、1 サイクル目の 9 µg/day 投与時に

239（311） pg/mL（CTM4）及び 255（298） pg/mL（CTM5）、28 µg/day 投与時には 640（535） pg/mL（CTM4）及び 620（473） pg/mL（CTM5）であり、2 サイクル目での 28 µg/day 投与時には 720（454） pg/mL（CTM4）及び 796（407）pg/mL（CTM5）であった（図 3、モジュール 2.7.1）。また、28 µg/day 投与時の C_{ss} の最小二乗幾何平均値の比（90%CI）は、1 及び 2 サイクル目でそれぞれ 0.98（0.80～1.20）及び 1.13（0.93～1.38）であった（第 2.1 項、モジュール 2.7.1）。MT103-211 試験では、PK の同等性／同質性について仮説検定を行うのに十分な検出力がなかったが、C_{ss} 値における個体間変動が大きかったことを考慮すると、最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間の推定値から、CTM4 と CTM5 の PK は類似していることが示唆される。臨床的有効性の評価では、CTM4 のみを投与された被験者（119 例）と CTM5 のみを投与された被験者（55 例）とで CR/CRh*率が一貫していることが示された（CR/CRh*率はそれぞれ 38.7%［95%CI：29.9%～48.0%］及び 41.8%［95%CI：28.7%～55.9%］）（15 例には CTM4 と CTM5 の両剤を投与）（Table 14-04-57-1 and Figure 11-9 of MT103-211 Secondary CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)）。また、臨床的安全性の評価により、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率において CTM4 と CTM5 の安全性プロファイルは類似していることが示された（Table 12-3 of MT103-211 Secondary CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)）。これにより、MT103-211 試験で得られたデータにより、CTM4 及び CTM5 を投与された被験者間では、有効性及び安全性において臨床的に意味のある差異は認められないことが示された。

2.2 市販用製剤の同等性／同質性の分析学的評価

市販用プロセスにて製造されたブリナツモマブ製剤の同等性／同質性をプロセス 3、4、5 及び市販用プロセスからのデータと比較して分析学的に評価した。本評価には以下が含まれた。

- 外観、色、澄明性、力価、定量、電荷類縁体、凝集体、不溶性異物又は不溶性微粒子の評価を含む規格試験
- 生物物理学的及び生化学的特性
- 加速及び苛酷条件下の安定性評価

市販用製剤は、規格試験及び安定性試験に関する同等性／同質性の基準のすべてに適合した。以下の 2 つの特性評価でわずかな差が検出された。

- 陽イオン交換 HPLC において、製剤の力価に影響を及ぼす可能性の低い酸性類縁体に、統計学的に同等性／同質性を結論付けることのできない差を検出した。
- 熱安定性評価における示差走査熱量測定でわずかな差が認められ、添加剤であるトレハロース濃度のわずかな差が原因と考えられたが、製剤の品質に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

これまでに蓄積された製品知識、臨床経験及び総合的なデータに基づくと、治験用及び市販用ブリナツモマブに認められたわずかな差が、ブリナツモマブの安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、ブリナツモマブは分析上同等／同質であると考えられた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本項では、ブリナツモマブの PK、PD、R/R B-ALL の治療における推奨用法・用量の設定根拠、及び日本人と非日本人との比較に関する主な情報を記載した。より詳細な臨床薬理の概要についてはモジュール 2.7.2 に示した。

3.1 薬物動態

PK については、成人を対象とした 8 試験（MT103-104、MT103-202、MT103-203、MT103-206、MT103-208、MT103-211、20120216 及び 00103311 試験）、小児を対象とした 1 試験（MT103-205 試験）並びに日本人の成人及び小児を対象とした 1 試験（20130265 試験）における ALL 又は非ホジキンリンパ腫被験者のデータを併合して評価した。

成人におけるブリナツモマブの PK を、ALL 及び非ホジキンリンパ腫被験者において、5～90 μg/m^2/day（体表面積［BSA］補正用量）又は 9～112 μg/day（固定用量：約 5～60 μg/m^2/day に相当）の用量範囲で評価した。C_{ss} は、cIV 投与期間中、採血時期にかかわらず一定であった（図 5、モジュール 2.7.2）。C_{ss} の平均値は、検討した用量範囲においてほぼ用量に比例して増加し、同等量の BSA 補正用量と固定用量では類似していた。よって、いずれの用法・用量も成人患者に対して使用可能であることが示された。最終相分布容積（V_z）の平均値（SD）は 4.70（4.08）L であり、ブリナツモマブが主として血管腔内に分布することが示された。また、クリアランス（CL）の平均値（SD）は 3.10（2.97）L/h、最終相消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値（SD）は 2.14（1.46）時間であり、ブリナツモマブが投与後速やかに体内から消失することが明らかとなったことから、循環血中のブリナツモマブ濃度を治療域に維持するためには cIV 投与を行う必要がある。60 μg/m^2/day の用量での cIV 投与時におけるブリナツモマブの尿中未変化体排泄率の平均値は約 0.2%であったことから、ブリナツモマブの腎排泄の寄与は限定的であることが示された。BSA 補正用量（開始用量 5 μg/m^2/day、その後 15 μg/m^2/day に増量）及び固定用量（開始用量 9 μg/day、その後 28 μg/day に増量）を投与したときの C_{ss} の平均値は類似していたことから、同等量に相当するいずれの用法・用量も成人患者の治療に使用可能であることが示唆された。

小児におけるブリナツモマブの PK については、MT103-205 及び 20130265 試験の R/R B-ALL 被験者において評価した。検討した BSA 補正用量は 5～30 μg/m^2/day の用量範囲であった。ノンコンパートメントモデル解析から得られた cIV 投与時の V_z、CL 及び $t_{1/2}$ の平均値（SD）は、それぞれ 4.40（3.54）L/m^2、1.87（1.76）L/h/m^2 及び 2.28（1.54）時間であった。したがって、成人の場合と同様に、ブリナツモマブの CL が大きいため、投与期間中は cIV 投与を行う必要がある。投与開始後 1 日以内に C_{ss} に到達し、投与サイクル全体を通じて得られた C_{ss} は類似しており、C_{ss} の平均値は検討した用量範囲においてほぼ用量に比例して増加した。BSA 補正用量に基づいて同等量を投与したときのブリナツモマブの C_{ss} 値は、成人被験者と小児被験者とで同様であった。

ブリナツモマブの PK に影響を及ぼす可能性のある内因性因子を評価した結果、成人被験者においては、体重、BSA、年齢、性別及び人種はブリナツモマブの CL に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。小児被験者のデータを含めて解析した結果、ブリナツモマブの CL と体型（体重及び BSA）との間にわずかに正の相関関係の傾向がみられたが、小児におけるブリナツモマブの CL の範囲はおおむね成人の範囲内であった。また、病型（すなわち、非ホジキンリン

パ腫、ALL）又はフィラデルフィア染色体の有無は、ブリナツモマブの PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

ブリナツモマブは、ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験でチトクロム P450（CYP450）の酵素活性に影響を及ぼさなかったことから、CYP450 により代謝される薬剤の PK に対して直接的に影響を及ぼすことはないと考えられる。ただし、ブリナツモマブ投与後、最初の 1 週間に見られる一過性のサイトカイン上昇により、間接的に CYP450 活性に影響を与える可能性がある。CYP450 の強力な阻害剤であるインターロイキン（IL）-6 を生理学的薬物動態（PBPK）モデルに基づいて評価した結果、CYP450 に対する IL-6 の最大阻害率は 30%未満であり、CYP450 特異的基質の曝露量に対する IL-6 の影響は最大でも 2 倍未満であると推定されたことから、薬物間相互作用が起こる可能性は低いことが示唆された。

ノンコンパートメントモデルを用いた PK 解析の結果、腎機能正常群と中等度腎機能障害群とで、ブリナツモマブの CL の平均値の差異は 2 倍未満であることが示された。いずれの群においても個体間変動は大きく（変動係数［CV］率は 65.4%～96.8%）、軽度及び中等度の腎機能障害被験者における CL の範囲はおおむね腎機能正常被験者の範囲内であり、腎機能と臨床における有効性及び安全性との関連性は認められなかった。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害被験者に対する用量調整は推奨されなかった。

ブリナツモマブはタンパク製剤であり肝酵素による代謝を受けないことから、肝機能がブリナツモマブの CL に影響を及ぼすことはないと考えられる。ブリナツモマブの CL とベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値との関係を評価した結果、広範囲の値を示した ALT 又は AST とブリナツモマブの CL との間に明らかな関連性は認められていない。

ブリナツモマブに対する抗薬物抗体（ADA）又は中和抗体の発現率は低かった。

母集団 PK 解析の結果、BSA が成人における最小値であった 1.31 m^2 のとき、BSA が中央値であった 1.88 m^2 の場合に比較してブリナツモマブの CL が 20%低下すると考えられた。しかし、この影響の程度は CL において説明できない 48%の個体間変動、及びブリナツモマブの PK における 64%の個体間変動が見られる 56%の残差変動と比較して小さかった。したがって、成人患者においては、BSA による用量補正は不要であると考えられた。また、本母集団 PK 解析における共変量の値の範囲内では、年齢、クレアチニンクリアランス（CrCL）、性別、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、LDH 及びヘモグロビンのいずれも、ブリナツモマブの PK パラメータの個体間変動との間に有意な関連性は認められなかった。

3.2 薬力学

ブリナツモマブの作用機序に基づき、複数の臨床試験でのブリナツモマブの投与期間中における T 細胞、B 細胞及びサイトカイン値の動的変化に主に注目して PD を評価した。ただし、MT103-205 試験の小児被験者においては、サイトカイン値のみを測定し、CD3＋T 細胞及び CD19＋B 細胞は測定しなかった。ブリナツモマブに対する免疫－PD 反応は T 細胞の活性化及び再分布、急速な末梢血中の B 細胞の枯渇、並びに一過性のサイトカイン上昇により特徴付けられた。

3.2.1 T 細胞動態

ブリナツモマブ cIV 投与開始後、末梢血中の T 細胞数は、非常に低い値まで初期にかつ急速に低下した（再分布）。T 細胞数の個体間変動は大きかったが、T 細胞の再分布の程度は用量と関連していることが推察された。

3.2.2 B 細胞動態

5 μg/m^2/day 以上の用量でのブリナツモマブ投与期間中、多くの成人被験者において末梢血中の B 細胞数は速やかに減少し、検出限界未満となった。各サイクルにおける 2 週間の休薬期間中にも末梢 B 細胞数の回復は認められなかった。ブリナツモマブ濃度が高いほど末梢血中の B 細胞の消失は速く、骨髄 B 細胞も同様の動態を示す可能性があると考えられた。

3.2.3 サイトカイン動態

成人被験者において、ブリナツモマブの cIV 投与開始後最初の 2 日間に一過性のサイトカイン上昇（主として IL-10、IL-6 及び IFN-γ）が認められた。上昇したサイトカイン値は、投与継続中の 24～48 時間以内にベースライン値まで回復した。その後の投与サイクルでは、より少数の被験者で、より低いサイトカインの上昇が認められた。成人で認められたサイトカインのプロファイルと同様に小児被験者においても、一過性のサイトカイン上昇がブリナツモマブの投与開始後数日以内に認められ、その後の時間又はサイクルでは、その上昇の程度は大きく低下した。開始用量が高いほど一過性のサイトカイン上昇の程度が大きくなる可能性がある。

3.3 用法・用量の設定根拠

3.3.1 成人における用法・用量

R/R B-ALL 患者の治療に対して推奨された臨床用法・用量では、4 週間の cIV 投与後、2 週間の休薬期間が各サイクルに設定された。1 サイクル目の 1 週目に 9 μg/day でブリナツモマブを投与開始し、2、3 及び 4 週目に 28 μg/ day に増量、その後のサイクルでは 28 μg/day を投与した。臨床用量は、主として安全性、有効性の医学的評価及び PK／PD の関連性の評価に基づいて設定された。

PK の観点から、ブリナツモマブは体内から速やかに消失するため（$t_{1/2}$ の平均値［SD］が 2.14［1.46］時間）、持続的な T 細胞の関与及び B 細胞の抑制が可能な有効血中濃度を維持するために cIV 投与が必要である。

PD の観点から、9 μg/day（又は 5 μg/m^2/day）以上の用量で末梢血中の B 細胞がほぼ枯渇したことから、用量漸増法における開始用量として 9 μg/day が支持された。成人に対して 28 μg/day（15 μg/m^2/day に相当）の目標有効用量を投与したとき、C_{ss} の平均値は 592～907 pg/mL であり、白血病悪性腫瘍細胞株の B 細胞の抑制のための in vitro 90%効果濃度（EC_{90}）値（470 pg/mL）を上回った。

臨床的有効性の観点から、ブリナツモマブは、推奨用法・用量で最初の 2 サイクル以内に、R/R B-ALL 被験者に対して CR/CRh*率 43.9%を示し（MT103-211 Secondary CSR、モジュール

5.3.5.2-2(2)）、臨床的に意味のある治療上のベネフィットを示した。持続的な B 細胞の抑制は、各サイクルにおける 2 週間の休薬期間中にも維持されたことから、28 µg/day の 4 週間投与後 2 週間の休薬の投与スケジュールは、R/R B-ALL 患者の治療に有効な用法・用量であることが示唆された。

安全性の観点では、サイトカインに関連した有害事象（例：サイトカイン放出症候群［CRS］）は、主として 1 サイクル目に認められた。1 週目に 9 µg/day の低用量で投与開始することにより、より高い開始用量（例：28 µg/day、15 µg/m^2/day に相当）と比較して初回投与により発現する事象（例：投与開始後 2 日以内に主に起こるサイトカインの上昇）の程度が軽減された。したがって、サイトカインに関連した安全性を含め、ブリナツモマブの安全性プロファイルは、R/R B-ALL の治療に対する本推奨用法・用量において管理可能であると考えられた（MT103-211 Secondary CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)）。

成人におけるブリナツモマブの CL に体型（体重又は BSA）は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、第 II 相試験である MT103-211 試験及びその後に実施された第 III 相検証試験である 00103311 試験、並びに Ph＋R/R B-ALL を対象とした第 II 相試験である 20120216 試験における成人の R/R B-ALL 被験者に対して、固定用量（すなわち、1 週目に 9 µg/day で投与開始し、その後の週は 28 µg/day を投与）を用いることができた。

3.3.2　小児における用法・用量

小児の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-205 試験の第 II 相パートにおいて選択した用法・用量では、4 週間の cIV 投与後、2 週間の休薬期間が各サイクルに設定された。1 サイクル目の 1 週目に 5 µg/m^2/day でブリナツモマブを投与開始し、2、3 及び 4 週目及びその後のサイクルでは 15 µg/m^2/day を投与した（5-15 µg/m^2/day）。

小児の R/R B-ALL 患者に対する推奨用法・用量については、MT103-205 試験の用量漸増パートで得られたデータの臨床的評価に基づき、MTD は 15 µg/m^2/day に決定された。サイトカインに関連した有害事象は、主として投与開始時に発現したため、1 週目の開始用量を 5 µg/m^2/day とすることがサイトカイン放出の程度及び CRS のリスクを最小限に抑えるために有効であることが確認され、本治療の目標用量は 15 µg/m^2/day とされた。5-15 µg/m^2/day の用法・用量で認められた有効性及び MTD である 15 µg/m^2/day を超える用量で認められた安全性に関する事象を踏まえ、5-15 µg/m^2/day を最終的な推奨用法・用量とした。

3.3.3　体重のカットオフ値の選択

現在の米国でのブリナツモマブの添付文書において、体重 45 kg 以上の R/R B-ALL 患者に対する用量は、固定用量とされている。この体重のカットオフ値は、米国の初回承認申請の時に、主に成人を対象とした試験における体重範囲（データが得られた被験者における最低体重が 44 kg［1 例］）に基づいて決定された。成人及び小児患者に対する適切な用法・用量を検討するため、MT103-205 試験で用いた BSA 補正用量を含め、PK、有効性及び安全性データをさらに評価した（第 3.4.3 項、モジュール 2.7.2）。

その結果、体型はブリナツモマブの CL に対する影響が少ない因子であることが示唆され、固定用量、BSA 補正用量にかかわらず、小児及び成人被験者におけるブリナツモマブの曝露量は同程度であることが示された。また、年齢層ごとの CR 率及び BSA 別の結果から、5-15 µg/m^2/day の用量を投与された小児被験者では低年齢であるほど CR 率が高いことが示されている（CR 率は、2 歳未満の被験者で 60.0%［10 例中 6 例］［BSA 平均値 (± SD) =0.45 ± 0.05 m^2］、2～6 歳の被験者で 40.0%［20 例中 8 例］［BSA 平均値 (± SD) =0.81 ± 0.13 m^2］、7～17 歳の被験者で 32.5%［40 例中 13 例］［BSA 平均値 (± SD) =1.34 ± 0.34 m^2］）。ただし、年齢の高い（すなわち、体重が重い）被験者に対しより高用量を投与することによってベネフィットを得られるかどうか、又は上記の結果が被験者の原疾患に関連した予後因子を反映した結果によるものかを判断することはできない。PK 及び有効性の評価に基づいて、9-28 µg/day の固定用量を適用する体重のカットオフ値を下げることを検討したが、この場合に投与される用量は MTD である目標用量（15 µg/m^2/day）を著しく上回る用量となり、このような高用量においては安全性に関するデータが十分に得られていない。固定用量 9-28 µg/day を BSA 補正用量に変換すると、6-20 µg/m^2/day（45 kg の小児の場合）となり、小児の推奨用量である 5-15 µg/m^2/day より高用量となる。漸増法により 30 µg/m^2/day の目標用量が投与された小児は 6 例のみである。したがって、体重 45 kg 未満の小児において、15 µg/m^2/day の目標用量は、最も安全かつ有効な用量と考えられる。

結論として、体重 45 kg 未満の患者に対しては BSA 補正用量（すなわち、1 サイクル目の 1 週目に 5 µg/m^2/day、これ以降の投与は 15 µg/m^2/day に増量）、体重 45 kg 以上の患者には固定用量（すなわち、1 サイクル目の 1 週目に 9 µg/day、これ以降の投与は 28 µg/day に増量）が推奨される。

3.4 日本人と非日本人との比較

本邦で実施された臨床試験は 20130265 試験のみであり、成人及び小児の R/R B-ALL 患者を対象とした。本承認申請では、20130265 試験の中間解析時の PK データ（第 Ib 相パートにおける成人及び小児被験者のデータ）を、海外試験の成人（MT103-211、20120216 及び 00103311 試験）及び小児（MT103-205 試験）被験者の PK データと比較した。

日本人被験者におけるブリナツモマブの PK パラメータは非日本人被験者のパラメータの範囲内であり、日本人と非日本人の R/R B-ALL 被験者における PK の類似性が成人及び小児の双方で示された（第 3.11.1 項、モジュール 2.7.2）。加えて、ブリナツモマブの PK に対する内因性因子の影響を評価した結果、ブリナツモマブの PK に対する内因性因子の影響は日本人と非日本人被験者とで類似していることが示された。

海外では現在、R/R B-ALL の治療におけるブリナツモマブの推奨用法・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 週目に 9 µg/day、1 サイクル目の 2～4 週目に 28 µg/day、その後のサイクルでは 28 µg/day）、体重 45 kg 未満の患者に対しては BSA 補正用量（1 サイクル目の 1 週目に 5 µg/m^2/day、1 サイクル目の 2～4 週目に 15 µg/m^2/day、その後のサイクルでは 15 µg/m^2/day）を cIV 投与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 R/R B-ALL 患者を対象とした第 II 相試験（MT103-211 及び 20120216 試験）及び第 III 相検証試験（00103311 試験）において示されており、BSA 補正用量の有効性及び安全性は小児患者を対象とした第 II 相 MT103-205 試験で確認されている。

これらの海外試験における試験デザインに従い、日本人 R/R B-ALL を対象とした 20130265 試験は、成人及び小児被験者に対して、それぞれ固定用量（9-28 μg/day）及び BSA 補正用量（5-15 μg/m^2/day）でブリナツモマブを投与したときの安全性、有効性及び PK を評価するようにデザインされた。その結果、ブリナツモマブの PK は日本人と非日本人被験者とで類似していることが示され、これに一致して、日本人と非日本人被験者とで類似した安全性及び有効性が認められた。

以上より、海外試験の用法・用量を国内 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 の治療においても非日本人集団と同一の用法・用量が推奨される。

4. 有効性の概括評価

ブリナツモマブの有効性の概括評価を以下に示す。なお、個々の臨床試験の試験方法をモジュール 2.7.6 に、結果の詳細をモジュール 2.7.3 に記載した。

4.1 有効性を評価するために用いた試験

R/R B-ALL に対するブリナツモマブの有効性評価に用いた臨床試験及びその概要を表 3 に示す。

ブリナツモマブの有効性を裏付ける主要なデータは、多施設共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験（00103311 試験）である。本試験では、成人の Ph－R/R B-ALL 患者 405 例（標準化学療法群 134 例、ブリナツモマブ群 271 例）を対象に、OS を有効性の主要評価項目として評価した。その他、成人の R/R B-ALL 患者を対象とした第 II 相 3 試験（MT103-211、MT103-206 及び 20120216 試験）、小児の R/R B-ALL 患者を対象とした第 I/II 相 1 試験（MT103-205 試験）、国内で実施した成人及び小児の R/R B-ALL 患者を対象とした第 Ib/II 相 1 試験（20130265 試験）を有効性評価に用いた。本承認申請では、国内 20130265 試験は第 Ib 相パート（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフの中間解析）の結果のみを用いた。

なお、MT103-206 試験は 3 種類の用量でブリナツモマブを評価した主に用量設定を目的とした試験である。そのため、本試験の有効性の結果は本モジュール 2.5 の概括評価には示さず、モジュール 2.7.3 に示した。本試験において、ブリナツモマブの推奨用法・用量として選択された 5-15 μg/m^2/day 投与による有効性が示された（第 2.1.3 項、モジュール 2.7.3）。

表 3　有効性評価にかかわる臨床試験の要約（評価資料）

実施地域	試験番号	相	対象患者	有効性解析対象集団	用法・用量の概略 [a]
国内	20130265	Ib/II[b]	第 Ib 相： ① 成人の Ph－R/R B-ALL ② 小児の R/R B-ALL[c] 第 II 相： 成人の Ph－R/R B-ALL	第 Ib 相： ① 5 ② 9 第 II 相： 21	第 Ib 相： ① 9-28 μg/day ② 5-15 μg/m^2/day 第 II 相： 9-28 μg/day
海外	00103311	III	成人の Ph－R/R B-ALL	405 ① 271 ② 134	 ① 9-28 μg/day ② 標準化学療法
	MT103-211	II	成人の Ph－R/R B-ALL	189	9-28 μg/day
	MT103-206	II	成人の R/R B-ALL[c]	36	5、15 又は 30 μg/m^2/day
	20120216	II	成人の Ph＋R/R B-ALL	45	9-28 μg/day
	MT103-205	I/II	小児の R/R B-ALL[c]	第 I 相： 49 第 II 相： 44	第 I 相： 5、15 又は 30 μg/m^2/day 第 II 相： 5-15 μg/m^2/day

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、Ph－=フィラデルフィア染色体陰性、Ph＋=フィラデルフィア染色体陽性、R/R=再発又は難治性

a：●-○ μg/day（又は μg/m^2/day）と記載した場合は、6 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルの第 1 週は● μg/day（又は μg/m^2/day）で投与、第 2～4 週は○ μg/day（又は μg/m^2/day）で投与、第 5～6 週は休薬。第 2 サイクル以降は第 1～4 週は○ μg/day（又は μg/m^2/day）で投与、第 5～6 週は休薬

b：第 Ib 相パートの試験成績のみを示した

c：Ph 染色体の有無を問わない

4.2 試験成績

4.2.1 00103311 試験（評価資料）

4.2.1.1 試験デザイン、患者集団、有効性評価項目

00103311 試験は、成人の R/R B-ALL 患者において、ブリナツモマブの有効性及び安全性を標準化学療法と比較した多施設共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験である。

対象は、以下のいずれかに該当する 18 歳以上の Ph－B-ALL 患者とした。

- 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
- 初回寛解持続期間 12 カ月以内に再発し、未治療である患者
- 2 回以上再発し、未治療である患者
- 同種 HSCT 実施後に再発が認められた患者

さらに、骨髄芽球率が 5%超、及び米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）の performance status（PS）が 2 以下である患者とした。CNS 若しくは精巣に活動性病変を有する患者、又は臨床的に重要な CNS 病変の既往歴がある患者は除外した。

被験者はブリナツモマブ群又は標準化学療法群（あらかじめ規定した 4 つのレジメンから、治験担当医師がいずれかを選択）に、2:1 の割合でランダムに割り付られた。同意取得時の評価に従い、年齢（35 歳未満又は 35 歳以上）、救援療法歴（あり又はなし）、及び同種 HSCT 歴（あり又はなし）を層別因子として、ランダム化を行った。主要な解析に用いた最大の解析対象集団（FAS）として 405 例がランダム割り付けされ、そのうち、治験実施計画書で規定された治療を受けたのは 376 例（92.8%、安全性解析対象集団）であった。

本試験は、最長 3 週間のスクリーニング／試験実施前期間、ブリナツモマブ又は標準化学療法のいずれかを 2 サイクル投与する導入期、割り付けられた治療を最大 3 サイクル追加する地固め療法期、及び同治療を最長 12 カ月間追加する維持期で構成された。

ブリナツモマブは、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は 9 μg/day を cIV 投与し、8 日目（第 2 週目）から 29 日目（第 4 週目）までは 28 μg/day を cIV 投与した。その後のサイクルでは、4 週間の投与期間にわたり 28 μg/day を cIV 投与した。

標準化学療法にランダム割り付けされた被験者には、ランダム化前にあらかじめ規定した以下の 4 つの標準化学療法レジメンのうち、治験担当医師が選択したレジメンを投与した。4 つの化学療法の内訳は、1）FLAG ± アントラサイクリンを含むレジメン、2）HiDAC を含むレジメン、3）高用量メトトレキサート（HDMTX）を含むレジメン、4）クロファラビン単剤又はクロファラビンを含むレジメンであった。

本試験の主要評価項目は OS であった。主な副次評価項目は、投与開始後 12 週以内の CR 率及び CR、CRh*又は造血機能の回復が不十分な完全寛解（CRi）（CR/CRh*/CRi）率及び無イベント生存期間（EFS）であった。その他の副次評価項目は、血液学的寛解（CR 及び CR/CRh*/CRi）の持続期間、投与開始後 12 週以内の MRD 奏効、生活の質（QoL）評価、ベースライン後の同種 HSCT 実施率、同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率であった。

