

目次

1. 背景及び概観 3

1.1 ブリナツモマブ 3

1.2 ブリナツモマブの生物薬剤学プログラムの概要 4

1.3 分析法の概括評価 9

1.3.1 薬物動態用試料の測定方法 9

2. 個々の試験結果の要約 10

2.1 プロセス 4 製剤及びプロセス 5 製剤を比較した臨床評価 10

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13

3.1 治験用製剤と市販用製剤の同等性／同質性の分析学的評価 13

4. 結論 14

5. 付録 15

5.1 参考文献 15

5.2 治験の概要 16

略語一覧

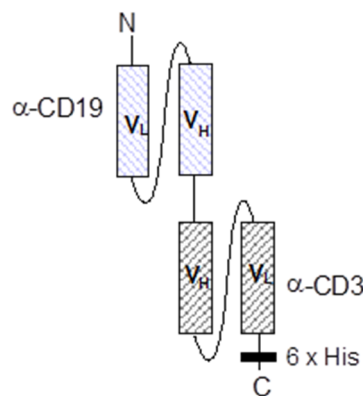
略語又は用語	定義／説明
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
BiTE [®]	bispecific T-cell engager (二重特異性 T 細胞誘導)
CHO cells	Chinese hamster ovary cells (チャイニーズハムスター卵巣細胞)
CI	confidence interval (信頼区間)
cIV	continuous intravenous (持続点滴静脈内)
CL	clearance (クリアランス)
C _{max}	maximum concentration observed (最高濃度)
CR	complete remission (完全寛解)
CRh*	complete remission with partial hematological recovery (造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解)
C _{ss}	steady state concentration (定常状態での濃度)
CSR	clinical study report (総括報告書)
CTM	clinical trial material (治験薬)
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)
E:T	effector-to-target cell (エフェクター細胞－標的細胞比)
FACS	fluorescence-activated cell sorting (蛍光活性化細胞選別)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
IV	intravenously (静脈内)
LLOQ	lower limit of quantification (定量下限)
LOD	lower limit of detection (検出下限)
mAB	monoclonal antibody (モノクローナル抗体)
MHC	major histocompatibility complex (主要組織適合遺伝子複合体)
MRD	minimal residual disease (微小残存病変)
NHL	non-Hodgkin's Lymphoma (非ホジキンリンパ腫)
PD	pharmacodynamic(s) (薬力学)
PK	pharmacokinetic(s) (薬物動態)
QC	quality control (品質管理)
R/R	relapsed/refractory (再発／難治性)
scFv	single chain variable fragment (一本鎖抗体単鎖可変領域)
SD	standard deviation (標準偏差)
SOC	standard of care (標準治療)
t _{1/2}	half life (半減期)
ULOQ	upper limit of quantification (定量上限)
US (USA)	United States (US of America) (米国、アメリカ合衆国)
V _H	heavy chain (重鎖)
V _L	light chain (軽鎖)

1. 背景及び概観

1.1 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®) クラス由来の一本鎖抗体であり、B 細胞悪性腫瘍に発現する CD19 を標的とするように設計されている。ブリナツモマブは、異なる二つの抗原特異性を有するマウスモノクローナル抗体 (汎 B 細胞上に発現する CD19 を抗原とする HD37 抗体及び T 細胞受容体複合体である CD3 に特異的に結合する L2K-07 抗体) から遺伝子工学によって作製された。これらの抗体の一本鎖抗体 (scFv) は、約 54 kDa の分子量をもつ 504 個のアミノ酸で構成される非グリコシル化ポリペプチドを形成するようグリシン及びセリンアミノ酸残基で構成される可動性リンカーにより結合させた。ブリナツモマブの CD19 結合領域はアミノ末端、CD3 結合領域はカルボキシ末端に位置している。ブリナツモマブのドメイン構造を図 1 に示す。

図 1 ブリナツモマブのドメイン構造 (AMG 103)

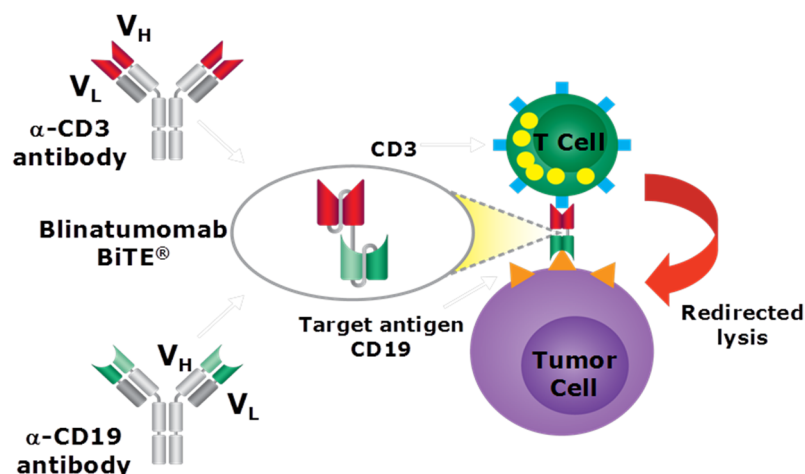


His = ヒスチジン、V_H = 重鎖、V_L = 軽鎖

ブリナツモマブの治療作用は、CD19 陽性の腫瘍細胞に対して T リンパ球を特異的に誘導することである (Dreier et al, 2002)。当該作用の一部としてブリナツモマブは T 細胞と腫瘍細胞間に細胞溶解性のシナプスを形成し (図 2)、アポトーシス誘導性のタンパク分解酵素であるグランザイム B の発現を亢進させる。BiTE 分子の存在により、T 細胞による極めて低いエフェクター細胞一標的細胞 (E:T) 比での腫瘍細胞除去が可能であることから、誘導された T 細胞は標的細胞