本試験は全死亡例数 330 例中 248 例（75%）の死亡が発生した時点で実施した 2 回目の中間解析において、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で OS のベネフィットが示されたことから

早期中止となった。中間解析（主要解析）時点のデータカットオフ日は 2016 年 1 月 4 日であり、長期追跡調査期は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。

4.2.1.2　被験者の内訳及びベースライン時の人口統計学的特性

FAS の 405 例のうち、134 例が標準化学療法群に、271 例がブリナツモマブ群にランダムに割り付けられた。治験実施計画書で規定した治療を受けたのは 376 例（92.8%、安全性解析対象集団）で、残りの 29 例は治験実施計画書で規定した治療を受けなかった。29 例の内訳は、標準化学療法群の 25/134 例（18.7%）、ブリナツモマブ群の 4/271 例（1.5%）であった。

データカットオフ時点で、FAS の 405 例のうち、279 例は試験を中止していた。試験を中止した 279 例の主な中止理由は死亡であり（60.5%、245/405 例）、その内訳は標準化学療法群の 85/134 例（63.4%）、及びブリナツモマブ群の 160/271 例（59.0%）であった。同意撤回により試験を終了した 6 例（標準化学療法群：2 例、ブリナツモマブ群：4 例）は、その後の追跡調査で死亡が確定した。したがって主要解析時点での死亡例は計 251 例であった（第 2.1.1.1 項、モジュール 2.7.3）。

FAS におけるベースライン時の人口統計学的特性については、性別では男性（59.0%）、民族では非ヒスパニック又はラテン系（90.1%）、人種では白人（84.0%）が過半数を占めていた。両投与群を合わせた年齢の中央値は 37.0 歳（範囲：18～80 歳）であり、最大の年齢群は 35 歳以下（45.4%）であった。登録された被験者の 88.1%は 65 歳未満で、75 歳以上は被験者の 3.0%であった。性別、人種、民族及び年齢の人口統計学的特性は、投与群間で均衡がとれていた。

その他のベースライン時の被験者特性を表 4 に示す。主な登録基準及び他のベースライン特性は、投与群間で均衡がとれていた。FAS の多くの被験者（84.7%）は、ECOG の PS が 0 又は 1 であった。初回治療に対して難治性の被験者は 18.0%、救援療法に対して難治性の被験者は 29.9%であり、初回再発までの寛解持続期間が 12 カ月未満の被験者は 39.0%であった。骨髄芽球率は、多くの被験者（75.3%）で 50%以上であり、33.6%の被験者は同種 HSCT 実施後に再発していた（第 2.1.1.2 項、モジュール 2.7.3）。

表 4　その他のベースライン時の被験者特性（FAS）：00103311 試験

	SOC Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Total (N=405)
Eastern Cooperative Group Status - n (%)			
0	52 (38.8)	96 (35.4)	148 (36.5)
1	61 (45.5)	134 (49.4)	195 (48.1)
2	20 (14.9)	41 (15.1)	61 (15.1)
Unknown	1 (0.7)	0	1 (0.2)
B-cell precursor subtype - n (%)			
Pro-B-ALL	15 (11.2)	30 (11.1)	45 (11.1)
Pre-B-ALL	49 (36.6)	124 (45.8)	173 (42.7)
C-ALL	29 (21.6)	47 (17.3)	76 (18.8)
B-ALL with recurrent genetic abnormality	18 (13.4)	28 (10.3)	46 (11.4)
Unknown	23 (17.2)	42 (15.5)	65 (16.0)
MRD status following 1st line treatment - n (%)			
Negative ($< 10^{-4}$)	32 (23.9)	64 (23.6)	96 (23.7)
Positive ($\geq 10^{-4}$)	29 (21.6)	59 (21.8)	88 (21.7)
Unknown	73 (54.5)	148 (54.6)	221 (54.6)
Time to CR following 1st line treatment - n (%)			
Early (≤ 4 weeks)	40 (29.9)	77 (28.4)	117 (28.9)
Late (> 4 weeks)	53 (39.6)	98 (36.2)	151 (37.3)
Refractory	26 (19.4)	49 (18.1)	75 (18.5)
Unknown	15 (11.2)	47 (17.3)	62 (15.3)
Primary refractory - n (%)			
Yes	27 (20.1)	46 (17.0)	73 (18.0)
No	106 (79.1)	225 (83.0)	331 (81.7)
Unknown	1 (0.7)	0	1 (0.2)
Refractory to salvage treatment - n (%)			
Yes	34 (25.4)	87 (32.1)	121 (29.9)
No	99 (73.9)	182 (67.2)	281 (69.4)
Unknown	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
First relapse with remission duration < 12 months - n (%)			
Yes	49 (36.6)	109 (40.2)	158 (39.0)
No	85 (63.4)	161 (59.4)	246 (60.7)
Unknown	0	1 (0.4)	1 (0.2)
In untreated second or greater relapse - n (%)			
Yes	21 (15.7)	46 (17.0)	67 (16.5)
No	113 (84.3)	225 (83.0)	338 (83.5)
Relapse after alloHSCT - n (%)			
Yes	45 (33.6)	91 (33.6)	136 (33.6)
No	88 (65.7)	180 (66.4)	268 (66.2)
Unknown	1 (0.7)	0	1 (0.2)

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; B-ALL = B-cell ALL; C-ALL = common type ALL; CR = complete remission; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease; Pre-B-ALL = immunophenotypic subtype of B-Precursor ALL; Pro-B-ALL = immunophenotypic subtype of B-early Precursor ALL; SOC = standard of care

Source: Modified from Table 14-2.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

4.2.1.3 有効性の概要

主要及び副次有効性評価項目の主要解析結果を表 5 に示す。

表 5 主要評価項目及び副次評価項目の主要解析結果（FAS）：00103311 試験

Endpoints	SOC Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Treatment Difference
Primary Endpoint: OS			
Events (deaths), n (%)	87 (64.9)	164 (60.5)	-
Stratified log-rank test p-value[a]			0.012
Stratified hazard ratio (95%CI)[b]			0.71 (0.55, 0.93)
Median OS (95%CI), months[c]	4.0 (2.9, 5.3)	7.7 (5.6, 9.6)	-
Median follow-up time, months[c,d]	11.8	11.7	-
Key Secondary Endpoint: Best Hematologic Response Rate Within First 12 Weeks of Treatment			
CR, n	21	91	-
% (95%CI)	15.7% (10.0, 23.0)	33.6% (28.0, 39.5)	17.9% (9.6, 26.2)
p-value[e]			< 0.001
CR/CRh*/CRi, n	33	119	-
% (95% CI)	24.6% (17.6, 32.8)	43.9% (37.9, 50.0)	19.3% (9.9, 28.7)
p-value[e]			< 0.001
Key Secondary Endpoint: EFS			
Events, n (%)[f]	119 (88.8)	209 (77.1)	-
Stratified log-rank test p-value[a]			≤ 0.001
KM estimate at 6 months[c], % (95%CI)	12.5% (7.2, 19.2)	30.7% (25.0, 36.5)	-
Secondary Endpoint: Duration of Hematologic Remission[g]			
CR, n	21	91	-
KM analysis, median (95%CI) time to event, months[h]	7.8 (2.2, 19.0)	8.3 (5.7, 10.7)	-
CR/CRh*/CRi, n	33	119	-
KM analysis, median (95%CI) time to event, months[h]	4.6 (1.8, 19.0)	7.3 (5.8, 9.9)	-
Secondary Endpoint: MRD Response Within First 12 Weeks of Treatment			
Subjects with post-baseline MRD assessment, n	69	166	-
Subjects with CR/CRh*/CRi, n	33	97	-
MRD response, n	16	74	-
% (95%CI)	48.5% (30.8, 66.5)	76.3% (66.6, 84.3)	27.8% (8.8, 46.8)
MRD complete response, n	10	58	-
% (95%CI)	30.3% (15.6, 48.7)	59.8% (49.3, 69.6)	29.5% (11.0, 48.0)
Secondary Endpoint: Postbaseline AlloHSCT			
Subjects with alloHSCT, n	32	65	-
% (95%CI)	23.9% (16.9, 32.0)	24.0% (19.0, 29.5)	0.1% (-8.7, 8.9)
Secondary Endpoint: Time to AlloHSCT for Subjects Achieving CR/CRh*/CRi Within First 12 Weeks of Treatment			
Number of subjects with CR/CRh*/CRi	33	119	-
alloHSCT (event), n (%)	18 (54.5)	50 (42.0)[i]	-
KM analysis, median (95%CI) time to event, months[h]	3.6 (2.3, 7.2)	11.3 (5.2, NE)	-
Median time to censoring, months[d,h]	5.2	7.8	-
Minimum, maximum time to censoring, months[d,h]	0.9, 11.0	1.1, 19.8	-

表 5　主要評価項目及び副次評価項目の結果（FAS）：00103311 試験（続き）

Endpoints	SOC Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Treatment Difference
Secondary Endpoint: Survival Status and 100-Day Mortality Rate After AlloHSCT for Subjects Who Achieved CR/CRh*/CRi Within 12 weeks of Treatment Initiation Without Anticancer Therapy Before Allo HSCT			
Subjects with alloHSCT, n	12	38	-
Deaths, n (%)	3 (25.0)	10 (26.3)	-
KM analysis, median (95%CI) time to event, days[j]	380.0 (138.0, NE)	NE (252.0, NE)	-
Median (Q1, Q3) time to censoring, days[d,j]	279.0 (241.0, 379.0)	206.0 (119.0, 385.0)	-
KM estimate, mortality at 100 days, % (95%CI)	0 (NE, NE)	12.4% (4.8, 29.9)	-

alloHSCT=allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CI=confidence interval; CR=complete remission; CRh*=complete remission with partial hematologic recovery; CRi=complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; HSCT=hematopoietic stem cell transplantation; KM=Kaplan-Meier; MRD=minimal residual disease; NE=not estimable; SOC=standard of care

a: Stratification factors: age (< 35 years; ≥ 35 years), prior salvage therapy and prior alloHSCT (yes; no)

b: The hazard and hazard ratio estimates were obtained from the Cox Proportional Hazard Model. A hazard ratio < 1.0 indicated a lower average event rate and longer survival time for blinatumomab relative to SOC chemotherapy.

c: Months are calculated as days from randomization date to event/censor date, divided by 30.5.

d: Time to censoring measured follow-up time by reversing the status indicator for censored and events.

e: Cochran-Mantel-Haenszel test was used to determine statistical significance after adjusting for stratification factors (see footnote a).

f: Events are defined as no CR/CRh*/CRi, relapse, progressive disease, extramedullary relapse, death from any cause.

g: Subjects in the Full Analysis Set who achieved a hematologic remission within 12 weeks of treatment initiation.

h: Months were calculated as days from first occurrence of CR or CR/CRh*/CRi to event/censor date, divided by 30.5.

i: Twenty-two subjects are still being treated with blinatumomab; thus, the analysis of postbaseline allogenic HSCT is immature for subjects in the blinatumomab arm.

j: Days were calculated from alloHSCT date to death or censor date.

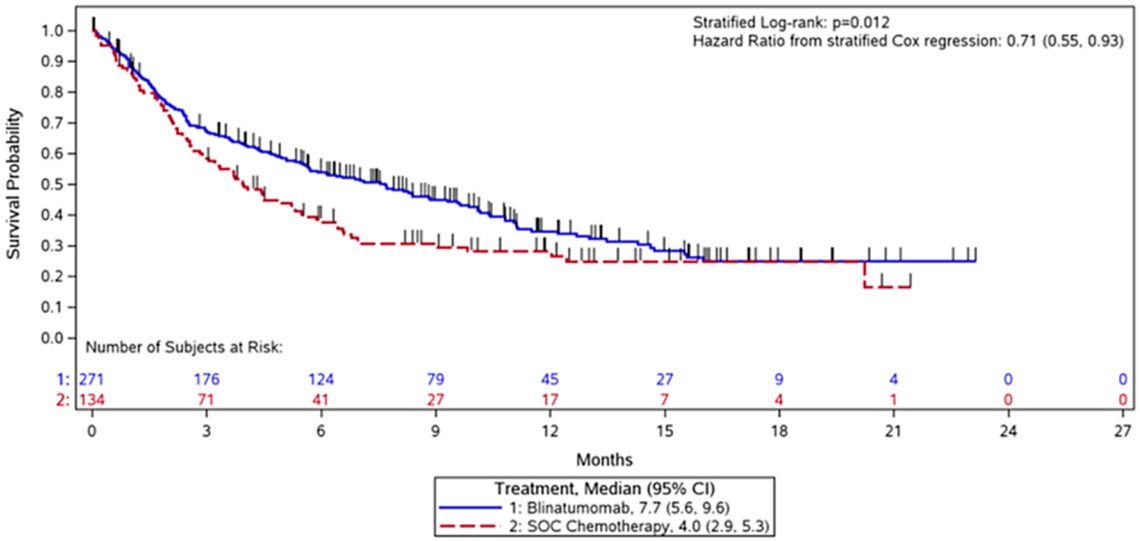
Source: Table 14-4.5.1, Table 14-4.1.1, Table 14-4.7.1, Table 14-4.8.1, Table 14-4.9.1, Table 14-4.2.3, Table 14-4.3.1, Table 14-4.6, and Table 14-4.10 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

全生存期間（OS）

OS は本試験の主要評価項目であった。データカットオフ時点で確認された死亡例数は、標準化学療法群では 87/134 例（64.9%）、ブリナツモマブ群では 164/271 例（60.5%）であった。

FAS における OS の Kaplan-Meier（KM）曲線を図 1 に示す。OS の中央値は、標準化学療法群で 4.0 カ月（95%CI：2.9～5.3）、ブリナツモマブ群で 7.7 カ月（95%CI：5.6～9.6）であった。観察期間の中央値は 2 群間で同程度であり、標準化学療法群では 11.8 カ月、ブリナツモマブ群では 11.7 カ月であった。投与群間のハザード比は 0.71（95%CI：0.55～0.93）であり、ブリナツモマブ群でハザードの 29%の減少（OS の改善）が示された（表 5）。ブリナツモマブ群の OS の改善は統計的に有意（層別ログランク検定で P=0.012）であり、O'Brien-Fleming（O'Brien et al, 1979）型のα消費関数に基づく P 値の棄却限界値である 0.0194（情報時間 76.1%、予定死亡例数 330 例中 251 例より算出）を下回っていた（第 2.1.1.3.1 項、モジュール 2.7.3）。

図 1　OS の KM 曲線（FAS）：00103311 試験



[redacted]

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; SOC = standard of care

Source: Modified from Figure 14-4.1.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

サブグループ間の OS の一貫性を検討する目的でサブグループ解析を実施した。FAS における層別因子別のサブグループ解析の結果を表 6 に示す。すべてのサブグループのハザード比は 1 未満であり、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群が優れている傾向が示された（第 2.1.1.6.1 項、モジュール 2.7.3）。

表 6　OS のサブグループ解析（FAS）：00103311 試験

Per Randomization Status	SOC Chemotherapy Events/Subjects (%)	Blinatumomab Events/Subjects (%)	Hazard Ratio 95% confidence Interval	Inter-action P-value
All subjects	87/134 (64.9)	164/271 (60.5)	0.71 (0.55, 0.93)	
Age in years				0.67
< 35	34/60 (56.7)	68/123 (55.3)	0.70 (0.46, 1.06)	
≥ 35	53/74 (71.6)	96/148 (64.9)	0.77 (0.55, 1.08)	
Prior salvage therapy				0.53
Yes	55/80 (68.8)	112/164 (68.3)	0.79 (0.57, 1.09)	
No	32/54 (59.3)	52/107 (48.6)	0.64 (0.41, 0.99)	
Prior alloHSCT				0.60
Yes	26/46 (56.5)	58/94 (61.7)	0.81 (0.51, 1.29)	
No	61/88 (69.3)	106/177 (59.9)	0.70 (0.51, 0.96)	

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; FAS = full analysis set; OS = overall survival; SOC = standard of care

The p-value was tested in an unstratified Cox model with the interaction term with terms for the covariate and treatment arm included; subjects with a missing value of the covariate were not included in the model.

The hazard ratio estimate for all subjects was obtained from the Cox Proportional Hazard Model stratified by age group (< 35 vs. ≥ 35), prior salvage status (yes vs no), and prior alloHSCT status (yes vs no).

Source: Table 14-4.4.5 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

重要な有効性の副次評価項目の内容及びその結果を以下に示す。

投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率（CR 率及び CR/CRh*/CRi 率）

標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群の血液学的寛解率は良好であった。FAS における投与開始後 12 週以内の CR 率は標準化学療法群及びブリナツモマブ群でそれぞれ 15.7%（21/134 例）及び 33.6%（91/271 例）であり（P<0.001）、CR/CRh*/CRi 率はそれぞれ 24.6%（33/134 例）及び 43.9%（119/271 例）であった（P<0.001）（表 5）。CR 率及び CR/CRh*/CRi 率のいずれにおいても、投与群間で統計学的な有意差が認められた（第 2.1.1.4.1 項、モジュール 2.7.3）。

投与開始後 12 週以内の CR について、層別因子別のサブグループ解析を行った結果、救援療法歴のある被験者及び同種 HSCT 歴のある被験者では、それぞれの前治療歴のない被験者と比較して、いずれもブリナツモマブ群の標準化学療法群に対するオッズ比が高かった（交互作用項についてそれぞれ P<0.10）。他のサブグループ解析では、注目すべき差は認められなかった（第 2.1.1.6.2 項、モジュール 2.7.3）。

無イベント生存期間（EFS）

FAS において、標準化学療法群の 101/134 例（75.4%）及びブリナツモマブ群の 152/271 例（56.1%）は、CR/CRh*/CRi を達成せず EFS は 1 日とされたため、EFS の中央値は両投与群とも 1 日（四捨五入で 0 カ月）であった。イベント（無効、再発、あらゆる原因による死亡等）の発現率は、標準化学療法群（88.8%）でブリナツモマブ群（77.1%）より高かった（表 5）。層別 Cox 回帰モデルによる標準化学療法群に対するブリナツモマブ群の EFS のハザード比は 0.55（95%CI：0.43～0.71）、層別ログランク検定での P 値は≤0.001 であった（第 2.1.1.4.2 項、モジュール 2.7.3）。

層別因子別のサブグループ解析では、サブグループと治療に統計学的に有意である交互作用の影響は、同種 HSCT 歴（P=0.012）を除き認められなかった。ベースライン時のその他の特性別のサブグループ解析では、再発回数が 1 回の被験者、及び一次治療に難治性の被験者と比較して、再発回数が 2 回以上の被験者でより顕著な EFS の延長効果がみられた（P=0.047）（第 2.1.1.6.3 項、モジュール 2.7.3）。

血液学的寛解の持続期間

血液学的寛解の持続期間は、投与開始後 12 週以内の CR 及び CR/CRh*/CRi 達成被験者を対象に評価した。FAS における CR 持続期間の中央値は標準化学療法群で 7.8 カ月、ブリナツモマブ群で 8.3 カ月であった。CR/CRh*/CRi の持続期間の中央値は、標準化学療法群では 4.6 カ月、ブリナツモマブ群では 7.3 カ月であり、ブリナツモマブ群で約 3 カ月長かった（表 5、第 2.1.1.5.1 項、モジュール 2.7.3）。

微小残存病変（MRD）奏効

ベースライン後の MRD 評価を実施した被験者のうち、投与開始後 12 週以内の CR/CRh*/CRi 達成被験者を対象とした。FAS における MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率は、いずれも標準化学療法群（MRD 奏効：48.5%、MRD 完全寛解：30.3%）と比較して、ブリナツモマブ群（MRD 奏効：76.3%、MRD 完全寛解：59.8%）で高かった（表 5）。治療群間差は MRD 奏効率では 27.8%

（95%CI：8.8～46.8）、MRD 完全寛解率では 29.5%（95%CI：11.0～48.0）であり、いずれもブリナツモマブ群でより良好な結果がみられた（第 2.1.1.5.2 項、モジュール 2.7.3）。

同種 HSCT 実施率

FAS において、ベースライン後に同種 HSCT を受けた被験者の割合は、両投与群で同程度であり、ブリナツモマブ群では 65/271 例（24.0%）、標準化学療法群では 32/134 例（23.9%）であった。投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi を達成した被験者のうち、同種 HSCT を実施した被験者はブリナツモマブ群では 50/119 例（42.0%）、標準化学療法群では 18/33 例（54.5%）であった。このうち、同種 HSCT 実施前に他の抗白血病治療を実施しなかった被験者は、ブリナツモマブ群では 38/119 例（31.9%）、標準化学療法群では 12/33 例（36.4%）であった（表 5、第 3.1.6 項、モジュール 2.7.3）。

4.2.1.4 Health Related Quality of Life（HRQoL）

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ）-C30 を用いて評価した Global Health Status/Quality of Life（GHS/QoL）の変化（ベースラインから 1 サイクル目及びベースラインから安全性追跡調査期間）の平均値は、ブリナツモマブ群では正の値（改善）を示し、標準化学療法群では負の値（悪化）を示した。同様の変化がベースラインから 2 サイクル目の 29 日目までにおいても認められ、ブリナツモマブ群は継続して GHS/QoL の改善を示し、標準化学療法群は悪化を示した。

- 活動性尺度（functional scales）におけるベースラインから 1 サイクル目終了時まで及び 2 サイクル目までの変化の平均値は、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群でより大きく、ブリナツモマブ群の活動性尺度のより良好な状態が示唆された。
- ブリナツモマブ群の症状尺度（symptom scales：疲れ、痛み、悪心／嘔吐）及びほとんどの個別の症状尺度（individual item symptom scales：呼吸困難、食欲不振、便秘）では、ベースラインからの平均値の減少は概して 1 サイクルの初期から 29 日目にかけてみられ、症状の改善が示唆された。標準化学療法群では症状尺度の平均値にベースラインからの増加及び減少はみられず、症状の改善及び悪化のいずれも示唆されなかった。
- 個別の症状尺度である不眠症及び下痢では、ブリナツモマブ群のベースライン後の 8 日目及び 15 日目では安定した平均値を示し、29 日目及び安全性追跡調査期間では平均値の減少（改善）がみられた。標準化学療法群の不眠症ではベースライン後の安全性追跡調査期間で平均値の増加（悪化）がみられ、下痢では、ベースライン後の 8 日目及び 15 日目では平均値の増加（悪化）及び安全性追跡調査期間では減少（改善）がみられた。
- 両投与群の経済状況尺度（financial impact scale）では、ベースライン後の平均値は 1 サイクル目を通して安定していた。

GHS/QoL の悪化（ベースラインからの 10 ポイント以上の増加）又は死亡までの期間において、標準化学療法群に対するブリナツモマブ群の名目上の P 値は 0.05 未満（P=0.009）及びハザード比は 0.66（95%CI：0.48～0.92）であり、ブリナツモマブ群でより良好な結果が示された。同様の結果が 5 つの活動性尺度（functional scales）、3 つの症状尺度（symptom scales）及び 5 つの個別項目

（individual items）でも示された。一方で 2 群間の比較で名目上の P 値が 0.05 を超えた項目は、社会的活動性（social functioning）、不眠症及び経済状況尺度（financial impact scale）であった。経済状況尺度（financial impact scale）のハザード比は 1.0 未満であり、標準化学療法群に対してブリナツモマブ群でのイベントまでの期間がより長いことを示唆していたが、信頼区間は 1.0 を含んでいた（第 2.1.1.7.2 項、モジュール 2.7.3）。

4.2.1.5　00103311 試験の有効性のまとめ

成人の Ph－R/R B-ALL 被験者において、既存の標準化学療法と比較してブリナツモマブはより良好な有効性を示した。主要評価項目の OS 及び主な副次評価項目の投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率（CR 率及び CR/CRh*/CRi 率）のいずれにおいても、ブリナツモマブ群は標準化学療法群と比較して臨床的に意味のあるより優れた結果を示した。ブリナツモマブ群の EFS 及び血液学的寛解の持続期間は長く、標準化学療法群よりも良好であったことから、ブリナツモマブによる深い寛解が示唆された。ブリナツモマブによる深い寛解は、ブリナツモマブ群の MRD 奏効率が標準化学療法群よりも高かったことからも裏付けられた。HRQoL は標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群でおおむねより良好であった。ブリナツモマブ群では標準化学療法群と比較して、臨床的に意義のある HRQoL の悪化までの期間を延長させた。

4.2.2　その他の有効性を裏付ける試験（第 II 相試験［MT103-211、20120216 及び MT103-205 試験］、国内第 Ib/II 相試験［20130265 試験］）

4.2.2.1　試験デザイン、患者集団、有効性評価項目

第 II 相試験（MT103-211 試験）

MT103-211 試験は、成人の R/R B-ALL 患者において、ブリナツモマブの有効性と安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。18 歳以上の成人で骨髄芽球率が 10%以上かつ ECOG PS が 2 以下である Ph－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。

- 初回救援療法で難治性又は初回寛解持続期間 12 カ月以内で再発が認められた患者
- 初回救援療法後に再発した又は難治性と判断された患者
- 同種 HSCT 実施後 12 カ月以内に再発した又は難治性と判断された患者

本試験には 189 例の被験者が組み入れられた。全例がブリナツモマブを 1 回以上投与され、FAS/主要解析対象集団（PAS）として主要な解析に用いた。ブリナツモマブは、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は 9 μg/day を cIV 投与し、8 日目（第 2 週）から 29 日目（第 4 週）までは 28 μg/day を cIV 投与した。その後のサイクルでは、4 週間の投与期間にわたり 28 μg/day を最大 5 サイクルまで cIV 投与した。

本試験の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率であった。重要な有効性の副次評価項目は、RFS、血液学的再発までの期間（TTHR）、OS、及びベースライン後の同種 HSCT 実施率であった。重要な探索的評価項目は MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率であった。また、寛解達成（CR/CRh*又は CRh*）と生存との関係を評価するため、OS のランドマーク解析を実施した。

第 II 相試験（20120216 試験）

20120216 試験は、成人の Ph＋R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの有効性及び安全性を評価した単群、多施設共同、第 II 相試験である。18 歳以上の成人で骨髄芽球率が 5%超かつ ECOG PS が 2 以下である Ph＋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。

- 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）による治療後に再発した又は難治性と判断された患者
- 第 2 世代 TKI 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

本試験には 45 例の被験者が組み入れられた。全例がブリナツモマブを 1 回以上投与され、FAS として主要な解析に用いた。ブリナツモマブは、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は 9 μg/day を cIV 投与し、8 日目（第 2 週）から 29 日目（第 4 週）までは 28 μg/day を cIV 投与した。その後のサイクルでは、4 週間の投与期間にわたり 28 μg/day を最大 5 サイクルまで cIV 投与した。

本試験の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率であった。重要な有効性の副次評価項目は、最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率、RFS、TTHR、OS、及びベースライン後の同種 HSCT 実施率であった。重要な探索的評価項目は BCR-ABL 変異及び TKI 治療に基づくサブグループでの有効性評価であった。

第 I/II 相試験（MT103-205 試験）

MT103-205 試験は、小児の R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの PK、安全性及び有効性を評価した単群、非盲検、第 I/II 相試験である。18 歳未満（第 II 相の推奨用量確定前は 2～17 歳のみ）の R/R B-ALL 患者のうち、B-ALL の形態学的及び免疫表現型のエビデンスがあり、骨髄芽球率が 25%超（M3）、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：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 CR に達しなかった
- 初回寛解非達成患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で CR に達しなかった

本試験では、第 I 相パートで推奨用量を選択後、推奨用量でのブリナツモマブの安全性及び有効性を評価する第 II 相パートを開始した。本試験には 93 例（第 I 相パート：49 例［用量 5、15、30、15-30 及び 5-15 μg/m^2/day］、第 II 相パート：44 例［推奨用量 5-15 μg/m^2/day］）が組み入れられ、ブリナツモマブが 1 回以上投与された（FAS）。主要解析は FAS において第 I 相パート又は第 II 相パートのいずれかでブリナツモマブの推奨用量である 5-15 μg/m^2/day を投与された 70 例（5-15 μg/m^2/day FAS）を対象とした。ブリナツモマブは、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は BSA 換算で 5 μg/m^2/day を cIV 投与し、8 日目（第 2 週）から 29 日目（第 4 週）までは 15 μg/m^2/day を cIV 投与した。その後のサイクルでは、4 週間の投与期間にわたり 15 μg/m^2/day を最大 5 サイクルまで投与した。

本試験の第 II 相パートの主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解率（CR 率）であった。重要な有効性の副次評価項目は、RFS、TTHR、OS、及びベースライン後の同種 HSCT 実施率であった。重要な探索的評価項目は最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率であった。

国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験は、日本人の成人及び小児の R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を評価した多施設共同、単群、非盲検、第 Ib/II 相試験である。第 Ib 相パートでは、成人及び小児の R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの安全性、有効性、PK 及び PD を検討してブリナツモマブの MTD を明らかにした。第 II 相パートでは、成人を対象に、第 Ib 相パートで確認した推奨用量でブリナツモマブを投与した際の安全性及び有効性を評価する。第 Ib 相パートでは、成人及び小児の R/R B-ALL 患者をそれぞれ別コホートに組み入れ、第 II 相パートでは成人の R/R B-ALL 患者のみを組み入れた。いずれの相でも成人は Ph－患者を適格とし、小児はフィラデルフィア染色体の有無にかかわらず適格とした。第 II 相パートは実施中であるため、本申請では第 Ib 相パートの成績を示す。

成人コホートでは、18 歳以上で骨髄芽球率が 5%超、かつ ECOG PS が 2 以下である Ph－R/R 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。

- 初回導入療法後に再発した又は難治性と判断され、初回寛解持続期間 12 カ月以下で再発した患者
- 初回救援療法後に再発した又は難治性と判断された患者
- 同種 HSCT から 12 カ月以内に再発した又は難治性と判断された患者

小児コホートでは、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：2 回目の十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で CR が達成できなかった
- 初回寛解非達成患者：十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で CR が達成できなかった

第 Ib 相パートでは、成人 5 例及び小児 9 例を組み入れた。全例がブリナツモマブを 1 回以上投与され、FAS として主要な解析に用いた。ブリナツモマブの投与量は、成人では 9-28 μg/day、小児では 5-15 $\mu g/m^2$/day であった。ブリナツモマブは、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は低用量を投与し、8 日目（第 2 週）から 29 日目（第 4 週）まで高用量を投与した。その後のサイクルでは、4 週間の投与期間にわたり高用量を最大 5 サイクルまで投与した。

第 Ib 相パートの主要評価項目は、用量制限毒性（DLT）の発現率であった。重要な有効性の副次評価項目は、最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解率（成人：CR/CRh*率、小児：CR 率）、TTHR、RFS、OS であった。重要な探索的評価項目は MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率であった。

4.2.2.2　ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性

第 II 相試験（MT103-211 試験）

FAS/PAS において性別では男性（63.0%）、人種では白人（85.8%）、年齢グループでは 18 歳以上 35 歳未満（47.6%）が多数を占めていた。被験者のおよそ 41%はブリナツモマブを三次治療として受け、39%は四次治療以降の治療として受けた。また、全体のおよそ 20%の被験者は初回治療難治性又は初回寛解後 12 カ月以内の再発のいずれかであった。骨髄芽球率が 50%以上の被験者は 68.8%であった（第 2.1.2.2 項、モジュール 2.7.3）。

第 II 相試験（20120216 試験）

性別では男性（53.3%）、民族では非ヒスパニック又はラテン系（95.6%）、人種では白人（86.7%）が過半数を占めていた。多くの被験者の ECOG PS は 0～1 であった。65 歳以上の高齢者は 26.7%であった。全例が試験組入れ前に TKI による治療（1～4 回）を受けていた。93.3%が再発例であり、救援療法歴では 68.9%が 1 回以上の救援療法を受けていた。ベースライン時の骨髄芽球率は、75.6%で 50%以上であった（第 2.1.4.2 項、モジュール 2.7.3）。

第 I/II 相試験（MT103-205 試験）

5-15 μg/m^2/day FAS において、性別は男性（67.1%）、人種は白人（87.3%）が過半数を占めていた。52.9%の被験者は 2 回以上再発しており、57.1%の被験者に同種 HSCT 歴あり、55.7%が難治性被験者であった。ベースライン時の骨髄芽球率は 74.3%で 50%以上であった。また、14.3%が MLL 転座を有していた（第 2.2.1.2 項、モジュール 2.7.3）。

国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

成人被験者の性別は女性が多く（80.0%；4/5 例）、年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：23～75 歳）であった。成人被験者のいずれも再発に関連する遺伝子異常を有しておらず、20.0%（1/5 例）が CNS 又は精巣以外の身体部位で髄外病変を有していた。成人被験者の 80.0%（4/5 例）に HSCT 歴があった。

小児被験者の性別は男性及び女性でほぼ同じ割合であり（女性 55.6%；5/9 例）、年齢の中央値は 11.0 歳（範囲：7～17 歳）であった。小児被験者の 22.2%（2/9 例）が再発に関連する遺伝子異常を有しており、いずれも低二倍体を有していた。小児被験者の 11.1%（1/9 例）が CNS 又は精巣以外の身体部位で髄外病変を有していた。小児被験者の 66.7%（6/9 例）に HSCT 歴があった（第 2.3.1.2 項、モジュール 2.7.3）。

4.2.2.3　有効性の概要

第 II 相試験（MT103-211 試験）

本試験における最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 7 に示す。PAS において、主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 42.9%（81/189 例、95%CI：35.7～50.2）であった。95%CI の下限が 30%を超えていることから、閾値完全寛解率として設定した 30%を有意に上回った。

最初の 2 サイクル以内に CRh*を達成した被験者のうち 3 例は、コア試験（スクリーニング期間から最終来院時まで）中に CR に好転し、最初の 2 サイクル終了時に非奏効だった 1 例は、3 サイクル目終了後に CR に好転した。その結果、試験全体の CR 率は 35.4%（67/189 例）であった。

前治療での既承認の抗白血病剤への曝露とブリナツモマブへの反応を評価するため、Ad hoc 解析を実施した。すべての被験者に既承認薬による前治療が行われていたが、既承認薬による前治療の種類にかかわらず一貫した CR/CRh*率がみられた。また、前治療が奏効しなかった被験者がブリナツモマブに対する耐性を発現する傾向はみられなかった。

さらに、試験参加前の直近の既承認薬による前治療に難治性であった（寛解を達成できなかった）被験者の 40.0%（42/105 例）は、ブリナツモマブの投与で CR/CRh*を達成した。

サブグループ解析の結果、血液学的寛解率に最も関連の強い因子はベースライン時の骨髄芽球率及び血小板数であった。ベースライン時の骨髄芽球率 50%未満及びベースライン時の血小板が 100×10^9/L 超の場合、被験者は概して良好な結果を示した（第 2.1.2.3 項及び第 2.1.2.6 項、モジュール 2.7.3）。

表 7　最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果（PAS）：MT103-211 試験

Best Response	n	PAS (N=189) (%)	95%CI
CR/CRh*	81	(42.9)	(35.7, 50.2)
CR[a]	63	(33.3)	(26.7, 40.5)
CRh*[b]	18	(9.5)	(5.7, 14.6)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow[c]	17	(9.0)	(5.3, 14.0)
Partial remission[d]	5	(2.6)	(0.9, 6.1)
Non-responder during the first 2 cycles			
Progressive disease	27	(14.3)	
Non-response	41	(21.7)	
No response assessment[e]	18	(9.5)	

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; PAS = primary analysis set

a: Bone marrow blasts ≤ 5%, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts: platelets > 100000/μL and absolute neutrophil counts (ANC) > 1000/μL.

b: Bone marrow blasts ≤ 5%, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts: platelets > 50000/μL and ANC > 500/μL.

c: Less than or equal to 5% blasts in the bone marrow, no evidence of disease, and insufficient recovery of peripheral blood counts: platelets ≤ 50000/μL and/or ANC ≤ 500/μL.

d: Bone marrow blasts 6% to 25% with at least a 50% reduction from baseline.

e: No response assessment is generally a result of subject withdrawal from treatment due to adverse events.

Source: Table 14-04-1 of the Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)

重要な有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果を以下に示す（第 2.1.2.4 項、第 2.1.2.5 項及び第 2.1.2.6 項、モジュール 2.7.3）。

- RFS：PAS において、コア試験中に CR/CRh*を達成した被験者の RFS の中央値は 5.9 カ月（95%CI：4.8～8.3）であった。観察期間の中央値は 8.9 カ月であった。45.1%（37/82 例）は寛解を持続していたため打ち切りとなった。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 63 例の RFS の中央値は、6.9 カ月（95%CI：4.2～10.1）であった。CRh*を達成した 18 例の RFS の中央値は、5.0 カ月（95%CI：1.4～6.2）であった。

- TTHR：PAS において、コア試験中に CR/CRh*を達成した被験者の TTHR の中央値は 6.7 カ月（95%CI：5.1～NE）で、観察期間の中央値は 8.0 カ月であった。コア試験中に CR/CRh*を達成した被験者のうち、45.1%（37/82 例）の被験者はデータカットオフ時点で寛解を持続していた（打ち切り）。
- OS：PAS における OS の中央値は 6.1 カ月（95%CI：4.2～7.5）であった。観察期間の中央値は 9.8 カ月であり、6 カ月及び 12 カ月の生存率はそれぞれ 50%（95%CI：43～57）及び 28%（95%CI：20～36）であった。サブグループ解析の結果、OS に最も関連の強い因子はベースライン時の骨髄芽球率及び血小板数であった。
- ベースライン後の同種 HSCT 実施率：FAS/PAS の 189 例のうち 48 例（25.4%）が試験期間中に同種 HSCT を受けた。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者（81 例）のうち、38 例（46.9%）が同種 HSCT を受けた。このうち、32/81 例（39.5%［95%CI：28.8～51.0%］）は抗白血病薬（前処置レジメンを除く）の投与を受けることなく同種 HSCT を受けた。この 32 例中 28 例は最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者、4 例は CRh*を達成した被験者であった。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の同種 HSCT 実施率は 44.4%（28/63 例）、CRh*を達成した被験者の同種 HSCT 実施率は 22.2%（4/18 例）であった。
- MRD 奏効率：最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成し、かつ MRD 評価を実施した 73 例の MRD 奏効率は 82.2%（60/73 例）、MRD 完全寛解率は 69.9%（51/73 例）であった。MRD に対する有効性別に被験者を層別したときの RFS の中央値は、MRD 陰性の被験者（60 例）で 6.9 カ月、MRD＋の被験者（13 例）で 2.3 カ月であった。

本試験では、CRh*の臨床的意義を検討するために、ランドマーク解析により寛解達成と生存との関係を検討した。

36 日目まで生存かつ打ち切りにならなかった CRh*達成被験者 18 例における 36 日目以降の OS の中央値は未到達（95%CI：6.5～NE）であったのに対し、CRh*非達成被験者 101 例では 3.0 カ月（95%CI：2.4～4.0）であった。最終の追跡調査時点で、CRh*達成被験者の 72.2%（13/18 例）が生存（打ち切り）していたのに対し、CRh*非達成被験者で生存（打ち切り）していたのは 29.7%（30/101 例）であった。

77 日目まで生存かつ打ち切りにならなかった CRh*達成被験者 19 例における 77 日目以降の OS の中央値は 6.5 カ月（95%CI：3.8～NE）であったのに対し、CRh*非達成被験者 50 例では 2.7 カ月（95%CI：1.6～4.5）であった。CRh*達成被験者と非達成被験者の約 4 カ月の差は、他の因子（被験者の健康状態等）による影響も除外できないものの、生存に対する CRh*のベネフィットを示すと考えられた。最終の追跡調査時点で、CRh*を達成した被験者の 12/19 例（63.2%）が生存（打ち切り）していたのに対し、CRh*非達成被験者で生存（打ち切り）していたのは 14/50 例（28.0%）であった。

第 II 相試験（20120216 試験）

本試験における最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 8 に示す。FAS において、主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 35.6%（16/45 例、95%CI：21.9～51.2）であった。内訳は CR が 31.1%（14/45 例）及び CRh*が 4.4%（2/45 例）であった。さらに 4.4%（2/45 例）

が CRi、4.4%（2/45 例）が部分寛解を達成し、6.7%（3/45 例）は無芽球性の低形成又は無形成骨髄であった。

最初の 2 サイクル終了後に 1 例が CRh*から CR に、1 例が CRi から CR に好転した。その結果、試験全体の CR 率は 35.6%（16/45 例）であった（Table 14-4.2.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

探索的評価項目である BCR-ABL 変異の有無及び過去に受けた TKI 治療の回数ごとのサブグループ解析の結果、BCR-ABL 変異陽性 17 例の最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 35.3%（6/17 例）であり、BCR-ABL 変異陰性 20 例では 35.0%（7/20 例）であった。過去に受けた TKI 治療回数ごとの最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は、1 回が 14.3%（1/7 例）、2 回が 33.3%（7/21 例）、3 回以上が 47.1%（8/17 例）であり、複数の TKI の前治療歴を有する患者でも完全寛解がみられた（第 2.1.4.3 項及び第 2.1.4.6 項、モジュール 2.7.3）。

表 8　最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果（FAS 及び PPS）：20120216 試験

	FAS (N=45)	PPS (N=41)
Number of subjects with best overall response of CR/CRh* - n (%)	16 (35.6)	16 (39.0)
(95% confidence interval)	(21.9, 51.2)	(24.2, 55.5)
Subject status		
CR - n (%)	14 (31.1)	14 (34.1)
(95% confidence interval)	(18.2, 46.6)	(20.1, 50.6)
CRh* - n (%)	2 (4.4)	2 (4.9)
(95% confidence interval)	(0.5, 15.1)	(0.6, 16.5)
CRi (without CRh*) - n (%)	2 (4.4)	2 (4.9)
(95% confidence interval)	(0.5, 15.1)	(0.6, 16.5)
Blast free hypoplastic or aplastic bone marrow (without CRi) - n (%)	3 (6.7)	3 (7.3)
(95% confidence interval)	(1.4, 18.3)	(1.5, 19.9)
Partial remission - n (%)	2 (4.4)	2 (4.9)
(95% confidence interval)	(0.5, 15.1)	(0.6, 16.5)
No response - n (%)	12 (26.7)	10 (24.4)
Progressive disease - n (%)	4 (8.9)	4 (9.8)
Assessment not evaluable - n (%)	2 (4.4)	1 (2.4)
No response data - n (%)	4 (8.9)	3 (7.3)
Number of subjects with best overall response of CR/CRh*/CRi - n (%)	18 (40.0)	18 (43.9)
(95% confidence interval)	(25.7, 55.7)	(28.5, 60.3)
Number of subjects with best overall response of CR/CRh*/CRi/blast free hypoplastic or aplastic bone marrow - n (%)	21 (46.7)	21 (51.2)
(95% confidence interval)	(31.7, 62.1)	(35.1, 67.1)

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; PPS = per protocol set

Partial remission is defined as bone marrow blasts between 6% to 25% and at least 50% reduction from baseline levels.
Source: Modified from Table 14-4.1.1 and Table 14-4.1.3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4.

重要な有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果を以下に示す（第 2.1.4.4 項及び第 2.1.4.6 項、モジュール 2.7.3）。

- MRD 奏効率：FAS で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 16 例の MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率は共に 87.5%（14/16 例）であった。CR を達成した 14 例中 12 例（85.7%）が MRD 完全寛解、CRh*を達成した 2 例中 2 例（100.0%）が MRD 完全寛解を達成した。特記す

べき点として、CR/CRh*非達成の 4 例の被験者が MRD 完全寛解を達成した。その内訳は、CRi の 1 例、及び無芽球性の低形成又は無形成骨髄の 3 例であった。

- RFS：FAS で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 16 例の RFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI：4.4～NE）、観察期間の中央値は 9.0 カ月であった。CR/CRh*を達成した 16 例中 9 例（56.3%）はイベントを発現し、内訳は再発 8 例及び死亡 1 例であった。CR/CRh*を達成した残りの 7/16 例（43.8%）は打ち切りとなった。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した 18 例の RFS の中央値は 5.5 カ月（95%CI：3.8～NE）、CR を達成した 14 例の RFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI：4.1～NE）、CRh*を達成した 2 例の RFS の中央値は NE（95%CI：3.7～NE）であった。
- TTHR：FAS で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 16 例の TTHR の中央値は 6.7 カ月（95%CI：4.5～NE）であり、観察期間の中央値は 7.0 カ月であった。
- OS：FAS での OS の中央値は 7.1 カ月（95%CI：5.6～NE）であった。最終追跡調査来院時に被験者の 51.1%（23/45 例）は生存しており（打ち切り）、48.9%（22/45 例）は死亡していた。BCR-ABL 変異陽性 17 例の OS の中央値は 6.5 カ月（95%CI：4.2～NE）、BCR-ABL 変異陰性 20 例では NE（95%CI：4.7～NE）であった。また、FAS のうち TKI の前治療歴のある 45 例では、TKI 治療が 1 回の 7 例における OS の中央値は 5.0 カ月（95%CI：0.8～NE）、2 回の 21 例では 7.1 カ月（95%CI：5.7～NE）、3 回以上の 17 例では 12.1 カ月（95%CI：4.2～NE）であった。
- ベースライン後の同種 HSCT 実施率：FAS の 45 例のうち 8 例（17.8%）が試験期間中に同種 HSCT を受けた。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 16 例のうち 7 例（43.8%）が同種 HSCT を受けた。このうち、4/16 例（25.0%）は、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した後、追加の抗白血病薬（前処置レジメンを除く）の投与を受けることなく寛解期に同種 HSCT を受けた。また、1/16 例（6.3%）は最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した後、同種 HSCT 前に抗白血病薬の投与を受け、2/16 例（12.5%）は最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した後、寛解期ではない期間に同種 HSCT を受けた。

第 I/II 相試験（MT103-205 試験）

本試験の 5-15 μg/m^2/day FAS における最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 9 に示す。主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR 率は 38.6%（27/70 例）であった。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 は 17.1%（12/70 例）、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 は 15.7%（11/70 例）でみられた。末梢血球数の完全又は不十分な回復のいずれにも該当しない骨髄 M1 は 5.7%（4/70 例）でみられた。最初の 2 サイクル以内に末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 11 例のうち 3 例は、3 サイクル目に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 に好転した。したがって、本試験中における末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 は 21.4%（15/70 例）であった。

ベースライン時の特性別のサブグループ解析の結果、CR 達成と関連性の強い因子は骨髄芽球率、年齢、HSCT 歴、救援療法歴、HSCT 歴のない被験者の再発回数及びベースライン時の疾患ステージ

であった。また、全体の CR 率とほとんど関連性のない因子は、地域、HSCT 歴の有無を考慮しない再発回数、血小板数又は登録時の疾患ステージであった。

ベースライン時に難治性と判断された被験者の最初の 2 サイクル以内の CR 率は 30.8%（12/39 例）で、全体の 38.6%（27/70 例）と比較してわずかに低かったが、同程度であった。難治性被験者のうち、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 は 15.4%、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 は 10.3%、及び末梢血球数の完全又は不十分な回復のいずれも伴わない骨髄 M1 は 5.1%でみられた（第 2.2.1.3.1 項及び第 2.2.1.3.4 項、モジュール 2.7.3）。

表 9　最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果（5-15 μg/m²/day FAS）：MT103-205 試験

	Treatment Cohort		
	5-15 μg/m²/day FAS (N=70)		
	n	(%)	95%CI[a]
Best response during the first 2 cycles			
CR	27	(38.6)	(27.2-51.0)
M1 with full recovery of peripheral blood counts	12	(17.1)	(9.2-28.0)
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts	11	(15.7)	(8.1-26.4)
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts	4	(5.7)	(1.6-14.0)
Blast free hypoplastic or aplastic bone marrow	2	(2.9)	(0.3-9.9)
Partial remission	4	(5.7)	(1.6-14.0)
Non-responder during the first 2 cycles			
Progressive disease	10	(14.3)	(7.1-24.7)
Non-response	21	(30.0)	(19.6-42.1)
No response data	6	(8.6)	(3.2-17.7)

CI=confidence interval; CR=complete remission; FAS=full analysis set

a: 95%CI: lower and upper limit of 2-sided exact 95% confidence interval for percentage of subjects within each response category.

Source: Modified from Table 14-04-1-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

重要な有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果を以下に示す（第 2.2.1.3.2 項、第 2.2.1.3.3 項及び第 2.2.1.3.4 項、モジュール 2.7.3）。

- RFS：5-15 μg/m²/day FAS の RFS の中央値は 4.4 カ月（95%CI：2.3～12.1）であった。観察期間の中央値は 11.5 カ月であった。25.9%（7/27 例）は、イベントなし（すなわち CR 継続）のため打ち切りとされた。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の血液学的回復状態別の RFS の中央値は、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者と比較して、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者で短かった。
- TTHR：5-15 μg/m²/day FAS で試験中に CR を達成した 27 例の TTHR の中央値は 5.2 カ月（95%CI：2.3～16.4）、観察期間の中央値は 11.5 カ月であった。25.9%（7/27 例）は CR のまま試験を終了した（打ち切り）。27 例全例が最初の 2 サイクル以内に CR を達成していた。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の血液学的回復状態別の TTHR の中央値は、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者と比較して、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者で短かった。

- OS：5-15 μg/m^2/day FAS での OS の中央値は 7.5 カ月（95%CI：4.0～11.8）、観察期間の中央値は 11.6 カ月であった。6 カ月生存率は 54.2%及び 12 カ月生存率は 34.2%であった。最終追跡調査日の時点で、38.6%（27/70 例）が生存していたため打ち切りとなり、61.4%（43/70 例）は死亡していた。ベースライン時の特性別のサブグループ解析の結果、OS と関連性の強い因子は、同種 HSCT 歴の有無、救援療法歴の回数、過去の再発回数、血小板数及びベースラインの疾患ステージであった。
- ベースライン後の同種 HSCT 実施率：5-15 μg/m^2/day FAS の 70 例中 24 例（34.3%）が、本試験中に同種 HSCT を受けた。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 27 例のうち 13 例（48.1%）が同種 HSCT を受けた。このうち、8/27 例（29.6%）は、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した後、抗白血病薬（前処置レジメンを除く）の投与を受けることなく寛解期に同種 HSCT を受けた。また、3/27 例（11.1%）は CR を達成した後、同種 HSCT を受ける前に抗白血病薬の投与を受け、2/27 例（7.4%）は CR を達成した後、寛解期ではない期間に HSCT を受けた。
- MRD 奏効：5-15 μg/m^2/day FAS で最初の 2 サイクル以内に CR を達成し、MRD 評価を実施した 26 例の MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率は、共に 53.8%（14/26 例）であった。MRD 奏効率は、末梢血球数の回復に関係なく同様であった。このことから、末梢血球数の回復の遅れは残存病変に起因するものではなく、骨髄機能不良によるものである可能性が示唆された。また、MRD 奏効例 14 例の RFS の中央値（12.1 カ月）は、MRD 非奏効例（1.9 カ月）より 10 カ月長かった。

国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

本試験における最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を成人及び小児被験者別にそれぞれ表 10 及び表 11 に示す。

成人被験者において、主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 80.0%（4/5 例、95%CI：28.4%～99.5%）であり、このうち CR を達成したのは 60.0%（3 例）、CRh*は 20.0%（1 例）であった。

小児被験者において、主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR 率は 55.6%（5/9 例、95%CI：21.2%～86.3%）であり、このうち末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成したのは 44.4%（4 例）、末梢血球数の完全又は不十分な回復のいずれも伴わない骨髄 M1 を達成したのは 11.1%（1 例）であった（第 2.3.1.3 項、モジュール 2.7.3）。

表 10　最初の 2 サイクル以内における血液学的最良効果
（成人被験者、FAS）（第 Ib 相パート）：20130265 試験

	Blinatumomab (9-28 µg/day) (N=5) n (%) [95%CI]
Best response during the first 2 cycles	
CR/CRh*	4 (80.0) [28.4, 99.5]
CR: Complete remission	3 (60.0) [14.7, 94.7]
CRh*: CR with partial count recovery	1 (20.0) [0.5, 71.6]
CRi: CR with incomplete count recovery without CRh*	0 [0.0, 52.2]
Blast free hypoplastic or aplastic bone marrow without CRh* or CRi	0 [0.0, 52.2]
Partial remission	0 [0.0, 52.2]
Non-response during the first 2 cycles	
No response	1 (20.0) [0.5, 71.6]
Hematological relapse	0 [0.0, 52.2]
Progressive disease	0 [0.0, 52.2]
Inevaluable	0 [0.0, 52.2]

CI = confidence interval; FAS = full analysis set

FAS includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.

Notes: 95%CI: lower and upper limit of 2-sided exact 95%CI for percentage of subjects within each response category.

Source: Table 10-1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

表 11　最初の 2 サイクル以内における血液学的最良効果
（小児被験者、FAS）（第 Ib 相パート）：20130265 試験

	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/day) (N=9) n (%) [95%CI]
Best response during the first 2 cycles	
CR (M1 remission)	5 (55.6) [21.2, 86.3]
M1 with full recovery	4 (44.4) [13.7, 78.8]
M1 with incomplete recovery	0 [0.0, 33.6]
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery	1 (11.1) [0.3, 48.2]
Hypocellular or acellular bone marrow	0 [0.0, 33.6]
Partial remission	1 (11.1) [0.3, 48.2]
Stable disease	1 (11.1) [0.3, 48.2]
Progressive disease	2 (22.2) [2.8, 60.0]
Inevaluable	0 [0.0, 33.6]

CI = confidence interval; FAS = full analysis set

FAS includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.

Notes: 95%CI: lower and upper limit of 2-sided exact 95%CI for percentage of subjects within each response category.

Source: Table 10-2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

成人における重要な有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果を以下に示す（第 2.3.1.4 項及び第 2.3.1.5 項、モジュール 2.7.3）。

- TTHR：最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 4 例（80.0%）のうち、1 例は再発なく生存（5.6 カ月で打ち切り）、1 例は 4.2 カ月で再発し、その後、死亡、1 例は他の原因により死亡（9.9 カ月で打ち切り）、残り 1 例は病勢進行により 13.0 カ月で死亡した。
- RFS：最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 4 例（80.0%）のうち、1 例は再発なく生存（5.6 カ月で打ち切り）、1 例は 4.2 カ月で再発し、その後、死亡、残り 2 例はそれぞれ 9.9 及び 13.0 カ月で死亡した。

- OS：5 例中 1 例がデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で生存し、4 例がそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。
- MRD 奏効率：最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者のうち、2 例からベースライン後に評価可能な MRD 検体が得られた。いずれの被験者も MRD 完全寛解を達成した。

小児における重要な有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果を以下に示す（第 2.3.1.4 項及び第 2.3.1.5 項、モジュール 2.7.3）。

- TTHR：最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 5 例（55.6%）のうち、2 例は再発なく生存（0.0 及び 4.9 カ月で打ち切り）、3 例はそれぞれ 1.1、1.4 及び 2.3 カ月で再発し、再発した 1 例（2.3 カ月）はその後、死亡した。
- RFS：TTHR の結果と同じであった。
- OS：9 例中 6 例がデータカットオフ時点で生存し、3 例がそれぞれ 0.9、4.6 及び 8.4 カ月で死亡した。
- MRD 奏効率：最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者のうち、1 例で MRD 評価が実施された。本被験者は MRD 完全寛解を達成した。

4.3 国内試験と海外試験における有効性の比較

4.3.1 成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病における有効性の比較（第 3.1 項、モジュール 2.7.3）

有効性評価に用いた成人の R/R B-ALL を対象とした 4 試験のうち、20120216 試験以外の 3 試験（00103311、MT103-211、20130265 試験）の適格基準はおおむね同様であった。20120216 試験では、第 2 世代以降の TKI が奏効せず、治療選択肢が限られている特に高リスクの Ph＋R/R B-ALL の患者集団が組み入れられた。

ブリナツモマブの投与量は、導入期の 1 サイクル目の 7 日間は 9 μg/day の cIV 投与とし、8 日目（第 2 週）から 29 日目（第 4 週）までは 28 μg/day の cIV 投与とした。その後のサイクルでは 28 μg/day を最大 5 サイクルまで cIV 投与した。

血液学的寛解

00103311 試験では、血液学的寛解を CR/CRh*/CRi の達成と定義し、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験の成人コホートでは、血液学的寛解を CR/CRh*の達成と定義した。各試験の CR 及び CRh*の定義は同様である。

00103311 試験のブリナツモマブ群では、投与開始後 12 週以内（以降、本項では最初の 2 サイクル以内と記載する）の CR/CRh*/CRi 率は 43.9%（119/271 例、95%CI：37.9%～50.0%）であり、MT103-211 試験では最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 42.9%（81/189 例、95%CI：35.7%～50.2%）、20120216 試験では 35.6%（16/45 例、95%CI：21.9%～51.2%）であった。国内 20130265 試験の第 Ib 相パートでは、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 80.0%（4/5 例、95%CI：28.4%～99.5%）であった。

最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*（/CRi）率、CR 率及び CRh*率は 00103311 試験（ブリナツモマブ群）と MT103-211 試験で同様であり、Ph＋R/R B-ALL を対象とした 20120216 試験においても、R/R B-ALL における一貫した寛解率が得られた。国内 20130265 試験においても海外 3 試験と遜色のない結果（CR/CRh*率、CR 率及び CRh*率）が示された。

全生存期間（OS）

00103311 試験のブリナツモマブ群における OS の中央値は 7.7 カ月（95%CI：5.6～9.6）、MT103-211 試験では 6.1 カ月（95%CI：4.2～7.5）であり同程度であった。20120216 試験での OS の中央値は 7.1 カ月（95%CI：5.6～NE）であり、00103311 試験のブリナツモマブ群及び MT103-211 試験の結果と一貫していた。

国内 20130265 試験の第 Ib 相パートでは、被験者が少数（5 例）であり統計学的な解析を行わなかった。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 1 例が生存（18.5 カ月）しており、4 例がそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。すべての被験者の OS は打ち切りを含め、上述の海外試験の中央値より長く、国内 20130265 試験においても海外 3 試験と遜色のない結果が示された。

無再発生存期間（RFS）

00103311 試験において、血液学的寛解の持続期間は最初の CR、CRh*又は CRi の達成からイベント（最初の再発又は死亡）発生までの期間と定義し、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験の RFS の定義（最初の血液学的寛解の達成［CR 又は CRh*、20120216 試験では CRi を含む］から最初の再発又は死亡までの期間）と同様であった。

00103311 試験のブリナツモマブ群で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した 119 例の RFS の中央値は 7.3 カ月（95%CI：5.8～9.9）であった。MT103-211 試験ではコア試験中に CR/CRh*を達成した 82 例の RFS の中央値は 5.9 カ月（95%CI：4.8～8.3）であり、20120216 試験では最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 16 例における RFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI：4.4～NE）、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した 18 例における RFS の中央値は 5.5 カ月（95%CI：3.8～NE）であった。これらの信頼区間は 00103311 試験と重なっていた。

国内 20130265 試験では、被験者が少数（5 例）であり統計学的な解析を行わなかった。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 4 例（80.0%）のうち、1 例は再発なく生存（5.6 カ月で打ち切り）、1 例は 4.2 カ月で再発し、その後死亡、残り 2 例はそれぞれ 9.9 及び 13.0 カ月で死亡した。これらは海外試験の信頼区間にほぼ含まれることから、国内 20130265 試験においても海外 3 試験と遜色のない結果が示された。

MRD 奏効

いずれの試験においても、MRD 奏効は PCR 又はフローサイトメトリーで測定した MRD 量が 10^{-4} 未満と定義し、MRD 完全寛解は PCR 又はフローサイトメトリーで白血病細胞のシグナルが検出されない場合と定義した。

00103311 試験では、ブリナツモマブ群で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成し、かつ MRD 評価を実施した 97 例における MRD 奏効率は 76.3%（74/97 例）、MRD 完全寛解率は 59.8%（58/97 例）であった。MT103-211 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成し、かつ MRD 評価を実施した 73 例における MRD 奏効率は 82.2%（60/73 例）、MRD 完全寛解率は 69.9%（51/73 例）であった。20120216 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成し、かつ MRD 評価を実施した 16 例における MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率は共に 87.5%（14/16 例）であった。以上より、最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率は Ph－R/R B-ALL を対象とした 00103311 試験のブリナツモマブ群及び MT103-211 試験でも、Ph＋R/R B-ALL を対象とした 20120216 試験においても、ほぼ同様の高い MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率が得られた。

国内 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成し、かつ MRD 評価を実施した 2 例はいずれも MRD 完全寛解を示した（MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率：100.0%）。国内 20130265 試験では評価対象は 2 例のみであったが、海外 3 試験と同様に高い MRD 奏効率が示された。

ベースライン後の同種 HSCT 実施率

00103311 試験では、ベースライン後の同種 HSCT 実施率はブリナツモマブ群（24.0%［65/271 例］）と標準化学療法群（23.9%［32/134 例］）で同程度であった。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した被験者における同種 HSCT 実施率は、ブリナツモマブ群では 42.0%（50/119 例）、標準化学療法群では 54.5%（18/33 例）であった。MT103-211 試験ではベースライン後の同種 HSCT 実施率は 25.4%（48/189 例）であり、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者における同種 HSCT 実施率は 46.9%（38/81 例）であった。20120216 試験ではベースライン後の同種 HSCT 実施率は 17.8%（8/45 例）であり、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者における同種 HSCT 実施率は 43.8%（7/16 例）であった。

国内第 Ib/II 相（20130265）試験では、ベースライン後の同種 HSCT 実施率は第 II 相パートの副次評価項目とし、第 Ib 相では評価を実施しなかった。

4.3.2 小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病における有効性の比較（第 3.2 項、モジュール 2.7.3）

小児の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-205 試験及び 20130265 試験の小児コホートの組入れ基準は同一ではないが、類似していた。人口統計学的特性及びベースラインの特性は、適格性基準が異なっていた骨髄芽球率（MT103-205 試験：25%超、20130265 試験：5%超）を除き、同様であった。なお、MT103-205 試験では、52 例（74.3%）のベースライン時の骨髄芽球率は 50%以上であった。

ブリナツモマブの投与量は、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間は BSA 換算で 5 μg/m^2/day の cIV 投与とし、8 日目（第 2 週）から 29 日目（第 4 週）までは 15 μg/m^2/day の cIV 投与とした。その後のサイクルでは 15 μg/m^2/day を最大 5 サイクルまで投与した。

本項では、MT103-205 試験については第 I 相又は II 相パートのいずれかで推奨用量である 5-15 μg/m^2/day を投与された被験者を対象に有効性を評価した。

血液学的寛解

CR の定義は、MT103-205 試験と 20130265 試験でほぼ同一であった。さらに CR を達成した被験者は末梢血球数に基づき細分類された。2 つの試験で規定した骨髄 M1 の細分類の定義に臨床的に意味のある差異はなかった。

MT103-205 試験では、5-15 μg/m^2/day FAS における最初の 2 サイクル以内の CR 率は 38.6%（27/70 例、95%CI：27.2%～51.0%）であった。その内訳は、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 が 17.1%（12/70 例、95%CI：9.2%～28.0%）、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 が 15.7%（11/70 例、95%CI：8.1%～26.4%）、末梢血球数の完全又は不完全な回復とみなされない骨髄 M1 が 5.7%（4/70 例、95%CI：1.6%～14.0%）であった。

国内 20130265 試験の小児コホートでは、最初の 2 サイクル以内の CR 率は 55.6%（5/9 例、95%CI：21.2%～86.3%）であった。その内訳は、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 が 44.4%（4/9 例、95%CI：13.7%～78.8%）、末梢血球数の完全又は不完全な回復とみなされない骨髄 M1 が 11.1%（1/9 例、95%CI：0.3%～48.2%）であった。被験者数は限られているものの、国内 20130265 試験においても海外 MT103-205 試験と遜色のない結果が示された。

全生存期間（OS）

MT103-205 試験の 5-15 μg/m^2/day FAS における OS の中央値は 7.5 カ月（95%CI：4.0～11.8）であった。観察期間の中央値は 11.6 カ月であった。

20130265 試験の小児被験者では、被験者が少数（9 例）であり統計学的な解析を行わなかった。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 6 例は生存しており、3 例がそれぞれ 0.9、4.6 及び 8.4 カ月で死亡した。観察期間が十分でないことから、海外試験と比較することは現段階では困難であった。

無再発生存期間（RFS）

MT103-205 試験の 5-15 μg/m^2/day FAS では、コア試験期間に CR を達成した 27 例における RFS の中央値は 4.4 カ月（95%CI：2.3～12.1）であり、観察期間の中央値は 11.5 カ月であった。7 例 25.9%（7/27 例）はイベントなし（すなわち CR 継続）のため打ち切りとされた。

国内 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 5 例（55.6%）において、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、2 例は再発なく生存（0.0 及び 4.9 カ月で打ち切り）、3 例はそれぞれ 1.1、1.4 及び 2.3 カ月で再発し、再発した 1 例（2.3 カ月）はその後、死亡した。観察期間が十分でないことから、海外試験と比較することは現段階では困難であった。

MRD 奏効

MT103-205 試験と 20130265 試験のいずれにおいても、MRD 奏効を PCR 又はフローサイトメトリーで測定した MRD 量が 10^{-4} 未満と定義し、MRD 完全寛解は PCR 又はフローサイトメトリーで白血病細胞のシグナルが検出されない場合と定義した。

MT103-205 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成し、かつ MRD 評価を実施した 5-15 μg/m^2/day FAS の 26 例のうち、MRD 奏効又は MRD 完全寛解を達成した被験者の割合はいずれも 53.8%（14/26 例、95%CI：33.4%～73.4%）であった。

国内 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 5 例のうち、MRD 評価を実施した被験者は 1 例であった。本被験者は MRD 完全寛解を達成した（100.0%）。国内 20130265 試験では評価対象は 1 例のみであったので比較は困難であるが、海外試験と同様に MRD に対する有効性が期待できる結果であった。

4.3.3　日本人における有効性のまとめ

国内 20130265 試験の第 Ib 相パートで得られた有効性の成績は、被験者数は限られているものの、ブリナツモマブを固定用量である 9-28 μg/day で投与した成人被験者及び BSA 換算である 5-15 μg/m^2/day で投与した小児被験者のいずれにおいても、標準化学療法と比較してブリナツモマブの臨床的な有効性を検証した海外第 III 相試験 00103311 試験とそれを裏付ける海外第 II 相試験 MT103-211、20120216 及び MT103-205 試験の有効性の成績と遜色がなかった。

成人被験者では、血液学的寛解、OS、RFS、MRD 奏効の各評価項目で、海外試験で検証された有効性と同等の有効性を日本人においても期待できることを示唆する結果が得られた。

小児被験者では、OS 又は RFS の評価項目は観察期間が限られていることから比較できなかったが、血液学的寛解においては海外試験で示された有効性と同等の有効性を日本人においても期待できることを示唆する結果が得られた。

このように、被験者数は限られているものの、国内 20130265 試験で海外試験と同等の成績が得られたことから、現在治療選択肢が限られている R/R B-ALL 患者において、ブリナツモマブは化学療法とは異なる作用機序を持つ新たな治療選択肢になり得ると考えられる。

4.4　有効性に関する結論

成人の Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした主要な第 III 相試験である 00103311 試験では、主要評価項目である OS の中央値は、標準化学療法群で 4.0 カ月、ブリナツモマブ群で 7.7 カ月であり、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で有意に延長した（ハザード比 0.71［95%CI：0.55～0.93］、P=0.012［層別ログランク検定］）。主な副次評価項目である投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率（CR/CRh*/CRi 率）は、標準化学療法で 24.6%（95%CI：17.6%～32.8%）、ブリナツモマブ群で 43.9%（95%CI：37.9%～50.0%）であり、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で優れていた。また、EFS においても、同様にブリナツモマブ群で優れていた。これらの評価項目において、同じ Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-211 試験（第 II 相試験）でも、00103311 試験のブリナツモマブ群と同様の成績が得られた（CR/CRh*率：42.9%［95%CI：35.7%～50.2%］、OS の中央値：6.1 カ月［95%CI：4.2～7.5］）。また、成人の Ph＋R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験（第 II 相試験）では、第 2 世代以降の TKI が奏効せず、治療選択肢が限られている特に高リスクの患者集団が組み入れられたが、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 35.6%（95%CI：21.9%～51.2%）、OS の中央値は 7.1 カ月（95%CI：5.6～NE）であり、00103311 及び

MT103-211 試験と並んで一貫した有効性が認められた。これらの試験の結果により、フィラデルフィア染色体の有無にかかわらず、ブリナツモマブの効果が裏付けられた。日本人の成人 Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした 20130265 試験の第 Ib 相パートでは、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 80.0%（95%CI：28.4%～99.5%）であり、データカットオフ時点（20■年■月■日）で 5 例中 1 例は生存が確認され、4 例はそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。20130265 試験における被験者数は限られるものの、他の非日本人対象の 3 試験と比較して遜色のない結果が示された。さらに、最初の 2 サイクル以内に完全寛解（CR、CRh*又は CRi）を達成し、かつ MRD 評価を実施した被験者における MRD 奏効率は、国内 20130265 試験を含むいずれの試験においても高く（76%以上）、一貫した結果が得られた。また、00103311 試験におけるベースライン後の同種 HSCT 実施率は、標準化学療法群（23.9%）とブリナツモマブ群（24.0%）で同程度であったが、投与開始後 12 週又は最初の 2 サイクル以内に寛解を達成した被験者では、00103311 試験のブリナツモマブ群、MT103-211 及び 20120216 試験のいずれにおいても 40%以上の被験者で同種 HSCT が実施された。

小児の R/R B-ALL 患者を対象とした主要な第 II 相試験である MT103-205 試験では、主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR 率は、ブリナツモマブ 5-15 μg/m^2/day 投与において 38.6%（95%CI：27.2%～51.0%）であった。日本人小児 R/R B-ALL 患者を対象とした 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内の CR 率は 55.6%（95%CI：21.2%～86.3%）であり、MT103-205 試験における結果と遜色のない結果が示された。また、MT103-205 試験の 5-15 μg/m^2/day 投与での OS の中央値は 7.5 カ月（95%CI：4.0～11.8）であり（観察期間の中央値：11.6 カ月）、国内 20130265 試験では、データカットオフ時点（20■年■月■日）で 9 例中 6 例は生存が確認され、3 例はそれぞれ 0.9、4.6 及び 8.4 カ月で死亡した。小児被験者では、OS 又は RFS の評価項目は観察期間が限られていることから比較できなかったが、血液学的寛解においては海外試験で示された有効性と同等の有効性を日本人においても期待できることを示唆する結果が得られた。

5. 安全性の概括評価

本申請では以下のような構成で安全性の概括評価を提示する。総括的安全性評価計画の詳細な要約は第 1.1.1 項、モジュール 2.7.4 に示す。

- 00103311 試験：ブリナツモマブ群の安全性データを標準化学療法群と比較する。また、ブリナツモマブ群の安全性データと、海外試験統合解析における Ph－R/R B-ALL 被験者を対象としたブリナツモマブ投与例の安全性データとの一貫性について記述する。
- 海外試験統合解析（図 2）：
  - ブリナツモマブを投与した R/R B-ALL 被験者の統合集団（R/R B-ALL 統合）：ブリナツモマブを投与した R/R B-ALL の全被験者の安全性データを示す。また、ブリナツモマブを投与した成人 Ph－R/R B-ALL 全被験者（成人 Ph－R/R B-ALL 集団）と成人 Ph＋R/R B-ALL 被験者（成人 Ph＋R/R B-ALL 集団）との安全性を比較し、差異を記述する。さらに、ブリナツモマブを投与した成人の R/R B-ALL 被験者（フィラデルフィア染色体の有無を問わない）と小児の R/R B-ALL 全被験者（小児 R/R B-ALL 集団）との顕著な差異（10%以上の差）を記述する。
  - ブリナツモマブを投与した B-ALL 被験者の統合集団（B-ALL 統合）：ブリナツモマブを投与した全被験者における安全性データ（成人 MRD＋B-ALL 全被験者［成人 MRD＋B-ALL 集団］が含まれる）の一貫性について記述する。なお、成人 MRD＋B-ALL 集団と成人の R/R B-ALL 被験者との差異については、モジュール 2.7.4 に示す。
- 20130265 試験：国内で実施した日本人 R/R B-ALL 被験者の安全性データを成人（Ph－）及び小児被験者それぞれに分けて記述する。なお、上記海外試験統合解析に日本人データは含まれていない。データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の第 Ib 相パートの結果を示す。

図 2　海外試験統合解析の集団の構成

<table>
<tr><td rowspan="4">B-ALL 統合
（8 試験）N=843</td><td rowspan="3">R/R B-ALL 統合
（6 試験）N=706</td><td rowspan="2">成人の R/R B-ALL 被験者
（4 試験）N=573</td><td>成人 Ph－R/R B-ALL 集団
（3 試験 [a]）N=528</td></tr>
<tr><td>成人 Ph＋R/R B-ALL 集団
（1 試験 [b]）N=45</td></tr>
<tr><td colspan="2">小児 R/R B-ALL 集団
（2 試験 [c]）N=133</td></tr>
<tr><td colspan="3">成人 MRD＋B-ALL 集団
（2 試験 [d]）N=137</td></tr>
</table>

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、MRD=微小残存病変、Ph－=フィラデルフィア染色体陰性、Ph＋=フィラデルフィア染色体陽性、R/R=再発又は難治性

a：00103311 試験、MT103-211 試験、MT103-206 試験

b：20120216 試験

c：MT103-205 試験、20130320 試験

d：MT103-202 試験、MT103-203 試験

5.1 安全性解析対象集団の構成と曝露状況

本申請ではブリナツモマブを投与した B-ALL 全被験者の安全性データを提示する。この B-ALL 統合には海外試験 8 試験の被験者 843 例が含まれる（図 2）。この 8 試験のうち 6 試験に含まれる R/R B-ALL 被験者 706 例が R/R B-ALL 統合を構成する。本申請では、ブリナツモマブが投与された

成人 Ph－R/R B-ALL 被験者 528 例（00103311 試験：267 例、MT103-211 試験：225 例、MT103-206 試験：36 例）、成人 Ph＋R/R B-ALL 被験者 45 例（全例が 20120216 試験）及び小児 R/R B-ALL 被験者 133 例（MT103-205 試験：93 例、20130320 試験：40 例）のデータを主体とした安全性の評価結果を提示する。また、日本人被験者ではブリナツモマブを投与された成人 5 例と小児 9 例の評価結果を提示する。曝露状況に関するその他の情報は第 1.2 項、モジュール 2.7.4 に示す。

5.2　安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性

00103311 試験におけるブリナツモマブ群（安全性解析対象集団）の人口統計学的特性及びベースライン特性は、同試験の FAS の特性（第 1.3.2.1 項、モジュール 2.7.4）及び海外試験統合解析の成人 Ph－R/R B-ALL 集団の特性（第 1.3.2.2 項、モジュール 2.7.4）と一貫していた。

海外試験統合解析では、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団の年齢の中央値（55.0 歳；範囲：23～78 歳）は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（37.5 歳；範囲：18～80 歳）より高かった。いくつかのベースライン特性から、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団の予後の方がより不良であったと考えられた。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団は成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、以下のベースライン項目の割合が 10%以上高かった：好中球数< 500/μL（42.2%対 30.5%）、同種 HSCT の既往（44.4%対 34.2%）、骨髄芽球率 ≥ 50%（75.6%対 65.6%）。一方、肝障害（AST 若しくは ALT > 3 × 基準値上限［ULN］又は総ビリルビン > 1.5 × ULN により判定）の割合は、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph－R/R B-ALL 集団で 10%以上高かった（6.7%対 16.9%）。

小児 R/R B-ALL 集団では、成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して同種 HSCT の既往が 10%以上高かった（56.4%対 34.2%）。一方、骨髄芽球率 ≥ 50%は成人 Ph－R/R B-ALL 集団が小児 R/R B-ALL 集団と比較して 10%高かった（65.6%対 55.6%）。海外試験統合解析の人口統計学的特性及びベースライン特性は第 1.3.2.2 項、モジュール 2.7.4 に要約する。

国内 20130265 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性では、成人被験者で年齢の中央値（58.0 歳；範囲：23～75 歳）が 00103311 試験のブリナツモマブ群又は海外試験統合解析の成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して高かったが、これ以外に海外試験と比較して特記すべき所見は認められなかった。小児被験者では、海外試験統合解析の小児 R/R B-ALL 集団と比較して特記すべき所見は認められなかった。

5.3　安全性の結果

5.3.1　有害事象の概要

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験における、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の要約を表 12 に示す。

00103311 試験では、投与群にかかわらずほとんどの被験者に 1 件以上の TEAE が発現した。また各群とも 8 割以上の被験者に、治験薬と関連のある TEAE が発現した。投与群間で総曝露期間が異なるため、曝露期間で調整した 100 人年当たりの TEAE の発現件数を算出した。ブリナツモマブ群は標準化学療法群と比較して、曝露期間で調整した 100 人年当たりの TEAE の発現件数が約 3 分の 1 であった（4615.7 対 13763.5）（第 2.1.2.1.1 項、モジュール 2.7.4）。ブリナツモマブ群で認められ

た TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現率は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団での発現率と同程度であった。

海外試験統合解析では、R/R B-ALL 統合（N=706）においても、ほとんどの被験者に 1 件以上の TEAE が発現し、被験者の 85.3%に治験薬と関連のある TEAE が発現した（第 2.1.1.2 項、モジュール 2.7.4）。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団は成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、治験薬と関連のある TEAE の発現率が 5%以上高かった。B-ALL 統合（N=843）でも、ほとんどの被験者に 1 件以上の TEAE が発現し、被験者の 87.2%に治験薬と関連のある TEAE が発現した。

国内 20130265 試験では、成人及び小児被験者のいずれにおいても、DLT の評価期間中に治験実施計画書で規定した DLT の基準に該当した被験者は認められなかった（第 2.1.1.3.1 項、モジュール 2.7.4）。成人及び小児被験者の全例に 1 件以上の TEAE が発現した。小児被験者の 1 例を除き、いずれの被験者でも治験薬と関連のある TEAE を発現した（第 2.1.1.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

表 12　TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の要約（安全性解析対象集団）：全 B-ALL 試験

	00103311 試験		成人 Ph－R/R B-ALL	小児 R/R B-ALL	成人 Ph＋ R/R B-ALL	R/R B-ALL 統合	成人 MRD ＋B-ALL	B-ALL 統合	20130265 試験	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	Blin (N=267) n (%)	MT103-211 MT103-206 00103311 (Blin) (N=528) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	合計 (N=706) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=843) n (%)	成人 (N=5) n (%)	小児 (N=9) n (%)
TEAE	108 (99.1)	263 (98.5)	523 (99.1)	132 (99.2)	45 (100.0)	700 (99.2)	137 (100.0)	837 (99.3)	5 (100.0)	9 (100.0)
グレード 3 以上	100 (91.7)	231 (86.5)	443 (83.9)	110 (82.7)	37 (82.2)	590 (83.6)	88 (64.2)	678 (80.4)	4 (80.0)	9 (100.0)
重篤な TEAE	49 (45.0)	165 (61.8)	335 (63.4)	71 (53.4)	28 (62.2)	434 (61.5)	83 (60.6)	517 (61.3)	0	1 (11.1)
死亡に至った TEAE	19 (17.4)	51 (19.1)	91 (17.2)	15 (11.3)	5 (11.1)	111 (15.7)	2 (1.5)	113 (13.4)	0	1 (11.1)
投与中止に至った TEAE	9 (8.3)	33 (12.4)	83 (15.7)	13 (9.8)	3 (6.7)	99 (14.0)	23 (16.8)	122 (14.5)	0	1 (11.1)
投与中断に至った TEAE	6 (5.5)	86 (32.2)	175 (33.1)	24 (18.0)	16 (35.6)	215 (30.5)	39 (28.5)	254 (30.1)	1 (20.0)	6 (66.7)
治験薬と関連のある TEAE[a]	92 (84.4)	214 (80.1)	447 (84.7)	114 (85.7)	41 (91.1)	602 (85.3)	133 (97.1)	735 (87.2)	5 (100.0)	8 (88.9)
グレード 3 以上	78 (71.6)	143 (53.6)	290 (54.9)	73 (54.9)	20 (44.4)	383 (54.2)	73 (53.3)	456 (54.1)	2 (40.0)	8 (88.9)
重篤な TEAE	34 (31.2)	74 (27.7)	172 (32.6)	32 (24.1)	12 (26.7)	216 (30.6)	69 (50.4)	285 (33.8)	0	0
死亡に至った TEAE	8 (7.3)	8 (3.0)	13 (2.5)	1 (0.8)	1 (2.2)	15 (2.1)	1 (0.7)	16 (1.9)	0	0
投与中止に至った TEAE	8 (7.3)	19 (7.1)	45 (8.5)	9 (6.8)	2 (4.4)	56 (7.9)	16 (11.7)	72 (8.5)	0	1 (11.1)
投与中断に至った TEAE	6 (5.5)	58 (21.7)	121 (22.9)	16 (12.0)	12 (26.7)	149 (21.1)	35 (25.5)	184 (21.8)	1 (20.0)	6 (66.7)

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、Blin=ブリナツモマブ、MRD＋=微小残存病変陽性、Ph－=フィラデルフィア染色体陰性、Ph＋=フィラデルフィア染色体陽性、R/R=再発又は難治性

安全性解析対象集団： ブリナツモマブを 1 回以上投与されたすべての被験者

a：治験担当医師による判断

参照元：Table iss-06.1.0.0 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Table 14-6.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)、Table 14-6.2.1 and Table 14-6.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

5.3.2　比較的よく見られる有害事象

00103311 試験のブリナツモマブ群で比較的よく見られた TEAE（発現率 10%以上、降順）は、発熱、頭痛、貧血、発熱性好中球減少症、下痢、好中球減少症、悪心、血小板減少症、低カリウム血症、咳嗽、末梢性浮腫、CRS、背部痛、便秘、疲労、嘔吐、低血圧、骨痛、低マグネシウム血症及び不眠症であった（表 9、モジュール 2.7.4）。いずれかの投与群で比較的よく見られた TEAE のうち、ブリナツモマブ群での発現率が標準化学療法群より 5%以上高かった事象は、発熱（59.6%対 45.0%）、咳嗽（14.6%対 5.5%）及び CRS（14.2%対 0.0%）の 3 種類のみであった。一方、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で発現率が 5%以上低かった TEAE は、貧血、発熱性好中球減少症、下痢、好中球減少症、悪心、血小板減少症、低カリウム血症、便秘、嘔吐、低マグネシウム血症、食欲減退、口内炎、腹痛、血小板数減少、肺炎、低アルブミン血症、好中球数減少及び粘膜の炎症であった。両投与群でよく見られた TEAE について曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は、咳嗽及び CRS 以外は、いずれもブリナツモマブ群と比較して、標準化学療法群で高かった（表 9、モジュール 2.7.4）。

本ランダム化並行群間比較試験から、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で TEAE の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。ブリナツモマブ群で比較的よく見られた TEAE は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.2.1.1 項、モジュール 2.7.4、第 2.1.2.1.2 項、モジュール 2.7.4）。

海外試験統合解析における R/R B-ALL 統合で比較的よく見られた TEAE を第 2.1.2.1.2 項、モジュール 2.7.4 に示す。成人の R/R B-ALL 被験者で比較的よく見られた TEAE の種類は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph－R/R B-ALL 集団で比較的よく見られた TEAE のうち、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団と比較して発現率の差異が 10%を超える事象は、好中球減少症及び発熱性好中球減少症であった。好中球減少症は成人 Ph－R/R B-ALL 集団で発現率が高く（18.0%対 6.7%）、発熱性好中球減少症は成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で発現率が高かった（24.4%対 40.0%）。

成人の R/R B-ALL 被験者（フィラデルフィア染色体の有無を問わない）と比較して、小児 R/R B-ALL 集団で発現率が 10%以上高かった TEAE は発熱、嘔吐、高血圧及び血小板数減少であり、発現率が 10%以上低かった事象は末梢性浮腫であった（表 10、モジュール 2.7.4）。

国内 20130265 試験において比較的よく見られた TEAE（発現率 50%以上、降順）は、成人被験者では CRS 及び頭痛、小児被験者では発熱、ALT 増加、CRS、発熱性好中球減少症及び嘔吐であり、海外試験と比較して特記すべき差異は認められなかった（第 2.1.2.1.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.3　グレード 3 又はグレード 4 の有害事象

00103311 試験では、グレード 3 以上の TEAE の発現率及びグレード 4 以上の TEAE の発現率は、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で低かった（グレード 3 以上：91.7%対 86.5%、グレード 4 以上：61.5%対 49.8%）。ブリナツモマブ群で比較的よく見られたグレード 3 以上の TEAE（発現率 5%以上、降順）は、発熱性好中球減少症、貧血、好中球減少症、血小板減少症、発熱及び ALT 増加であった（第 2.1.2.2.1 項、モジュール 2.7.4、Table 12-7 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

グレード 3 及びグレード 4 の TEAE で、ブリナツモマブ群での発現率が標準化学療法群より 5%以上高かった事象はなかった（第 2.1.2.2.1 項、モジュール 2.7.4）。

本ランダム化並行群間比較試験から、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で重症度の高い TEAE の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。ブリナツモマブ群で発現したグレード 3 及びグレード 4 の TEAE は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.2.2.1 項、モジュール 2.7.4、第 2.1.2.2.2 項、モジュール 2.7.4）。

海外試験統合解析では、R/R B-ALL 統合におけるグレード 3 以上の TEAE の発現率は 83.6%、グレード 4 以上の TEAE の発現率は 48.0%であった（表 7、モジュール 2.7.4）。比較的よく見られたグレード 3 以上の TEAE を第 2.1.2.2.2 項、モジュール 2.7.4 に示す。

成人の R/R B-ALL 被験者におけるグレード 3 以上の TEAE の種類は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph－R/R B-ALL 集団で認められた発現率 5%以上のグレード 3 以上の TEAE のうち、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団より発現率が 5%以上高かった TEAE は、好中球減少症（16.3%対 6.7%）のみであった。一方、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で発現率が 5%以上高かった事象は、血小板減少症（12.3%対 22.2%）、ALT 増加（5.9%対 11.1%）、AST 増加（3.8%対 11.1%）、疼痛（1.5%対 8.9%）及び白血球増加症（1.5%対 6.7%）であった。

小児 R/R B-ALL 集団での発現率が成人の R/R B-ALL 被験者より 10%以上高かったグレード 3 以上の TEAE（小児 R/R B-ALL 集団対成人 Ph－R/R B-ALL 集団及び成人 Ph＋R/R B-ALL 集団）は、貧血（27.8%対 16.3%及び 15.6%）及び低カリウム血症（15.8%対 5.1%及び 4.4%）であった（第 2.1.2.2.2 項、モジュール 2.7.4、Table 24 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

国内 20130265 試験では、グレード 3 以上の TEAE の発現率は成人被験者で 80.0%、小児被験者で 100.0%であった。比較的よく見られたグレード 3 以上の TEAE（発現率 40%以上、降順）は、成人被験者では発熱性好中球減少症及び好中球減少症、小児被験者では発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症及び発熱であり、海外試験と比較して特記すべき差異は認められなかった（第 2.1.2.2.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.4　重篤な有害事象

00103311 試験では、重篤な TEAE の発現率は、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で 10%以上高かった（61.8%対 45.0%）。しかし、曝露期間で調整した 100 人年当たりの重篤な TEAE の発現件数はブリナツモマブ群で少なく、標準化学療法群の約 2 分の 1 であった（349.4 対 641.9）。ブリナツモマブ群で比較的よく見られた重篤な TEAE（発現率 2%以上、降順）は、発熱性好中球減少症、発熱、敗血症、肺炎、過量投与、敗血症性ショック、CRS、細菌性敗血症及び医療機器関連感染であった（第 2.1.4.1 項、モジュール 2.7.4）。重篤な TEAE の種類は投与群間で同様であったが、発現率には若干の差異が認められた。重篤な TEAE のうち発熱の発現率は、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で唯一、5%以上高かった（0.9%対 6.0%）。また、重篤と判断された過量投与及び CRS は、ブリナツモマブ群にのみ発現した（それぞれ 3.0%及び 2.6%）。発熱の曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で 3 倍以上高かった。その他の比較的よく見られた重篤な TEAE については、曝露期間で調整した

100 人年当たりの発現件数は両投与群で同程度か、ブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で高かった（第 2.1.4.1 項、モジュール 2.7.4、表 14、モジュール 2.7.4）。

本ランダム化並行群間比較試験から、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で重篤な TEAE の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。ブリナツモマブ群で見られた重篤な TEAE は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.4.1 項、モジュール 2.7.4、第 2.1.4.2 項、モジュール 2.7.4）。

海外試験統合解析では、R/R B-ALL 統合における重篤な TEAE の発現率は 61.5%であった（表 12）。比較的よく見られた重篤な TEAE を第 2.1.4.2 項、モジュール 2.7.4 に示す。成人の R/R B-ALL 被験者における重篤な TEAE の種類及び頻度は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で発現率が 5%以上高かった重篤な TEAE は振戦のみであった（6.7%対 1.7%）。

小児 R/R B-ALL 集団では、成人の R/R B-ALL 被験者と比較して、重篤な TEAE の発現率は低かった（小児 R/R B-ALL 集団：53.4%、成人 Ph－R/R B-ALL 集団：63.4%、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団：62.2%）（表 12）。小児 R/R B-ALL 集団で報告された重篤な TEAE の種類及び頻度は、成人の R/R B-ALL 被験者で報告されたものと大きな差異はなかった（第 2.1.4.2 項、モジュール 2.7.4）。

国内 20130265 試験では、成人被験者に重篤な TEAE の発現は認められなかった。小児被験者では 1 例に重篤な出血性ショックが発現したのみであったが、本被験者は死亡に至った（第 2.1.3.3 項及び第 2.1.4.3 項、モジュール 2.7.4）。

総括すると、B-ALL に対するブリナツモマブの試験で発現した重篤な TEAE（好中球減少症、発熱性好中球減少症、感染症及び神経学的事象等）は、併用化学療法の既往がある血液悪性腫瘍患者によく見られるものであった。血球減少症（好中球減少症／発熱性好中球減少症等）、感染症及び神経学的事象はブリナツモマブの注目すべき有害事象（EOI）に含まれている。好中球減少症及び発熱性好中球減少症は第 2.1.5.2.12 項、モジュール 2.7.4 で、感染症は第 2.1.5.2.3 項、モジュール 2.7.4 で詳しく論じる。神経学的事象はブリナツモマブの主要なリスク要因の一つであり、第 5.3.6.2.1 項で詳しく論じる。重篤な CRS 及び投薬過誤はブリナツモマブに特異的なものであり、主要なリスク要因とされている。これらの事象はそれぞれ第 5.3.6.2.2 項及び第 5.3.6.2.3 項で詳しく論じる。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、Amgen 社の安全性データベースには医師主導試験から計 44 例、104 件の重篤な有害事象が登録されていた。発現率 1%以上の重篤な副作用は、発熱性好中球減少症（9.6%）、医療機器関連感染及びリンパ球数減少（各 5.8%）、痙攣発作及び敗血症（各 4.8%）、CRS 及び血小板数減少（各 3.9%）、錯乱状態（2.9%）、並びに ALT 増加、AST 増加、失語症、運動失調、血中クレアチニン増加、認知障害、構語障害、呼吸困難、脳症、高血圧、筋力低下及び白血球数減少（各 1.9%）であった。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 3 例 6 件の重篤な有害事象が追加集積された。発現した事象は感染性関節炎、エンテロコッカス感染、イレウス、肺感染、呼吸不全及び血中クレアチニン増加であった。追加集積された事象を含め、これらの事象はブリナツモマブの既知の安全性プロファイルと一致するか又は既存の悪性腫瘍を反映したと考えられる事象であった（第 6.1 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.5 死亡

全海外試験において、843 例中 154 例が試験治療下又は最終投与後 30 日以内に死亡した。337 例が最終投与後 30 日経過後に死亡した。国内 20130265 試験では小児被験者が 1 例死亡した。全死亡例において、病勢進行と報告されたもの以外の死因として感染症（敗血症等）等が多く認められたが（第 2.1.3.2 項、モジュール 2.7.4、第 2.1.3.3 項、モジュール 2.7.4）、本患者集団では十分予期されるものと考えられた。

00103311 試験では、主要評価項目が OS であった。データカットオフ日の 2016 年 1 月 4 日（主解析）時点で、標準化学療法群に割り付けられた 134 例中 87 例（64.9%）、ブリナツモマブ群に割り付けられた 271 例中 164 例（60.5%）、合計 251 例が試験中に何らかの原因により死亡した（第 4.2.1.3 項）。

死亡した 251 例のうち、標準化学療法群では 19 例（安全性解析対象集団 109 例中 19 例［17.4%］）、ブリナツモマブ群では 51 例（安全性解析対象集団 267 例中 51 例［19.1%］）の計 70 例が TEAE のために死亡した。死亡に至った TEAE としては、感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる事象）が両投与群とも高頻度に報告され、共に敗血症が最も多かった。治験薬と関連のある死亡に至った TEAE は、標準化学療法群では 8 例（7.3%）、ブリナツモマブ群では 8 例（3.0%）に報告された。ブリナツモマブと関連ありと判定された 8 例の死亡例のうち、7 例は重度の感染症による死亡、1 例は呼吸不全による死亡と報告された。標準化学療法と関連ありと判定された 8 例の死亡例のうち、7 例は感染症による死亡、1 例は急性腎不全による死亡と報告された。これらの事象は治験薬と関連ありと判定されたが、活動性 ALL の存在下で生じたものであり、感染症により死亡することは、この患者集団では予期可能であると考えられた（表 12、第 2.1.3.1 項、モジュール 2.7.4）。

本ランダム化並行群間比較試験から、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で死亡に至った TEAE の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。ブリナツモマブ群で発現した死亡に至った TEAE の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

海外試験統合解析では、B-ALL 統合の被験者 843 例において、死亡に至った TEAE は、ブリナツモマブの試験期間中に 113 例（13.4%）認められた。R/R B-ALL 統合の被験者 706 例において、死亡に至った TEAE は 111 例（15.7%）認められた。成人の R/R B-ALL 被験者における死亡に至った TEAE の種類はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団では成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、死亡に至った TEAE の発現率が 5%以上低く（11.1%対 17.2%）、これは主に感染症の発現率が低いためと考えられた。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団は成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して予後が不良であり、ベースライン時の疾患リスク因子が多かったが、死亡に至った TEAE が発現するリスクが高かったというエビデンスは認められなかった（第 1.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

小児 R/R B-ALL 集団では、死亡に至った TEAE の発現率（11.3%）は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して 5%以上低く、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団における発現率と同程度であった（第 2.1.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

国内 20130265 試験では、成人被験者において死亡に至った TEAE の発現は認められず、小児被験者では 1 例に重篤な出血性ショックが発現し死亡に至った。本事象は原疾患の進行によるものと治験担当医師に判定され、ブリナツモマブとの関連は否定された（第 2.1.3.3 項、モジュール 2.7.4）。

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験において、死亡に至った TEAE を発現した 114 例中 16 例がブリナツモマブと関連ありと判定され、そのうち 13 例が成人 Ph－R/R B-ALL 集団に発現した。この 13 例のうち、10 例は感染症による死亡、2 例は呼吸不全による死亡（1 例は 1 週間前に菌血症を発現）であり、1 例は脳症による死亡であった。これら以外の治験薬と関連のある死亡の 3 例の内訳は、小児 R/R B-ALL 集団での呼吸不全 1 例、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団での敗血症性ショック 1 例及び成人 MRD＋B-ALL 集団での異型肺炎 1 例であった（第 2.1.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6　その他の重要な有害事象

5.3.6.1　投与中断又は中止に至った有害事象

5.3.6.1.1　投与中断に至った有害事象

00103311 試験では、投与中断に至った TEAE は標準化学療法群では被験者の 5.5%、ブリナツモマブ群では 32.2%で報告された（表 12）。この差異の原因として、ブリナツモマブ群の投与期間が標準化学療法群と比較して大幅に長かったこと（平均曝露期間：122 日対 50 日）が考えられた（第 1.2.1 項、モジュール 2.7.4）。標準化学療法群で多く発現した投与中断に至った TEAE は、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった（各 2.8%）。一方、ブリナツモマブ群で多く発現した投与中断に至った TEAE は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」であった（7.5%）。ブリナツモマブ群で多く発現した投与中断に至った TEAE（発現率 2%以上）は、CRS（4.1%）及び発熱（3.0%）であった（第 2.1.5.1.1.1 項、モジュール 2.7.4）。00103311 試験のブリナツモマブ群で発現した投与中断に至った TEAE の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.5.1.2.1 項、モジュール 2.7.4）。

海外試験統合解析では、R/R B-ALL 統合において、投与中断に至った TEAE の発現率は 30.5%であった。そのうち多く発現した事象（発現率 2%以上）は、発熱（3.0%）及び CRS（2.7%）であった。

成人の R/R B-ALL 被験者において、投与中断に至った TEAE の種類及び頻度はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。

小児 R/R B-ALL 集団では、投与中断に至った TEAE の発現率が 18.0%であり、成人の R/R B-ALL 被験者に比較して低かった（成人 Ph－R/R B-ALL 集団：33.1%、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団：35.6%）（表 12）。

国内 20130265 試験では、成人被験者 1 例に CRS が発現し、投与が中断された。小児被験者では 6 例に投与中断に至った TEAE が発現した。内訳は、CRS（3 例）、ALT 増加及び肝酵素上昇（各 2 例）、失語症、AST 増加、譫妄、注入に伴う反応、筋骨格痛及び痙攣発作（各 1 例）であった（第 2.1.5.1.3 項、モジュール 2.7.4）。

投与中断に至った TEAE の種類及び頻度は、投与中断に至った TEAE の発現率が低かった小児 R/R B-ALL 患者を除き、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験でおおむね同様であった。

5.3.6.1.2　投与中止に至った有害事象

00103311 試験では、投与中止に至った TEAE は標準化学療法群では被験者の 8.3%、ブリナツモマブ群では 12.4%で報告された（表 12）。ブリナツモマブ群の 2 例に発現した貪食細胞性組織球症を除いて、投与中止に至った TEAE はいずれも各 1 例にのみ発現した。

本ランダム化並行群間比較試験において、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で投与中止に至った TEAE の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。ブリナツモマブ群における投与中止に至った TEAE の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.5.1.1.2 項及び第 2.1.5.1.2.2 項、モジュール 2.7.4）。

海外試験統合解析では、R/R B-ALL 統合において、投与中止に至った TEAE の発現率は 14.0%であった。多く発現した事象は CRS 及び脳症（各 1.0%）であった。投与中止に至った TEAE の発現率は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（15.7%）と比較して成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（6.7%）及び小児 R/R B-ALL 集団（9.8%）で 5%以上低かった（第 2.1.5.1.2.2 項、モジュール 2.7.4）。

国内 20130265 試験では、小児被験者 1 例に白血病髄外浸潤が発現し、投与中止に至った（1/9 例、11.1%）。成人被験者では投与中止に至った TEAE の発現は認められなかった（第 2.1.5.1.3 項、モジュール 2.7.4）。

投与中止に至った TEAE の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団で発現率がやや高かったことを除き、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験でおおむね一貫していた。

5.3.6.2　注目すべき有害事象（EOI）

ブリナツモマブの開発プログラムを通じて、ブリナツモマブの EOI は、神経学的事象（脳神経障害を含む）、CRS、感染症、肝酵素上昇、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群（TLS）、毛細血管漏出症候群（CLS）、投薬過誤、免疫グロブリン減少、血栓塞栓事象（播種性血管内凝固［DIC］を含む）、白質脳症（進行性多巣性白室脳症［PML］を含む）、好中球減少症及び発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、膵炎、並びに免疫原性と考えられた（表 13）。これらの EOI のうち、免疫原性を検討した要約を第 5.3.6.4 項に、その他の EOI を検討した要約を第 2.1.5.2 項、モジュール 2.7.4 に示す。EOI の検討を通じて、ブリナツモマブの主要なリスク要因は神経学的事象、CRS 及び投薬過誤と考えられ、本項で詳しく論じる。

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験を通して EOI を分析した結果、上記で特定した EOI 以外の新たな安全性リスクは特定されなかった。リスク最小化計画については第 5.8 項で論じる。

表 13　EOI の要約（安全性解析対象集団）：海外試験統合解析、20130265 試験

EOI（検索方法）	成人 Ph－R/R B-ALL MT103-211 MT103-206 00103311 （Blin 群） (N=528) n (%)	小児 R/R B-ALL MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	成人 Ph＋R/R B-ALL 20120216 (N=45) n (%)	R/R B-ALL 統合 合計 (N=706) n (%)	成人 MRD＋B-ALL MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	B-ALL 統合 全試験 (N=843) n (%)	20130265 試験 成人 (N=5) n (%)	 小児 (N=9) n (%)
神経学的事象（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）	353 (66.9)	69 (51.9)	28 (62.2)	450 (63.7)	98 (71.5)	548 (65.0)	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	73 (13.8)	11 (8.3)	6 (13.3)	90 (12.7)	22 (16.1)	112 (13.3)	0	1 (11.1)
重篤な EOI	70 (13.3)	9 (6.8)	6 (13.3)	85 (12.0)	31 (22.6)	116 (13.8)	0	0
死亡に至った EOI	3 (0.6)	0	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)	0	0
CRS（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）[a]	75 (14.2)	24 (18.0)	4 (8.9)	103 (14.6)	4 (2.9)	107 (12.7)	4 (80.0)	5 (55.6)
グレード 3 以上	18 (3.4)	9 (6.8)	0	27 (3.8)	2 (1.5)	29 (3.4)	0	0
重篤な EOI	15 (2.8)	10 (7.5)	1 (2.2)	26 (3.7)	2 (1.5)	28 (3.3)	0	0
感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」／すべての事象）	338 (64.0)	61 (45.9)	22 (48.9)	421 (59.6)	64 (46.7)	485 (57.5)	4 (80.0)	5 (55.6)
グレード 3 以上	183 (34.7)	32 (24.1)	11 (24.4)	226 (32.0)	16 (11.7)	242 (28.7)	2 (40.0)	2 (22.2)
重篤な EOI	156 (29.5)	26 (19.5)	9 (20.0)	191 (27.1)	18 (13.1)	209 (24.8)	0	0
死亡に至った EOI	55 (10.4)	2 (1.5)	2 (4.4)	59 (8.4)	1 (0.7)	60 (7.1)	0	0
肝酵素上昇（SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」／狭域）[a]	121 (22.9)	33 (24.8)	8 (17.8)	162 (22.9)	17 (12.4)	179 (21.2)	1 (20.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	72 (13.6)	23 (17.3)	6 (13.3)	101 (14.3)	11 (8.0)	112 (13.3)	0	6 (66.7)
重篤な EOI	9 (1.7)	1 (0.8)	1 (2.2)	11 (1.6)	5 (3.6)	16 (1.9)	0	0
Infusion reaction（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）[a]	268 (50.8)	88 (66.2)	22 (48.9)	378 (53.5)	124 (90.5)	502 (59.5)	5 (100.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	41 (7.8)	21 (15.8)	3 (6.7)	65 (9.2)	14 (10.2)	79 (9.4)	0	3 (33.3)
重篤な EOI	13 (2.5)	9 (6.8)	1 (2.2)	23 (3.3)	19 (13.9)	42 (5.0)	0	0

表 13　EOI の要約（安全性解析対象集団）：海外試験統合解析、20130265 試験（続き）

EOI（検索方法）	成人 Ph－R/R B-ALL MT103-211 MT103-206 00103311 （Blin 群） (N=528) n (%)	小児 R/R B-ALL MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	成人 Ph＋R/R B-ALL 20120216 (N=45) n (%)	R/R B-ALL 統合 合計 (N=706) n (%)	成人 MRD+ B-ALL MT103-202 MT103-203 (N =137) n (%)	B-ALL 統合 全試験 (N=843) n (%)	20130265 試験 成人 (N=5) n (%)	 小児 (N=9) n (%)
TLS（SMQ／狭域）[a]	23 (4.4)	4 (3.0)	0	27 (3.8)	0	27 (3.2)	0	0
グレード 3 以上	15 (2.8)	3 (2.3)	0	18 (2.5)	0	18 (2.1)	0	0
重篤な EOI	5 (0.9)	1 (0.8)	0	6 (0.8)	0	6 (0.7)	0	0
CLS（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）[a]	1 (0.2)	6 (4.5)	0	7 (1.0)	1 (0.7)	8 (0.9)	0	0
グレード 3 以上	1 (0.2)	2 (1.5)	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)	0	0
重篤な EOI	1 (0.2)	2 (1.5)	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)	0	0
投薬過誤（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／広域）[a]	20 (3.8)	6 (4.5)	1 (2.2)	27 (3.8)	6 (4.4)	33 (3.9)	0	0
グレード 3 以上	4 (0.8)	1 (0.8)	0	5 (0.7)	0	5 (0.6)	0	0
重篤な EOI	20 (3.8)	6 (4.5)	1 (2.2)	27 (3.8)	6 (4.4)	33 (3.9)	0	0
免疫グロブリン減少（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）[a, b]	62 (11.7)	14 (10.5)	4 (8.9)	80 (11.3)	25 (18.2)	105 (12.5)	2 (40.0)	2 (22.2)
グレード 3 以上	12 (2.3)	3 (2.3)	0	15 (2.1)	7 (5.1)	22 (2.6)	0	1 (11.1)
DIC を含む血栓塞栓事象（SMQ／狭域）	42 (8.0)	11 (8.3)	3 (6.7)	56 (7.9)	7 (5.1)	63 (7.5)	0	0
グレード 3 以上	13 (2.5)	1 (0.8)	2 (4.4)	16 (2.3)	5 (3.6)	21 (2.5)	0	0
重篤な EOI	12 (2.3)	1 (0.8)	1 (2.2)	14 (2.0)	4 (2.9)	18 (2.1)	0	0
死亡に至った EOI	2 (0.4)	1 (0.8)	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)	0	0
PML を含む白質脳症（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／広域）[a]	4 (0.8)	2 (1.5)	1 (2.2)	7 (1.0)	1 (0.7)	8 (0.9)	0	0
グレード 3 以上	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
重篤な EOI	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	1 (0.7)	3 (0.4)	0	0

表 13　EOI の要約（安全性解析対象集団）：海外試験統合解析、20130265 試験（続き）

EOI（検索方法）	成人 Ph－R/R B-ALL MT103-211 MT103-206 00103311 （Blin 群） (N=528) n (%)	小児 R/R B-ALL MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	成人 Ph＋R/R B-ALL 20120216 (N=45) n (%)	R/R B-ALL 統合 合計 (N=706) n (%)	成人 MRD＋B-ALL MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	B-ALL 統合 全試験 (N=843) n (%)	20130265 試験 成人 (N=5) n (%)	 小児 (N=9) n (%)
好中球減少症及び発熱性好中球減少症（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）	213 (40.3)	45 (33.8)	21 (46.7)	279 (39.5)	22 (16.1)	301 (35.7)	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	196 (37.1)	44 (33.1)	15 (33.3)	255 (36.1)	22 (16.1)	277 (32.9)	3 (60.0)	7 (77.8)
重篤な EOI	63 (11.9)	11 (8.3)	4 (8.9)	78 (11.0)	7 (5.1)	85 (10.1)	0	0
死亡に至った EOI	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
リンパ球減少症（Amgen 社が定義した MedDRA 検索式／狭域）[a]	13 (2.5)	7 (5.3)	0	20 (2.8)	9 (6.6)	29 (3.4)	1 (20.0)	4 (44.4)
グレード 3 以上	11 (2.1)	6 (4.5)	0	17 (2.4)	9 (6.6)	26 (3.1)	1 (20.0)	4 (44.4)
重篤な EOI	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	6 (4.4)	7 (0.8)	0	0
膵炎（SMQ／狭域）[a]	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	1 (0.7)	3 (0.4)	0	1 (11.1)
グレード 3 以上	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0	0
重篤な EOI	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、Blin=ブリナツモマブ、CLS=毛細血管漏出症候群、CRS=サイトカイン放出症候群、DIC=播種性血管内凝固、EOI=注目すべき有害事象、MedDRA=国際医薬用語集、MRD＋=微小残存病変陽性、Ph－=フィラデルフィア染色体陰性、Ph＋=フィラデルフィア染色体陽性、PML=進行性多巣性白質脳症、R/R=再発又は難治性、SMQ=MedDRA 標準検索式、TLS=腫瘍崩壊症候群

安全性解析対象集団：ブリナツモマブを 1 回以上投与されたすべての被験者

a：死亡に至った TEAE の報告なし

b：重篤な TEAE の報告なし

参照元：Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Table 14-6.17.1, Table 14-6.17.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

5.3.6.2.1 神経学的事象

神経学的及び精神学的事象を示唆する TEAE（以下、神経学的事象）は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による直接的な神経毒性による中枢神経精神事象の狭域検索に基づいて特定した（第 2.1.5.2.1 項、モジュール 2.7.4）。

神経学的事象はブリナツモマブによる治療の主要なリスク要因の一つと考えられている。医薬品安全性監視及びリスク最小化については第 5.8 項で論じる。

5.3.6.2.1.1 00103311 試験

00103311 試験において、神経学的事象の発現率はブリナツモマブ群と比較して、標準化学療法群で低かったが（61.0%対 49.5%）、曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数はブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で多かった（471.9 対 743.2）（表 18、モジュール 2.7.4）。両投与群とも最も多かった神経学的事象は頭痛（標準化学療法群 29.4%、ブリナツモマブ群 28.8%）であり、その曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は、ブリナツモマブ群（113.5）と比較して標準化学療法群（263.5）で 2 倍以上高かった。唯一、振戦はブリナツモマブ群での発現率が標準化学療法群と比較して 5%以上高かった（9.7%対 0.0%）（表 18、モジュール 2.7.4）。

神経学的事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、両投与群とも 7.0 日であった（表 16、モジュール 2.7.4）。神経学的事象を発現した被験者のうち、すべての事象が消失した被験者の割合は、標準化学療法群（59.3%）と比較してブリナツモマブ群（64.4%）で高く、消失までの期間の中央値は両投与群で同程度であった（ブリナツモマブ群 6.0 日、標準化学療法群 5.0 日）（第 2.1.5.2.1.1 項、モジュール 2.7.4）。

グレード 3 以上の神経学的事象の発現率は両投与群で同程度であった（標準化学療法群 8.3%、ブリナツモマブ群 9.4%）。グレード 3 以上の神経学的事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、ブリナツモマブ群（18.0 日）と比較して、標準化学療法群（12.0 日）で短かった。すべてのグレード 3 以上の神経学的事象が消失した被験者の割合は、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で高く（55.6%対 64.0%）、消失までの期間の中央値は両投与群で同程度であった（1.0 日対 2.0 日）（第 2.1.5.2.1.1 項、モジュール 2.7.4）。

重篤な神経学的事象の発現率は、標準化学療法群が 1.8%、ブリナツモマブ群が 6.7%であった。ブリナツモマブ群で報告の多かった重篤な神経学的事象は、脳症（1.5%）及び失語症（1.1%）であった。投与中断に至った神経学的事象の発現率は、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で高かったが（0.9%対 6.4%）、投与中止に至った神経学的事象の発現率は両投与群で大きな差はなかった（0.9%対 3.7%）。ブリナツモマブを投与された 1 例に、死亡に至った神経学的事象（自殺既遂）が発現した（第 2.1.5.2.1.1 項、モジュール 2.7.4）。

本ランダム化並行群間比較試験から、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で神経学的事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。00103311 試験のブリナツモマブ群に見られた神経学的事象は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.5.2.1.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.1.2　海外試験統合解析

R/R B-ALL 統合において、神経学的事象の発現率は 63.7%であった。グレード 3 以上の神経学的事象が 12.7%、重篤な神経学的事象が 12.0%、死亡に至った神経学的事象が 3 例（0.4%）発現した（表 13）。死亡例はいずれも成人 Ph－R/R B-ALL 集団で報告された（MT103-211 試験における 2 例の脳症［1 例は全身状態の悪化及び肺炎の発現中、他の 1 例は脳症及び盲腸炎の既往歴があり］及び 00103311 試験における 1 例の自殺既遂）（第 2.1.5.2.1.2 項、モジュール 2.7.4）。

成人の R/R B-ALL 被験者において、神経学的事象の種類はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団では錯感覚（5.3%対 13.3%）及び錯乱状態（5.1%対 11.1%）の発現率が 5%以上高く、振戦（14.2%対 8.9%）の発現率が 5%以上低かった（Table iss-06.7.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で神経学的事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。小児 R/R B-ALL 集団における神経学的事象の発現率（51.9%）は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（66.9%）及び成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（62.2%）と比較して 5%以上低かった（第 2.1.5.2.1.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.1.3　20130265 試験

20130265 試験において、神経学的事象は成人被験者の 3 例（60.0%）、小児被験者の 7 例（77.8%）に発現した。成人被験者で複数に発現した事象は頭痛（3 例）及び傾眠（2 例）であった。小児被験者で複数に発現した事象は頭痛（4 例）及び譫妄（2 例）であった。小児被験者に報告された神経学的事象のうち、グレード 3 が 1 例（中枢神経系白血病）に認められた。その他のグレード 3 以上、重篤、死亡又は投与中止に至った事象は報告されなかった。日本人成人及び小児被験者に特有と思われる神経学的事象の発現傾向は認められなかった。（第 2.1.5.2.1.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.1.4　まとめ

発現した神経学的事象の大多数は軽度～中等度で、発現までの期間が予測可能であり、発現後多くは消失した。また、フィラデルフィア染色体の有無別、成人と小児被験者別、日本人と非日本人別で分析した結果、いずれかの集団で特記すべき発現傾向はなかった。なお、ブリナツモマブの市販後においては神経学的事象に対する適切な対策を整備している（第 5.8 項）。

5.3.6.2.2　サイトカイン放出症候群（CRS）

CRS を示唆する TEAE（以下、CRS 事象）は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による CRS 事象の狭域検索に基づいて特定した（第 2.1.5.2.2 項、モジュール 2.7.4）。CRS 事象はブリナツモマブの主要なリスク要因の一つと考えられている。医薬品安全性監視及びリスク最小化については第 5.8 項で論じる。

5.3.6.2.2.1　00103311 試験

00103311 試験において、CRS 事象はブリナツモマブ群にのみ発現した（16.1%）。曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は 62.9 であり、その多くは CRS（基本語）によるものであった（曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数：55.1）。重篤な CRS 事象の発現率は 3.7%であり、内訳は CRS（2.6%）及び貪食細胞性組織球症（1.1%）であった。貪食細胞性組織球症の診断基準を満たした重篤の 2 例は、いずれも CRS 事象が最も起こりやすい 1 サイクル目に発現した。いずれも治療により管理可能であったため、死亡には至らず、1 例は投与を再開した。グレード 3 以上の CRS 事象の発現率は 4.9%であった。CRS 事象により、投与中断に至った被験者は 13 例（4.9%）、投与中止に至った被験者は 3 例（1.1%）であった（第 2.1.5.2.2.1 項、モジュール 2.7.4）。

CRS 事象が最初に発現するまでの期間の中央値は 2.0 日であった。グレード 3 以上の CRS 事象が最初に発現するまでの期間の中央値は 4.0 日であった。CRS 事象が発現した 43 例のうち、90.7%ですべての事象が消失した。消失までの期間の中央値は 4.0 日であった。グレード 3 以上の CRS 事象が発現した 13 例のうち、92.3%ですべての事象が消失した。消失までの期間の中央値は 3.0 日であった（第 2.1.5.2.2.1 項、モジュール 2.7.4）。

CRS 事象はブリナツモマブの作用機序に関係している可能性が考えられる。00103311 試験のブリナツモマブ群に見られた CRS 事象の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団で見られた事象と類似していた（第 2.1.5.2.2.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.2.2　海外試験統合解析

R/R B-ALL 統合において、CRS 事象の発現率は 14.6%であった。グレード 3 以上の CRS 事象が 3.8%、重篤な CRS 事象が 3.7%に発現した。死亡に至った CRS 事象はなかった（表 13）。成人の R/R B-ALL 被験者において、CRS 事象の種類はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団は成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して CRS 事象の発現率が 5%以上低く（8.9%対 14.2%）（表 13）、成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で CRS 事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。小児 R/R B-ALL 集団における CRS 事象の発現率は 18.0%であった（第 2.1.5.2.2.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.2.3　20130265 試験

20130265 試験において、CRS 事象は成人被験者の 4 例（80.0%）、小児被験者の 5 例（55.6%）に発現した。成人及び小児被験者で報告された CRS 事象はすべて CRS であった。そのうち、投与中断に至った CRS がそれぞれ 1 例（20.0%）及び 3 例（33.3%）に認められた。グレード 3 以上、重篤、死亡又は投与中止に至った CRS 事象は認められなかった（第 2.1.5.2.2.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.2.4　まとめ

発現した CRS 事象の大多数は軽度～中等度で、発現までの期間が予測可能であり、発現後多くは消失した。また、海外試験では成人被験者と比較して小児被験者で、CRS 事象の発現率がやや高かったものの、フィラデルフィア染色体の有無別、成人と小児被験者別に分析した結果、いずれかの集団で特記すべき発現傾向はなかった。また、日本人では非日本人と比較して CRS 事象の発現率が高い傾向がみられたが、グレード 3 以上、重篤、死亡又は投与中止に至った事象は認められなかった。なお、ブリナツモマブの市販後においては CRS 事象に対する適切な対策を整備している（第 5.8 項）。

5.3.6.2.3　投薬過誤

投薬過誤を示唆する TEAE（以下、投薬過誤事象）は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による投薬過誤事象の広域検索に基づいて解析した（第 2.1.5.2.8 項、モジュール 2.7.4）。投薬過誤事象はブリナツモマブの主要なリスク要因の一つと考えられている。医薬品安全性監視及びリスク最小化については第 5.8 項で論じる。

5.3.6.2.3.1　00103311 試験

00103311 試験において、投薬過誤事象はブリナツモマブ群でのみ認められ（4.5%：12 例）、いずれも治験実施計画書の規定により重篤と判定された。曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は 15.7 であり、その多くは過量投与であった（曝露期間で調整した発現件数：9.0）。グレード 3 以上の投薬過誤事象が 4 例（1.5%）で認められた。内訳は、偶発的過量投与が 3 例（1.1%）及び投薬過誤が 1 例（0.4%）であった。投薬過誤事象により 1 例が投与中断に至った。投与中止又は死亡に至った投薬過誤事象は報告されなかった。報告された投薬過誤 12 例のうち 8 例はポンプの誤操作が原因であると考えられた（第 2.1.5.2.8.1 項、モジュール 2.7.4）。

00103311 試験のブリナツモマブ群に見られた投薬過誤事象の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.5.2.8.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.3.2　海外試験統合解析

R/R B-ALL 統合において、投薬過誤事象の発現率は 3.8%であり（いずれも治験実施計画書の規定により重篤と判定）、グレード 3 以上の発現率は 0.7%であった。死亡に至った投薬過誤事象は報告されなかった（表 13）。成人の R/R B-ALL 被験者において、投薬過誤事象の種類及び頻度はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であり、小児 R/R B-ALL 集団で報告された投薬過誤事象の種類及び頻度も同様であった（第 2.1.5.2.8.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.2.3.3　20130265 試験

20130265 試験において投薬過誤事象が報告された被験者はいなかった。

5.3.6.2.3.4　まとめ

投薬過誤事象の大多数は軽度～中等度であった。投薬過誤事象と共に他の TEAE が報告されるケースは稀であった。なお、ブリナツモマブの市販後においては投薬過誤事象に対する適切な対策を整備している（第 5.8 項）。

5.3.6.3　Minimum Critical Toxicities

5.3.6.3.1　骨髄毒性（血球減少症）

血球減少症を示唆する TEAE（以下、血球減少症関連の事象）は、SMQ「造血障害による血球減少症」の狭域検索により特定した（第 2.1.5.3.1 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.1.1　00103311 試験

00103311 試験では、血球減少症関連の事象の発現率は、ブリナツモマブ群（59.9%）と比較して、標準化学療法群（72.5%）で 10%以上高く、曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は標準化学療法群（2398.6）ではブリナツモマブ群（524.7）の 4 倍以上であった。ブリナツモマブ群で高頻度に報告された血球減少症関連の事象（発現率 10%以上）は、発熱性好中球減少症（24.0%）、好中球減少症（19.9%）、及び血小板減少症（17.6%）であり、そのいずれも標準化学療法群（それぞれ 39.4%、30.3%、及び 29.4%）と比較して発現率が低かった（表 26、モジュール 2.7.4）。グレード 3 以上の血球減少症関連の事象の発現率も、ブリナツモマブ群（52.8%）と比較して、標準化学療法群（67.9%）で 10%以上高かった。重篤な血球減少症関連の事象の発現率は投与群間で同程度であった（標準化学療法群：15.6%、ブリナツモマブ群：12.7%）。死亡に至った血球減少症関連の事象は、ブリナツモマブ群の 4 例（1.5%）に発現した。内訳は、2 例が好中球減少性敗血症、1 例が汎血球減少症、1 例が有熱性骨髄無形成であった。好中球減少性敗血症を発現した 1 例では、ブリナツモマブ投与中止から 35 日後に本事象が発現した。好中球減少性敗血症を発現した他の 1 例では、治験薬と関連ありと判定された。有熱性骨髄無形成はブリナツモマブ投与中止から 46 日後に発現した（第 2.1.5.3.1.1 項、モジュール 2.7.4）。

本試験では、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で血球減少症関連の事象（発熱性好中球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症を含む）の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。00103311 試験のブリナツモマブ群に見られた血球減少症関連の事象の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.5.3.1.2 項、モジュール 2.7.4）

5.3.6.3.1.2　海外試験統合解析

R/R B-ALL 統合における血球減少症関連の事象の発現率は 55.9%であった。血球減少症関連の事象の発現率は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（56.8%）と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（64.4%）で 5%以上高かったが、グレード 3 以上及び重篤な血球減少症関連の事象の発現率は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず同程度であった（グレード 3 以上［成人 Ph－R/R B-ALL 集団対成人 Ph＋R/R B-ALL 集団］：50.8%対 53.3%、重篤：14.4%対 8.9%）（Table iss-06.6.1 of ISS、モ

ジュール 5.3.5.3-3(1)）。したがって、Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、Ph＋R/R B-ALL 集団で血球減少症関連の事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。小児 R/R B-ALL 集団は、成人の R/R B-ALL 患者（フィラデルフィア染色体の有無を問わない）と比較して、血球減少症関連の事象の発現率が低かった（49.6%）。1 例の小児被験者が、病勢進行に伴い死亡に至った血小板減少症を発現した（第 2.1.5.3.1.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.1.3　20130265 試験

血球減少症関連の事象は成人被験者で 3 例（60.0%）、小児被験者で 9 例（100.0%）に発現した。高頻度に報告された血球減少症関連の事象（発現率 20%超）は、成人被験者では発熱性好中球減少症及び好中球減少症であり、小児被験者では発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症であった。グレード 3 の血球減少症関連の事象は、成人及び小児被験者でそれぞれ 2 例、グレード 4 の血球減少症関連の事象は、成人被験者では 1 例、小児被験者では 7 例に認められた。重篤、死亡、投与中止又は投与中断に至った血球減少症関連の事象は認められなかった（第 2.1.5.3.1.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.1.4　まとめ

00103311 試験では、血球減少症関連の事象の発現率は、ブリナツモマブ群と比較して、標準化学療法群で高く、グレード 3 以上の血球減少症関連の事象の発現率でも同様であった。血球減少症関連の事象の種類は、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で同様であり、00103311 試験のブリナツモマブ投与群で認められた事象と一致していた。

5.3.6.3.2　肝毒性

肝毒性は下記に基づき評価した。

- 肝酵素上昇（EOI）：00103311 試験、海外試験統合解析及び 20130265 試験
- Hy の法則の臨床検査値の基準に該当する可能性のある被験者の評価：00103311 試験及び海外試験統合解析
- SMQ「薬剤に関連する肝障害」の狭域検索：海外試験統合解析（国内 20130265 試験では、治験実施計画書で規定した肝機能に関する検査値基準に適合した被験者において、潜在的な薬物性肝障害［DILI］を評価した）

5.3.6.3.2.1　肝酵素上昇

肝酵素上昇を示唆する TEAE（以下、肝酵素上昇関連の事象）は、SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」の狭域検索により特定した（第 2.1.5.2.4 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.1.1 00103311 試験

00103311 試験では、肝酵素上昇関連の事象の発現率は、標準化学療法群（24.8%）及びブリナツモマブ群（21.7%）で同程度であった。曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数は、標準化学療法群（689.2）ではブリナツモマブ群（197.8）の約 3 倍であった。肝酵素上昇関連の事象に関する詳細は第 2.1.5.2.4.1 項、モジュール 2.7.4 に示す。本試験では、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で肝酵素上昇関連の事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。00103311 試験のブリナツモマブ群に見られた肝酵素上昇関連の事象の種類及び頻度は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団の結果と類似していた（第 2.1.5.2.4.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.1.2 海外試験統合解析

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、肝酵素上昇関連の事象の種類は一貫していた。肝酵素上昇関連の事象の発現率は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（22.9%）と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（17.8%）で 5%以上低く、成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で肝酵素上昇関連の事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。肝酵素上昇関連の事象は、小児 R/R B-ALL 集団では 24.8%であった（第 2.1.5.2.4.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.1.3 20130265 試験

20130265 試験では、肝酵素上昇関連の事象は成人被験者で 1 例（20.0%）、小児被験者で 7 例（77.8%）に発現した。小児被験者に報告された肝酵素上昇関連の事象のうち、グレード 3 が 5 例、グレード 4 が 1 例、投与中断に至った事象が 3 例に報告されたが、重篤、死亡、投与中止に至った事象は認められなかった。成人被験者では、グレード 3 以上、重篤、死亡、投与中止又は投与中断に至った肝酵素上昇関連の事象は認められなかった（第 2.1.5.2.4.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.2 Hy の法則の臨床検査値の基準に該当する可能性のある被験者の評価

Hy の法則の臨床検査値基準（ALT 又は AST＞3.0 × ULN；総ビリルビン≥2.0 × ULN；アルカリホスファターゼ［ALP］＜2.0 × ULN）に該当する可能性のある被験者、及びそれらの被験者について既存又は急性の肝疾患等の他の交絡因子の有無を医学的に検討した（第 2.1.5.2.4 項、モジュール 2.7.4）。なお、20130265 試験では、Hy の法則の臨床検査値の基準に該当する可能性のある被験者の評価を行わなかった。

5.3.6.3.2.2.1 00103311 試験

00103311 試験では、標準化学療法群の 4 例（3.7%）及びブリナツモマブ群の 15 例（5.6%）が、試験期間中のいずれかの時点で Hy の法則の臨床検査値の基準に合致した。両投与群のこれらすべての被験者において、ベースライン時点での肝酵素上昇、肝毒性が既知の薬剤の併用等別の要因が

考えられたため、Hy の法則の確定基準を満たした被験者はいなかった（第 2.1.5.2.4.1 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.2.2　海外試験統合解析

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、試験期間中のいずれかの時点で Hy の法則の臨床検査値の基準に合致した被験者は計 44 例（5.2%）であった（Table 07.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。これらすべての被験者において、肝酵素上昇又は肝機能障害との関連が知られている別の合理的な要因又は交絡因子（例：ベースライン時点での肝酵素上昇、肝毒性が既知の薬剤の併用、CRS、又はマクロファージ活性化症候群）が認められたため、Hy の法則の確定基準を満たした被験者はいなかった（第 2.1.5.2.4.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.3　薬剤関連肝障害

SMQ「薬剤に関連する肝障害」の狭域検索により薬剤関連肝障害を示唆する事象（以下、薬剤関連肝障害事象）を特定した（第 2.1.5.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.3.1　海外試験統合解析

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、薬剤関連肝障害事象の発現率は 27.4%であった。薬剤関連肝障害事象の種類は全試験で一貫していた。高頻度（発現率 5%以上）に報告された薬剤関連肝障害事象は ALT 増加（10.9%）、AST 増加（8.9%）、血中ビリルビン増加（5.6%）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（5.0%）であった。成人の R/R B-ALL 患者において、薬剤関連肝障害事象の発現率はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同程度であった（成人 Ph－R/R B-ALL 集団：29.0%、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団：24.4%）。薬剤関連肝障害事象の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団では 33.1%であった。B-ALL に対するブリナツモマブの全試験で、死亡に至った薬剤関連肝障害事象は報告されなかった（Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、第 2.1.5.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.3.2　20130265 試験

20130265 試験では上記の検索方法による薬剤関連肝障害事象の解析を行わなかった。なお、治験実施計画書（第 6.7 項）では規定した肝機能に関する検査値基準に適合した場合、ブリナツモマブ及び治験実施計画書で規定した他の治療を中止し、潜在的な DILI について追跡調査することとしていた。その結果、DILI と判断された事象は報告されなかった（第 2.1.5.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.6.3.2.4　まとめ

00103311 試験では、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で肝酵素上昇関連の事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で肝酵素上昇関連の事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認め

られなかった。B-ALL に対するブリナツモマブのすべての海外試験で、Hy の法則の臨床検査値の基準に合致したすべての被験者において、肝酵素上昇又は肝機能障害との関連が知られている別の合理的な要因又は交絡因子が認められたため、Hy の法則の確定基準を満たした被験者はいなかった。また、国内 20130265 試験において、DILI と判定された被験者はいなかった。

5.3.6.3.3 腎毒性

SMQ「急性腎不全」及び器官別大分類「腎および尿路障害」を用いて腎毒性（急性腎不全）を示唆する TEAE（以下、急性腎不全事象）を特定した。

B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、急性腎不全事象の発現率は 4.2%（35 例）であった。最も多く報告された事象は急性腎不全（2.0%）であった。急性腎不全事象の大部分（35 例中 28 例）が、成人 Ph－R/R B-ALL 集団で発現し、それ以外は小児 R/R B-ALL 集団で 5 例、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団及び成人 MRD＋B-ALL 集団で各 1 例に発現した（Table iss-06.7.15 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。成人 Ph－R/R B-ALL 集団の 1 例が死亡に至った急性腎不全事象（基本語：急性腎不全）を発現した。本事象は 16 日目のブリナツモマブの最終投与から 1 日後に発現した（第 2.1.5.3.3 項、モジュール 2.7.4）。ベースライン時の腎機能は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で低下が認められたが、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で急性腎不全事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった（第 1.3.2.2 項、モジュール 2.7.4）。

国内 20130265 試験では、急性腎不全事象に関する解析を行わなかった。

5.3.6.3.4 不整脈、痙攣及びトルサード・ド・ポアント／QT 延長

SMQ の狭域検索を用い、不整脈、痙攣及びトルサード・ド・ポアント／QT 延長を示唆する事象を特定した。

B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、不整脈を示唆する事象（以下、不整脈事象）の発現率は 8.2%であった。大多数は軽度～中等度で、重篤な不整脈事象の発現率は 1.0%未満であり、死亡に至った事象はなかった。高頻度に報告された不整脈事象（発現率 2%以上）は洞性頻脈（4.5%）であった。

B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、痙攣を示唆する事象（以下、痙攣事象）は 3.6%に発現した。その半数以上は軽度～中等度で、重篤な痙攣事象の発現率は 2.3%であり、死亡に至った事象はなかった。評価可能な心電図が得られている痙攣事象の中で、小児 R/R B-ALL 集団の 1 例で、電解質異常による補正 QT（QTc）間隔延長を伴う脱力発作が発現した。

B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、トルサード・ド・ポアント／QT 延長の検索で 7 例（0.8%）が特定された。これらのすべての事象は心電図 QT 延長として報告されていた。本 7 例中 6 例の事象の重症度は軽度～中等度であり、これらの被験者の大多数で QT 延長作用が知られている薬剤（例：フルオロキノロン系抗菌薬、アゾール系抗真菌薬）を併用していた。1 例に CRS による非重篤なグレード 3 の QT 延長が発現したが、3 日以内に消失し、ブリナツモマブ投与中断を要さなかった。重篤又は死亡に至った QT 延長事象はみられなかった。B-ALL に対するブリナツモマ

ブの全海外試験でトルサード・ド・ポアントに合致した被験者はいなかった（第 2.1.5.3.4 項、モジュール 2.7.4）。

成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL において、不整脈事象、痙攣事象、及びトルサード・ド・ポアント／QT 延長事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。

国内 20130265 試験では、治験実施計画書で心電図測定を規定しなかったため、これらの心機能に関する評価を行わなかった。

5.3.6.4　免疫原性

タンパク製剤を投与する際、一つの懸念材料として、免疫系が異種抗原に対し応答する可能性が考えられ、ADA がその薬剤の曝露及び有効性に影響を与える可能性がある。これまで、ブリナツモマブの全海外試験を通して 9 例に ADA の出現が確認された。国内 20130265 試験では全被験者で ADA は認められなかった。ADA の出現が確認された 9 例中 7 例の ADA は in vitro で中和活性を示した。9 例中 2 例で血清中ブリナツモマブ濃度が低下した。また、9 例中 7 例が各試験の治験実施計画書に定義された臨床的寛解（CR/CRh*）を達成した（第 3.5.5 項、モジュール 2.7.2）。PK に対する免疫原性の影響は第 3.5.5 項、モジュール 2.7.2 で述べる。

ブリナツモマブ投与を受けた抗体陽性被験者の安全性に対する免疫原性の影響は、有害事象の種類及び重症度、潜在的な infusion reaction 及び試験中の投与回数を医学的にレビュー及び評価することにより評価した。その結果、抗ブリナツモマブ抗体陽性被験者の安全性プロファイルが他と異なるというエビデンスは認められなかった。

5.3.7　臨床検査及びバイタルサイン

5.3.7.1　生化学検査値

00103311 試験では、いずれの投与群でもすべての生化学検査値項目において、大多数のベースライン値がグレード 0 又は 1 であった。生化学検査値のグレード 2 以下からグレード 3 又は 4 への悪化は、両投与群で認められた。グレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合の差異が、投与群間で 5%以上の生化学検査値項目は以下のとおりであった（ブリナツモマブ群対標準化学療法群）：AST 増加（11.2%対 5.5%）及び GGT 増加（18.7%対 11.0%）（Table 12-39 and Table 12-41 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。肝酵素上昇（EOI）の解析では、両投与群で顕著な差は認められなかった（第 2.1.5.2.4 項、モジュール 2.7.4）。標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で生化学検査値の変動リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。

海外試験統合解析では、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、すべての生化学検査値項目において、大多数のベースライン値がグレード 0 又は 1 であった。5%以上の被験者で、コア試験期間中に生化学検査値がベースラインから 3 グレード悪化した生化学検査項目は、ALT 増加（5.1%）、AST 増加（5.3%）、カリウム減少（6.2%）及び総ビリルビン増加（5.3%）であった。5%以上の被験者で、ベースラインから 4 グレード悪化した生化学検査項目は認められなかった。

3 グレードの悪化は、B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で同様に認められた（第 3.1.1 項、モジュール 2.7.4）。成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で生化学検査値の変動リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。

国内 20130265 試験では、ベースラインから 3 グレード以上悪化した生化学検査項目は、成人被験者では AST 増加（1 例：20.0%）、小児被験者では AST 増加（1 例：11.1%）、GGT 増加（1 例：11.1%）及びカリウム減少（2 例：22.2%）であった。グレード 5 の生化学検査値異常は認められなかった（第 3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.7.2　血液学的検査値

00103311 試験では、いずれの投与群でもすべての血液学的検査値項目において、約半数のベースライン値がグレード 2 以上であった。グレード 3 又は 4 に悪化した被験者の割合の差異が、投与群間で 5%以上の血液学的検査項目は以下のとおりであった（ブリナツモマブ群対標準化学療法群）：血小板数減少（45.3%対 63.3%）、ヘモグロビン減少（29.6%対 45.0%）、白血球数減少（51.7%対 83.5%）及びリンパ球数減少（72.3%対 78.9%）（Table 12-52, Table 12-53, Table 12-54, and Table12-55 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。血球減少症の解析では、血液学的検査値に対する影響は、ブリナツモマブ群と比較して、標準化学療法群で大きかった（第 5.3.6.3.1 項、第 2.1.5.2.12 項、モジュール 2.7.4）。したがって、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で血液学的検査値の変動リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。

海外試験統合解析では、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、約半数のベースライン値がグレード 2 以上であった。コア試験期間中にベースラインから 3 グレード悪化が認められたリンパ球数減少（31.9%）、好中球絶対数（ANC）減少（21.9%）及び白血球数減少（19.0%）は、B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で同様に発現した。コア試験期間中にベースラインから 4 グレード悪化が認められたリンパ球数減少（23.1%）、ANC 減少（17.1%）及び白血球数減少（10.8%）も、B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で同様に発現した（表 28、モジュール 2.7.4）。しかし、血液学的検査値の変動は、治験担当医師により必ずしも有害事象として報告されなかった。R/R B-ALL 患者の大部分は、血液学的検査値がベースライン時に基準値下限を下回っており、腫瘍による負荷が高く、多くの前治療歴があり（第 1.3.2 項、モジュール 2.7.4）、それらが血球数減少に影響している可能性がある。そのため、ブリナツモマブが直接的な骨髄毒性又は骨髄抑制作用を有すると判断されなかった。成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で血液学的検査値の変動リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。

国内 20130265 試験では、ベースラインから 3 グレード以上悪化した血液学的検査値項目は、成人被験者では好中球数減少（1 例：20.0%）、血小板数減少（2 例：40.0%）及び白血球数減少（3 例：60.0%）、小児被験者では血小板数減少（1 例：11.1%）及び白血球数減少（3 例：33.3%）であった。グレード 5 の血液学的検査値異常は認められなかった（第 3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.7.3　免疫グロブリン

B 細胞を標的とするブリナツモマブの作用機序から予測されるように、ブリナツモマブ治療を受けた被験者において、免疫グロブリン G（IgG）値の減少が観察された（第 3.1.3.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.3.7.4　バイタルサイン

00103311 試験では、バイタルサインの異常な変化として、血圧異常が高頻度に報告された。最も高頻度にみられた変化は、標準化学療法群では収縮期低血圧（≤ 90 mmHg；14.7%）、ブリナツモマブ群では拡張期低血圧（≤ 50 mmHg；17.2%）であった。バイタルサイン異常の発現率が、標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で顕著に（10%以上）高かった項目は、ベースラインから 10%以上の体重増加（ブリナツモマブ群：11.2%、標準化学療法群：0.9%）であった（第 4.1 項、モジュール 2.7.4、Table 14-8.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

海外試験統合解析では、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、発現率が 10%以上の顕著なバイタルサイン異常が認められた。拡張期低血圧（≤ 50 mmHg）の発現率は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（23.5%）と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（6.7%）で 10%以上低かった。小児 R/R B-ALL 集団では、以下の項目で発現率が 10%以上の顕著なバイタルサイン異常が認められた：脈拍数減少及び脈拍数増加（15.9%及び 96.8%）、収縮期低血圧及び収縮期高血圧（66.7%及び 52.4%）、拡張期低血圧及び拡張期高血圧（73.8%及び 54.0%）、ベースラインから 10%以上の体重増加（18.3%）、体温 39°C 超（20.6%）（Table iss-08.1.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。これらの異常は、小児 R/R B-ALL 集団で認められた infusion reaction の発現率（66.2%）（第 2.1.5.2.5.2 項、モジュール 2.7.4）及び CRS の発現率が他の B-ALL 集団と比較して高かったこと（第 5.3.6.2.2.2 項）と整合していた。

国内 20130265 試験では、高頻度に報告されたバイタルサイン異常（発現率 20%超）は、成人被験者では脈拍> 120 bpm、拡張期血圧≤ 50 mmHg 及び体温 39°C 超であり、小児被験者では脈拍 > 120 bpm、ベースラインから 10%の体重増加、体温 39°C 超、収縮期血圧 ≤ 90 mmHg 及び拡張期血圧≤ 50 mmHg であった（第 4.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.4　特別な被験者集団及び状況下における安全性

5.4.1　サブグループ解析

ブリナツモマブの安全性に種々の内因性要因が及ぼす影響を検討するために、包括的な臨床的評価を実施した。TEAE の集計結果を、人口統計学的特性及び疾患関連特性等、事前に規定したベースライン因子別に検討した。なお、国内 20130265 試験では被験者数が少なく、サブグループ解析は実施しなかった。

5.4.1.1　00103311 試験

00103311 試験では、年齢（35 歳未満、35～54 歳、55～64 歳、65 歳以上）、性別（男性、女性）及び人種（白人、非白人）のサブグループ別の TEAE を投与群間で比較した。年齢に関しては被験者数に不均衡が認められた。

いずれの年齢のサブグループでも、大部分の TEAE はブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で発現率が 10%以上高かった。標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で発現率が 10%以上高かった事象は、34 歳未満で発熱、咳嗽及び CRS、35～54 歳で発熱、振戦及び CRS、55～64 歳で悪心、便秘、CRS、背部痛、不眠症、低血圧、白血球増加症、高ビリルビン血症、筋痙縮及び咳嗽、65 歳以上で CRS 及び敗血症であった。65 歳以上の被験者において、器官別大分類「神経系障害」及び「精神障害」に属する神経学的及び精神医学的 TEAE の発現率が、標準化学療法群（それぞれ 33.3%及び 8.3%）と比較して、ブリナツモマブ群（それぞれ 51.5%及び 27.3%）で高かった。これらの器官別大分類に属する TEAE で、2 例以上の被験者に発現し、ブリナツモマブ群にのみ認められた事象は傾眠及び振戦（各 3 例）、脳症、末梢性ニューロパチー、錯感覚及び失見当識（各 2 例）であった（第 2.1.2.4.1.1 項、モジュール 2.7.4）。

いずれの性別のサブグループでも、大部分の TEAE はブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で発現率が 10%以上高かった。標準化学療法群と比較して、ブリナツモマブ群で発現率が 10%以上高かった事象は、男性で発熱及び CRS、女性で発熱、CRS 及び振戦であった（第 2.1.2.4.1.2 項、モジュール 2.7.4）。

いずれの人種のサブグループでも、大部分の TEAE はブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で発現率が 10%以上高かった。ブリナツモマブ群において、白人と比較して非白人で発現率が 10%以上高かった事象は、発熱（57.1%対 73.2%）、悪心（16.4%対 34.1%）、腹痛（4.0%対 19.5%）、不眠症（8.8%対 19.5%）、頻脈（4.9%対 17.1%）及び過量投与（1.3%対 12.2%）であった。標準化学療法群において、白人と比較して非白人で発現率が 10%以上高かった事象は、悪心、発熱性好中球減少症、腹痛、嘔吐、便秘、汎血球減少症、呼吸困難、腹部膨満及び口腔咽頭痛であった（第 2.1.2.4.1.3 項、モジュール 2.7.4）。

5.4.1.2　海外試験統合解析

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、TEAE（グレード 3 以上、重篤、死亡に至った事象、投与中止及び中断に至った事象を含む）のサブグループ解析を、年齢（18 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 55 歳未満、55 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別、人種、地域、ECOG PS 及び腎機能（ベースラインの CrCL）別に行った。なお、年齢、人種、地域、ECOG PS、及びベースラインの腎機能に関しては被験者数に不均衡が認められた。

年齢別にかかわらず、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で認められた TEAE の種類は一貫していた。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団以外の集団では、年齢が高くなるにつれて投与中断に至った事象の発現率が高くなる傾向がみられた。B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、脳症の発現率が、他の年齢のサブグループと比較して 65 歳以上の被験者で高かった（10.8%対 1.7%～3.5%）。65 歳以上の被験者において発現率が高くなる傾向は、認知障害（2.9%対 0.3%～2.0%）、錯乱状態（8.8%対 3.7%～6.1%）及び失見当識（6.9%対 1.4%～3.5%）等の他の神経学的事象や、尿

路感染（7.8%対 2.7%～4.5%）及び医療機器関連感染（8.8%対 4.5%～7.0%）等の感染症の一部でも認められたが、差異が 5%を超えることはなかった（第 2.1.2.4.2.1 項、モジュール 2.7.4）。

性別、人種、地域別にかかわらず、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で認められた TEAE の種類は一貫していた（第 2.1.2.4.2.2 項、モジュール 2.7.4、第 2.1.2.4.2.3 項、モジュール 2.7.4、第 2.1.2.4.2.4 項、モジュール 2.7.4）。

ECOG PS のスコアにかかわらず、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で認められた TEAE の種類は一貫していた。B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、ECOG PS が 2 以上の被験者は、ECOG PS が 0 又は 1 の被験者と比較して、グレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、並びに投与中断及び中止に至った TEAE の発現率が高かった。重篤な TEAE の発現率は、ECOG PS が 0 及び 1 の被験者（59.4%及び 62.2%）と比較して、ECOG PS が 2 以上の被験者（76.7%）で 10%以上高かった。重篤な TEAE のうち、ECOG PS が 2 以上の被験者での発現率が ECOG PS が 0 及び 1 の被験者よりも 2%以上高かった事象は、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、呼吸不全、腹痛、無力症、多臓器不全、高血糖、蜂巣炎、うっ血性心不全及び脳出血であった。死亡に至った TEAE の発現率は、ECOG PS が 0 及び 1 の被験者（5.0%及び 15.5%）と比較して、ECOG PS が 2 以上の被験者（36.0%）で 10%以上高かった。死亡に至った TEAE のうち、ECOG PS が 2 以上の被験者での発現率が ECOG PS が 0 及び 1 の被験者よりも 2%以上高かった事象は、肺炎、敗血症性ショック、呼吸不全及び脳出血であった（第 2.1.2.4.2.5 項、モジュール 2.7.4）。

ベースラインの腎機能別では、B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、グレード 3 以上及び重篤な TEAE の発現率は、軽度腎機能障害被験者（CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）及び正常腎機能被験者（CrCL が 90 mL/min 以上）と比較して、中等度腎機能障害被験者（CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）で高かった。グレード 3 以上の TEAE の発現率は、軽度腎機能障害被験者の 80.1%、正常腎機能被験者の 79.7%に対して、中等度腎機能障害被験者では 90.9%であった。重篤な TEAE の発現率は、軽度腎機能障害被験者の 62.4%、正常腎機能被験者の 60.5%に対して、中等度腎機能障害被験者では 70.5%であった（Table 51 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。中等度腎機能障害被験者は、軽度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者と比較して、グレード 3 以上及び重篤な TEAE の発現率が高かったものの、この 3 つのサブグループで高頻度に報告された TEAE は、ブリナツモマブ投与でみられたこれまでの安全性プロファイルと同様であった。腎機能別の解析により、新たな安全性シグナルは認められなかった。

5.4.2 小児被験者における安全性

MT103-205 試験、20130320 試験及び国内 20130265 試験でブリナツモマブを投与された小児被験者の安全性の結果は、本モジュール 2.5 及びモジュール 2.7.4 の該当箇所に示した。小児被験者における安全性の結果は、成人の R/R B-ALL 患者で報告された安全性の結果と大きな差異は認められなかった。

5.4.3　日本人被験者における安全性

国内 20130265 試験では、DLT の評価期間中（投与開始後 14 日間）に DLT は発現しなかった。MTD 及び推奨用量は、成人被験者で 9-28 μg/day 及び小児被験者で 5-15 μg/m^2/day に決定され、これらは、成人及び小児被験者を対象とした海外試験での用法・用量と一致していた。日本人被験者でのブリナツモマブの安全性プロファイルは、海外試験の非日本人被験者で認められた結果と一致していた。

5.4.4　妊婦及び授乳婦への投与

5.4.4.1　勧告

妊婦におけるブリナツモマブの安全性及び有効性は確立していない。マウス代替分子を使用したマウス発生毒性試験では、母体毒性、胎芽毒性及び催奇形性は認められなかった。妊娠マウスにおいて、予測された B 細胞及び T 細胞の枯渇が認められたが、胎児への血液学的影響は評価しなかった。

一方、動物試験結果は必ずしもヒトでの反応を予測することはできず、それゆえ、ブリナツモマブを妊婦に投与したときに胎児に害があるかどうかは不明であり、妊娠中のブリナツモマブの投与は、胎児への潜在的リスクをベネフィットが上回る場合に限るべきである。

妊娠可能な女性は、ブリナツモマブの投与中及び投与後少なくとも 48 時間は避妊を行うべきである。

妊娠中にブリナツモマブに曝露された場合、乳児の B リンパ球が枯渇する可能性が考えられるため、生ウイルスワクチンの接種開始前にその乳児の B リンパ球数を測定する必要がある。B リンパ球数が正常範囲内にあれば、生ウイルスワクチンの接種が可能である。

ブリナツモマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であり、ブリナツモマブが乳児に有害な影響をもたらす可能性があるため、ブリナツモマブ投与中及び投与後少なくとも 48 時間は授乳を中止すべきである。

5.4.4.2　臨床試験

これまでに、臨床試験（MT103-203 試験）の長期追跡調査期に 1 例の妊娠が報告された。本被験者は MRD＋B-ALL の女性で、ブリナツモマブの最終投与後 6 カ月に妊娠した。妊娠して約 5 カ月後の超音波検査結果は正常であり、胎児の異常は認められなかった。妊娠 37 週で生産であった。治験責任医師により、乳児に合併症、医学的問題又は先天奇形は認められなかったと報告された。

5.4.5　他の特別な患者集団及び状況

重度の腎機能障害患者又は肝機能障害患者はブリナツモマブの試験から除外された。

00103311 試験では、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で肝毒性のリスクが高かったというエビデンスは認められなかった（第 5.3.6.3.2 項）。B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、急性腎不全事象の発現率は低かった（5%以下）。ベースライン時の腎機能は、成人 Ph－R/R

B-ALL 集団と比較して、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で低下が認められたが、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で急性腎不全事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった（第 5.3.6.3.3 項）。また、中等度腎機能障害被験者は、軽度腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者と比較して、グレード 3 以上及び重篤な TEAE の発現率が高かったものの、この 3 つのサブグループで高頻度に報告された TEAE は、ブリナツモマブ投与でみられたこれまでの安全性プロファイルと同様であった。腎機能別の解析により、新たな安全性シグナルは認められなかった（第 5.4.1.2 項）。

5.5 長期曝露時の安全性

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験において、33 例が 6 サイクル以上のブリナツモマブ投与を受けた。ブリナツモマブを 6 サイクル以上投与された被験者の大多数（33 例中 27 例）が 00103311 試験に含まれるため、長期曝露（6 サイクル以上又は 6 カ月間以上のブリナツモマブ治療）に関するデータは、00103311 試験の長期投与例について示す。

00103311 試験では、267 例中 27 例で 6 サイクル以上のブリナツモマブ投与が開始され、3 例が 9 サイクルのブリナツモマブ投与を完了した。これらの 27 例で発現した TEAE の大多数はグレード 1 又は 2 の事象であった。

6 サイクル以上のブリナツモマブ投与を受けた被験者において、重度の TEAE の種類及び頻度が最初の 5 サイクルの投与期間より 6 サイクル以降で高くなるというエビデンスは認められなかった。本試験における長期曝露時の安全性データは、本試験が早期に中止されたため限定的ではあるが、収集された利用可能なデータは、既知の安全性プロファイル及び他の試験から得られた長期曝露時のデータと一貫していた。

なお、国内 20130265 試験では、投与を 6 サイクル以上継続した被験者はいなかった（第 2.1.7 項、モジュール 2.7.4）。

5.6 海外における市販後データ

市販後安全性報告の対象期間（国際誕生日の 2014 年 12 月 3 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［定期的ベネフィット・リスク評価報告〈PBRER〉/定期的安全性最新報告〈PSUR〉No.3 のデータ固定時点］まで）に、推計 2295 例の患者が市販後のブリナツモマブを投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、Amgen 社は自発的な情報源、並びに非介入試験及び依頼に基づく非自発的な情報源より、市販後使用における重篤な副作用の報告をそれぞれ累計 1104 件並びに 1219 件受けた。

全体として、市販後の使用について得られた安全性情報は、ブリナツモマブの確立した安全性プロファイル及びこれまでの使用経験と一致していた。PBRER/PSUR No.3 の報告対象期間の安全性データを評価した結果、新たに膵炎及び脳神経障害のリスクが検出された。この新規のリスクは、ブリナツモマブの企業中核データシートに追加された。これらのリスクを含めたブリナツモマブの全体的なベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好である（第 6.2 項、モジュール 2.7.4）。

5.7 副作用

ブリナツモマブを標準化学療法と比較した 00103311 試験のデータセットを用いて、ブリナツモマブの副作用に関する安全性解析を実施した。以下の基準を適用して潜在的な副作用を特定した。

- 標準化学療法と比較して、ブリナツモマブ群でグレードを問わず発現率が 2%以上高い事象又は発現率が 1%以上高いグレード 3 以上の事象
- 上記の基準で特定された事象について、薬剤との因果関係が推定されるかどうかをさらに評価（例：時間的関連性、生物学的整合性）し、この基準を満たしたものを副作用として特定
- 投与群間で発現率に差異はあるが、上記の数的な閾値を達成しなかった事象は、潜在的な副作用として薬剤との因果関係が推定されるかどうかをさらに評価

上記のアルゴリズム及び臨床的検討を通じて特定した副作用を表 14 に示す。

表 14　00103311 試験に基づく副作用

副作用	CIOMS 頻度分類	ブリナツモマブ（N=267） 全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)	標準化学療法（N=109） 全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)
血液およびリンパ系障害									
貧血[b]	極めて高頻度	73 (27.3)	56 (21.0)	0 (0)	1 (0.4)	46 (42.2)	38 (34.9)	0 (0)	0 (0)
発熱性好中球減少症	極めて高頻度	64 (24.0)	57 (21.3)	0 (0)	23 (8.6)	43 (39.4)	38 (34.9)	0 (0)	12 (11.0)
血小板減少症[c]	極めて高頻度	64 (24.0)	50 (18.7)	0 (0)	1 (0.4)	45 (41.3)	43 (39.4)	0 (0)	1 (0.9)
好中球減少症[d]	極めて高頻度	62 (23.2)	56 (21.0)	0 (0)	2 (0.7)	42 (38.5)	38 (34.9)	0 (0)	2 (1.8)
白血球減少症[e]	高頻度	23 (8.6)	19 (7.1)	0 (0)	1 (0.4)	10 (9.2)	10 (9.2)	0 (0)	1 (0.9)
白血球増加症[f]	高頻度	14 (5.2)	5 (1.9)	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
リンパ節症	高頻度	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リンパ球減少症[g]	高頻度	5 (1.9)	4 (1.5)	0 (0)	0 (0)	4 (3.7)	4 (3.7)	0 (0)	0 (0)
貪食細胞性組織球症	高頻度	4 (1.5)	4 (1.5)	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心臓障害									
頻脈[h]	極めて高頻度	35 (13.1)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	16 (14.7)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱[i]	極めて高頻度	161 (60.3)	19 (7.1)	0 (0)	16 (6.0)	49 (45.0)	5 (4.6)	0 (0)	1 (0.9)
浮腫[j]	極めて高頻度	46 (17.2)	3 (1.1)	0 (0)	1 (0.4)	19 (17.4)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
悪寒	高頻度	19 (7.1)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	12 (11.0)	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)
胸痛[k]	高頻度	18 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	10 (9.2)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)
疼痛	高頻度	16 (6.0)	6 (2.2)	0 (0)	0 (0)	6 (5.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害									
高ビリルビン血症[l]	高頻度	20 (7.5)	10 (3.7)	0 (0)	2 (0.7)	11 (10.1)	4 (3.7)	0 (0)	0 (0)

表 14　00103311 試験に基づく副作用（続き）

副作用	ブリナツモマブ（N=267）					標準化学療法（N=109）			
	CIOMS 頻度分類	全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)	全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)
免疫系障害									
サイトカイン放出症候群	極めて高頻度	38 (14.2)	9 (3.4)	0 (0)	7 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	高頻度	5 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
サイトカインストーム	低頻度	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症									
詳細不明な感染体による感染症	極めて高頻度	116 (43.4)	47 (17.6)	22 (8.2)	50 (18.7)	56 (51.4)	34 (31.2)	8 (7.3)	19 (17.4)
細菌感染症	極めて高頻度	56 (21.0)	26 (9.7)	3 (1.1)	20 (7.5)	36 (33.0)	21 (19.3)	2 (1.8)	8 (7.3)
ウイルス感染症	極めて高頻度	43 (16.1)	7 (2.6)	0 (0)	4 (1.5)	17 (15.6)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)
真菌感染症	極めて高頻度	34 (12.7)	12 (4.5)	5 (1.9)	10 (3.7)	18 (16.5)	9 (8.3)	3 (2.8)	8 (7.3)
傷害、中毒および処置合併症									
注入に伴う反応[m]	極めて高頻度	91 (34.1)	9 (3.4)	0 (0)	0 (0)	9 (8.3)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
過量投与	高頻度	8 (3.0)	0 (0)	0 (0)	8 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
偶発的過量投与	高頻度	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査									
肝酵素上昇[n]	極めて高頻度	45 (16.9)	26 (9.7)	0 (0)	1 (0.4)	16 (14.7)	12 (11.0)	0 (0)	0 (0)
免疫グロブリン減少[o]	高頻度	26 (9.7)	7 (2.6)	0 (0)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体重増加	高頻度	8 (3.0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	4 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	高頻度	7 (2.6)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	4 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 14　00103311 試験に基づく副作用（続き）

副作用	CIOMS 頻度分類	ブリナツモマブ（N=267） 全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)	標準化学療法（N=109） 全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)
代謝および栄養障害									
腫瘍崩壊症候群	高頻度	10 (3.7)	8 (3.0)	0 (0)	3 (1.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	極めて高頻度	35 (13.1)	4 (1.5)	0 (0)	2 (0.7)	10 (9.2)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)
骨痛	極めて高頻度	30 (11.2)	6 (2.2)	0 (0)	3 (1.1)	8 (7.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	高頻度	25 (9.4)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	8 (7.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害									
頭痛	極めて高頻度	77 (28.8)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	32 (29.4)	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)
振戦	高頻度	26 (9.7)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	高頻度	18 (6.7)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	8 (7.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	高頻度	14 (5.2)	3 (1.1)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
錯感覚	高頻度	13 (4.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感覚鈍麻	高頻度	7 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
記憶障害	高頻度	5 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痙攣発作	高頻度	5 (1.9)	2 (0.7)	0 (0)	1 (0.4)	4 (3.7)	3 (2.8)	0 (0)	1 (0.9)
失語症	高頻度	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
認知障害	高頻度	4 (1.5)	2 (0.7)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳症	高頻度	4 (1.5)	4 (1.5)	0 (0)	4 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
会話障害	低頻度	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害									
不眠症	極めて高頻度	28 (10.5)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	10 (9.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
錯乱状態	高頻度	9 (3.4)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失見当識	高頻度	4 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

表 14　00103311 試験に基づく副作用（続き）

副作用	ブリナツモマブ（N=267）					標準化学療法（N=109）			
	CIOMS 頻度分類	全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)	全グレード[a] n (%)	グレード 3～4[a] n (%)	グレード 5[a] n (%)	重篤な事象 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	極めて高頻度	39 (14.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難[p]	高頻度	24 (9.0)	6 (2.2)	3 (1.1)	5 (1.9)	13 (11.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)
湿性咳嗽	高頻度	11 (4.1)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害									
発疹[q]	極めて高頻度	38 (14.2)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	22 (20.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管障害									
低血圧[r]	極めて高頻度	33 (12.4)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	13 (11.9)	3 (2.8)	0 (0)	2 (1.8)
高血圧[s]	高頻度	18 (6.7)	5 (1.9)	0 (0)	0 (0)	9 (8.3)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)
潮紅	高頻度	6 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CIOMS=国際医学団体協議会

a：米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に基づく重症度分類

b：貧血及びヘモグロビン減少を含む

c：血小板数減少及び血小板減少症を含む

d：好中球減少症及び好中球数減少を含む

e：白血球減少症及び白血球数減少を含む

f：白血球増加症及び白血球数増加を含む

g：リンパ球数減少及びリンパ球減少症を含む

h：洞性頻脈、上室性頻脈及び頻脈を含む

i：体温上昇及び発熱を含む

j：顔面浮腫、全身性浮腫、浮腫及び末梢性浮腫を含む

k：胸部不快感、胸痛、筋骨格系胸痛及び非心臓性胸痛を含む

l：血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症を含む

m：注入に伴う反応（infusion-related reaction）のほか、投与の最初の 48 時間に発現し、2 日以内に消退した事象（発熱、CRS、低血圧、筋肉痛、急性腎不全、高血圧、紅斑性皮疹）を含む複合的な用語

n：ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇を含む

o：血中免疫グロブリンG減少、グロブリン減少、低γグロブリン血症、低グロブリン血症及び免疫グロブリン減少を含む

p：急性呼吸不全、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼吸不全及び喘鳴を含む

q：紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹を含む

r：血圧低下及び低血圧を含む

s：血圧上昇及び高血圧を含む

5.8 医薬品安全性監視及びリスク最小化

ブリナツモマブの試験で採用されている臨床モニタリング、中止基準、用量調節基準、デキサメタゾンの前投与及び適切な補助的治療法等のリスク軽減対策は、モジュール 1.8 に示した添付文書（案）の「用法・用量」及び「使用上の注意」の項に記載している。ブリナツモマブにかかわるリスクは、臨床試験で評価した安全性データに基づき、通常の医薬品安全性監視及び添付文書を通じて管理可能であると考える。

なお、ブリナツモマブの調製及び投薬は、細胞毒性薬の取扱いに熟知した高度に専門的な施設で行うとされているが、医療スタッフがブリナツモマブの調製及び投薬に特有の方法を十分理解し、添付文書の「用法・用量」及び「使用上の注意」での記載事項を厳密に遵守することが重要である。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

本承認申請に含まれる臨床試験で対象となった R/R B-ALL 患者に認められたブリナツモマブの主な臨床的ベネフィットは、OS の延長、寛解率（血液学的及び分子学的寛解）の改善、寛解持続期間（RFS 及び EFS にて評価）の延長、寛解の深さ（MRD にて評価）の向上、同種 HSCT 実施の可能性、及び標準化学療法でよく見られる一部の TEAE（感染症、血球減少症及び胃腸障害）の発現率の低下である。さらにブリナツモマブは単剤療法として使用可能であることも臨床的ベネフィットとして挙げられる。

6.1.1 成人の R/R B-ALL 患者におけるベネフィット

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした第 III 相（00103311）及び第 II 相（MT103-211）試験では、一次治療に難治性若しくは早期（初回寛解から 12 カ月以内）再発、同種 HSCT 実施後の再発、又は救援療法歴を有する患者を対象とした。Ph＋R/R B-ALL 患者を対象とした第 II 相（20120216）試験では、主に第 2 世代以降の TKI による治療後に再発又は難治性であった患者集団を対象とした。この試験に組み入れられた被験者は高齢の傾向にあった。

OS の延長

主要な 00103311 試験では、Ph－R/R B-ALL 患者を対象として、ブリナツモマブは標準化学療法と比較して OS の中央値（ブリナツモマブ群：7.7 カ月、標準化学療法群：4.0 カ月、ハザード比 =0.71）を有意に延長した。同試験のブリナツモマブ群の OS の結果は、MT103-211 試験の結果（OS の中央値：6.1 カ月）を支持していた。また、Ph＋R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験での OS の中央値は 7.1 カ月（95%CI：5.6～NE）であり、00103311 試験（ブリナツモマブ群）及び MT103-211 試験の結果と一貫していた。日本人 Ph－R/R B-ALL 患者を対象とした国内第 Ib/II 相（20130265）試験の第 Ib 相パートでは、成人被験者数が 5 例と少数であることから、OS についての統計学的解析は実施しなかったが、データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で 1 例が生存しており、4 例がそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。すべての被験者の生存期間が打ち切り例を含めて、上述の海外試験での中央値より長く、海外 3 試験と遜色のない結果が示された。以上から、ブリナツモマブは、フィラデルフィア染色体の有無を問わず日本人を含む R/R B-ALL 患者の OS を延長するといえる。

寛解率の改善

ブリナツモマブは、日本人を含む予後不良で治療困難な R/R B-ALL 被験者において一貫して高い血液学的寛解率を示した。00103311 試験のブリナツモマブ群では、投与開始後 12 週以内（以降、本項では最初の 2 サイクル以内と記載する）の CR/CRh*/CRi 率は 43.9%（95%CI：37.9%～50.0%）であり、MT103-211 試験では最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 42.9%（95%CI：35.7%～50.2%）、20120216 試験では 35.6%（95%CI：21.9%～51.2%）であった。国内 20130265 試験の第 Ib 相パートでは、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 80.0%（95%CI：28.4%～99.5%）であった。

最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*（/CRi）率、CR 率及び CRh*率は 00103311 試験（ブリナツモマブ群）と MT103-211 試験で同様であり、Ph＋R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験でも一貫した寛解率が得られた。国内 20130265 試験においても海外 3 試験と遜色のない結果（CR/CRh*率、CR 率及び CRh*率）が示された。さらにブリナツモマブは、治療困難とされる高齢者、HSCT の前治療歴、多くの救援療法歴を有する患者に対しても遜色のない高い寛解率を示した。

寛解持続期間の延長

血液学的寛解持続期間の改善は、悪性度の高い ALL の患者に HSCT を実施する際の重要な指標である。MT103-211 試験では、ブリナツモマブによる長期の寛解持続期間（RFS の中央値：5.9 カ月）が示された。Ph＋R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験では、血液学的寛解の持続期間（RFS）の中央値は 6.7 カ月であった。国内 20130265 試験でも同等の血液学的寛解の持続（最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 4 例の内訳：5.6 カ月［打ち切り：再発なく生存］、4.2 カ月［再発］、9.9 カ月［死亡］及び 13.0 カ月［死亡］）が確認された。

寛解の深さの向上

00103311 試験で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した被験者の MRD 奏効率は、標準化学療法群（48.5%）と比較してブリナツモマブ群（76.3%）でより高く、MT103-211 試験で示された最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*達成被験者における MRD 奏効率（82.2%）を裏付けた。Ph＋R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験では、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*達成被験者における MRD 奏効率は 87.5%であった。国内 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*達成被験者のうち、MRD 評価を実施した 2 例はいずれも MRD 奏効を達成した。各試験で認められた高い MRD 奏効率から、ブリナツモマブは残存病変を除去することで、寛解の深さを向上させることが示唆された。

同種 HSCT 実施の可能性

ベースライン後の同種 HSCT 実施率は、00103311 試験では標準化学療法群（23.9%）とブリナツモマブ群（24.0%）で同程度であった。最初の 2 サイクル以内に寛解を達成した被験者では、00103311 試験のブリナツモマブ群、MT103-211 及び 20120216 試験のいずれにおいても 40%以上の被験者で同種 HSCT の実施が可能であった。

感染症、血球減少症及び胃腸障害の発現率の低下

00103311 試験では、ブリナツモマブ群での TEAE の発現は標準化学療法群と比較して全体的に少なく、曝露期間で調整した 100 人年当たりの TEAE の発現件数は、標準化学療法群の約 3 分の 1 であった（4615.7 対 13763.5）。特に、標準化学療法を使用した際によく見られる感染症（肺炎等）、血球減少症、胃腸障害（悪心、嘔吐及び下痢等）の発現率が、標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で低下した。

6.1.2　小児 R/R B-ALL 患者におけるベネフィット

小児 R/R B-ALL 患者を対象とした主要な第 I/II 相（MT103-205）試験では、治療困難な小児被験者集団において、ブリナツモマブの単剤療法は臨床的に意義のある治療効果を示した。

寛解率の改善

MT103-205 試験でブリナツモマブの申請用量である 5-15 μg/m^2/day 投与での主要評価項目である最初の 2 サイクル以内の CR 率は 38.6%であった。日本人の小児 R/R B-ALL 患者を対象とした国内第 Ib/II 相（20130265）試験の第 Ib 相パートでは、最初の 2 サイクル以内の CR 率は 55.6%であり、MT103-205 試験における結果と遜色のない結果が得られた。

OS の延長

MT103-205 試験の 5-15 μg/m^2/day 投与での OS の中央値は 7.5 カ月、RFS の中央値は 4.4 カ月であった。国内 20130265 試験では、観察期間が限られていることから OS 又は RFS を比較していないが、血液学的寛解においては MT103-205 試験で示された有効性と同等の有効性を日本人においても期待できることを示唆する結果が得られた。

深い寛解の達成及び同種 HSCT 実施の可能性

MT103-205 試験では、ブリナツモマブがより深い寛解（最初の 2 サイクル以内の CR 達成被験者における MRD 奏効率は 53.8%）をもたらすことで、標準化学療法が奏効しない被験者で同種 HSCT の実施が可能となった（ブリナツモマブによる寛解持続期間中の同種 HSCT 実施率は 48.1%）。

6.2　リスク

ブリナツモマブの開発プログラムを通じて、主要なリスク要因は神経学的事象、CRS 及び投薬過誤と考えられた。これらの一部の事象では、重症化する可能性及びブリナツモマブ投与の中断又は中止を要する可能性が考えられる。また、ブリナツモマブに特有な調製及び投薬方法とその過程において、投薬過誤によりブリナツモマブの過量投与又は投薬不足を生じる可能性がある。

日本人被験者を対象とした 20130265 試験の安全性プロファイルは、本申請に含まれる海外試験で得られた結果との差異はみられず、日本人特有の安全性の問題は認められなかった。

神経学的事象

B-ALL に対するブリナツモマブの全臨床試験で、種々の神経学的事象（精神医学的有害事象を含む）が認められた。

00103311 試験において、ブリナツモマブ群で比較的多く見られた神経学的事象は、頭痛、不眠症、振戦、浮動性めまい及び傾眠であった。標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群での発現率が顕著に高かった事象は、振戦のみであった（0.0%対 9.7%）。標準化学療法群にも多くの神経学的事象が確認され、曝露期間で調整した 100 人年当たりの総発現件数は、ブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で多かった（471.9 対 743.2）。神経学的事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、両投与群とも投与開始 1 週間以内であった。ブリナツモマブ群で神経学的事象が発現した

被験者のうち 64.4%はすべての事象が消失し、標準化学療法群の 59.3%より高かった。グレード 3 以上及び重篤な神経学的事象の発現率は、両投与群で同程度であった。ブリナツモマブ群で高頻度に報告された重篤な神経学的事象は、脳症（1.5%）及び失語症（1.1%）であった。投与中止に至った神経学的事象の発現率は、両投与群間で大きな差はなかった。ブリナツモマブ群で発現した死亡に至った神経学的事象は、1 例に発現した自殺既遂のみであった。この 00103311 試験の結果から、標準化学療法と比較して、ブリナツモマブで神経学的事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。

成人 Ph－R/R B-ALL 集団に発現した神経学的事象の種類及び発現率（66.9%）は成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（62.2%）と同様であり、フィラデルフィア染色体の有無による発現リスクの差は認められなかった。

国内 20130265 試験においても、神経学的事象が成人被験者で 3 例（60.0%）、小児被験者で 7 例（77.8%）に報告された。小児被験者で報告された神経学的事象のうち、グレード 3 が 1 例（中枢神経系白血病）、投与中断に至った神経学的事象が 1 例（痙攣発作、失語症、譫妄；各 1 例［同一被験者］）に認められた。

以上より、添付文書（案）の「用法・用量」及び「使用上の注意」の項にブリナツモマブを投与する場合は、神経学的事象の症状や徴候を十分に観察し、神経学的事象が認められた場合にはブリナツモマブを休薬又は中止し、適切な処置を行うことを記載した。

サイトカイン放出症候群（CRS）

ブリナツモマブが投与された被験者で特によく見られた有害事象は、サイトカイン放出（ブリナツモマブが標的 B 細胞に結合することにより引き起こされる T 細胞からのサイトカインの放出によるもの）との関連性が考えられ、主な症状は発熱、頭痛及び悪心である。

B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、CRS 事象は 12.7%に報告され、中でも小児 R/R B-ALL 患者での報告が多かった。重篤な CRS 事象は 3.3%に報告されたが、死亡に至った CRS 事象は認められなかった。成人の R/R B-ALL 被験者において、CRS 事象の種類はフィラデルフィア染色体の有無を問わず同様であった。成人 Ph＋R/R B-ALL 集団は成人 Ph－R/R B-ALL 集団と比較して CRS 事象の発現率が 5%以上低く（8.9%対 14.2%）、成人 Ph＋R/R B-ALL 集団で CRS 事象の発現リスクが高かったというエビデンスは認められなかった。発現した CRS 事象の大多数は軽度～中等度で、発現までの期間が予測可能であり、発現後多くは消失した。

国内 20130265 試験においても CRS 事象の発現頻度は高く、成人被験者で 4 例（80.0%）、小児被験者で 5 例（55.6%）に報告された。投与中断に至った CRS がそれぞれ 1 例（20.0%）及び 3 例（33.3%）に認められた。

以上より、添付文書（案）の「用法・用量」及び「使用上の注意」の項に、CRS 及び随伴する有害事象について患者を十分に観察すること、重症度によっては治療の休薬又は中止し、適切な処置を行うことを記載した。また、ブリナツモマブによる治療を開始するにあたり、CRS の発生を予防するためにデキサメタゾンの前投与が推奨される。

投薬過誤

B-ALL に対するブリナツモマブの全海外試験で、投薬過誤事象は 3.9%で報告された。ブリナツモマブ投与に関連する投薬過誤事象から他の有害事象が引き起こされることはほとんどなかった。投薬過誤事象は、国内 20130265 試験ではこれまでに報告されていないものの、潜在的リスクを否定することはできない。投薬過誤事象の発生のリスクを減らすために、ブリナツモマブの溶解方法を含めた調製及び投与方法の指示を添付文書（案）の「適用上の注意」に記載した。また、投薬過誤事象を減らす上で極めて重要であることから、ブリナツモマブの調製及び投薬の手順を遵守する必要性について医療従事者へ情報提供する。

以上、ブリナツモマブは、R/R B-ALL 患者に対する国内外の臨床試験成績における安全性の評価から、ブリナツモマブの安全性プロファイルは許容可能なものであり、臨床的にも管理可能なものであると考える。

6.3　ベネフィットーリスクのまとめ

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。

ブリナツモマブは既存の化学療法とは異なる新規の作用機序を有し、難治性の患者や多数の救援療法歴のある R/R B-ALL 患者の OS を延長し、臨床的に意義のあるベネフィットを示した。さらにブリナツモマブにより、高い（血液学的及び分子学的）寛解率、持続的な寛解（RFS により評価）、及び深い寛解（MRD 奏効により評価）が認められた。その結果、高い割合の被験者が、化学療法が奏効しない患者に唯一治癒が期待できる同種 HSCT の実施に移行した。このようなブリナツモマブの臨床的ベネフィットは、成人及び小児、またフィラデルフィア染色体の有無を問わず、日本人を含むすべての R/R B-ALL 被験者集団に認められた。また HSCT が選択肢とならない患者においても、ブリナツモマブは持続的な寛解を示すことから、長期間の延命が期待できる。従来は同種 HSCT が無効な患者は、概して治療困難であると考えられていたが（Goldstone et al, 2008）、ブリナツモマブは HSCT 歴のある被験者においても臨床的に意義のある寛解率を示し、その値は R/R B-ALL 被験者集団全体と同程度であった。

既存の標準化学療法の多くは毒性（造血機能の低下、胃腸障害、心毒性、神経毒性等）を伴い、これらは概して重度であり、曝露によって蓄積される。一方で、ブリナツモマブを含む免疫療法は、特定の細胞系（B 細胞 ALL）を標的としていることから、既存の化学療法と比較し、より選択的で毒性が低く（Goebeler and Bargou, 2016）、既存の治療薬又は TKI 療法に伴う好ましくない徴候及び症状の一部を回避できると考える。ブリナツモマブの臨床試験では HSCT を含む複数の前治療歴を有する患者においても、ブリナツモマブ投与によって従来の化学療法でよく見られる特定の好ましくない事象の発現リスクの増加は認められていない。また、第 III 相（00103311）試験のブリナツモマブ群では、標準化学療法群と比較して安全性のリスクの増加を示すエビデンスは認められなかった。標準化学療法群と比較してブリナツモマブ群で発現率が高かった有害事象は発熱、咳嗽及び CRS であった。これらの有害事象は投与開始から数日以内に発現することが多く、ALL 治療に精

通した医療従事者により管理可能であると考える。ブリナツモマブを投与した小児患者で発現率の高い有害事象は、成人の R/R B-ALL 患者集団と同様であり、T 細胞介在性の細胞傷害作用に関係する有害事象（［肝酵素増加を伴う］CRS や infusion reaction 等）であった。これらの有害事象も、ブリナツモマブの投与開始から数日以内に発現することが多く、医療従事者による管理は可能であると考える。ブリナツモマブを投与した小児の R/R B-ALL 患者では成人の R/R B-ALL 患者と同様に、神経学的事象が確認された。多くの神経学的事象は臨床的に管理可能であるが、重症度によってはブリナツモマブ投与の一時的な中断や中止を要する可能性が考えられる。小児の R/R B-ALL 患者に認められた感染症は、成人の R/R B-ALL 患者の感染症と同様であった。これらの感染症のリスクは R/R B-ALL 患者で一般的に認められる事象として医療従事者に認識されている。ブリナツモマブに関連する安全性のリスクを伝達し軽減する目的で、添付文書にブリナツモマブに関連する有害事象について記載し、注意喚起を行う。また、投薬過誤事象の発生を抑えるため、添付文書にブリナツモマブの詳細な調製方法及び投与方法を記載する。

また、日本人 R/R B-ALL 患者の安全性プロファイルは、海外試験で得られた結果と大きく異なるものではなく、日本人に特異的な安全性上の問題は認められなかった。したがって、日本人においてもブリナツモマブの安全性プロファイルは許容可能なものであり、適切なリスク管理を行うことで、臨床的にも管理可能なものであると考える。

結論として、ブリナツモマブは、同種 HSCT を含む標準的な治療後に再発した B-ALL 患者や、支持療法以外に治療法がないと考えられる予後不良な難治性 B-ALL 患者において、フィラデルフィア染色体の有無を問わず、小児及び成人の R/R B-ALL 患者を対象としたすべての試験で一貫した OS 及び高い寛解率を示した。また、安全性プロファイルは概して良好で管理可能であることから、日本人を含むすべての R/R B-ALL 患者のアンメット・メディカルニーズを満たす新たな治療選択肢になり得ると考える。

7. 参考文献

American Cancer Society. Childhood leukemia Early Detection, Diagnosis, and Types 2015. Available at: http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003095-pdf.pdf. Accessed 10 June 2015.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Available at: http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/. Accessed 10 June 2015.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Available at https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html. Accessed 12 October 2016.

Angiolillo AL, Whitlock J, Chen Z, Krailo M, Reaman G. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia or acute myelogenous leukemia (ADVL0022): A Children's Oncology Group Report. Pediatr Blood Cancer. 2006;46:193-197.

Angiolillo AL, Yu AL, Reaman G, Ingle AM, Secola R, Adamson PC. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group report. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:978-983.

Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:532-543.

Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood. 2009;113:4153-4162.

Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 2013;14:205-217.

Bloomfield CD, Peterson LC, Yunis JJ, Brunning RD. The Philadelphia chromosome (Ph^1) in adults presenting with acute leukaemia: a comparison of Ph^1+ and Ph^1- patients. Br J Haematol. 1977;36(3):347-358.

Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006;107(3):1116-1123.

Chessells JM, Veys P, Kempski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2003;123:396-405.

Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute lymphoblastic leukemia. [Internet] Orphanet Encyclopedia. December 2004. Available at http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf. Accessed December 18, 2015.

Couban S, Savoie L, Mourad YA, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. Curr Oncol. 2014;21(2):265-309.

Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. Leukemia. 2004;18(3):499-504.

Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109(3):944-950.

Fielding AK. Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin N Am. 2011;25:1255-1279.

Fielding AK. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. ASCO Educational Book, asco.org/edbook. 2015;e352-e359.

Franklin JL, Seibel NL, Krailo M, Fu C, Adamson PC, Reaman G. Phase 2 study of docetaxel in the treatment of childhood refractory acute leukemias: A Children's Oncology Group report. Pediatr Blood Cancer. 2008;50:533-536.

Freyer DR, Devidas M, La M, et al. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2011;117(11):3010-3015.

Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer. 2011;47:2493-2511.

Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol. 2005;131:579-587.

Goebeler ME, Bargou R. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1021-1032.

Gökbuget N, Hoelzer D. Salvage therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Faderl S, Kantarjian H, eds. Leukemias: Principles and Practice of Therapy. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011; ch17.

Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2009;46:64-75.

Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120(9):1868-1876.

Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors and performance of stem cell transplantation. Blood. 2012;120:2032-2041.

Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. Blood. 2013;122(8):1366-1375.

Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood. 2008;111:1827-1833.

Hahn T, Wall D, Camitta B, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:1-30.

Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood. 1988;71(1):123-131.

Hoelzer D. Monitoring and Managing Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. ASCO educational book 2013:290-293.

Horton TM, Pati D, Plon SE, et al. A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study. Clin Cancer Res. 2007a;13:1516-1522.

Horton TM, Thompson PA, Berg SL, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of temozolomide in pediatric patients with refractory or recurrent leukemia: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol. 2007b;25:4922-4928.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013;381:1943-1955.

Kang H, Wilson CS, Harvey RC, Chen IM, Murphy MH, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Blood. 2012;119(8):1872-1881.

Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood. 1995;85(8):2025-2037.

Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2011;117:1583-1594.

Ludwig WD, Reiter A, Löffler H, et al. Immunophenotypic features of childhood and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience of the German Multicentre Trials ALL-BFM and GMALL. Leuk Lymphoma. 1994;13:71-76.

Mann G, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: The 'big sister' of the infant disease? Leukemia. 2007;21(4):642-646.

Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;115(2):206-214.

Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood. 2007;109(8):3189-3197.

National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2011. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. Accessed 23 Oct 2017.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN.org, Version 1.2017.

O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics. 1979;35:549-556.

O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2008;113:3186-3191.

Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica. 2010;95:589-596.

Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 2010;376(9757):2009-2017.

Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2006;354:166-178.

Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:149-165.

Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008;371:1030-1043.

Raetz EA, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;129-136.

Raponi S, De Propris MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. Leuk Lymphoma. 2011;52:1098-1107.

Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol. 2009;89:332-341.

Smet J, Mascart F, Schandené L. Are the reference values of B cell subpopulations used in adults for classification of common variable immunodeficiencies appropriate for children? Clin Immunol. 2011;138:266-273.

Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia. 2007;21:1907-1914.

Tedder TF. CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:572-577.

Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood. 2004;103:4396-4407.

Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. Cancer. 1999;86:1216-1230.

Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:808-813.

Wagner-Bohn A, Henze G, von Stackelberg A, Boos J. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2006;46:262.

Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. Exp Hematol Oncol. 2012;1:36.

Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). Blood. 1992;80(12):2983-2990.

Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. Leuk Lymphoma. 2006;47(9):1747-1753.

Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of infant leukemia. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2008;38:78-94.

厚生労働省 保健統計室、平成 26 年患者調査、政府統計の総合窓口、閲覧第 96 表 総患者数、傷病基本分類別、急性リンパ芽球性白血病
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001141598&requestSender=dsearch Accessed April 2017.

小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016 年版、一般社団法人 日本小児血液・がん学会編、金原出版株式会社.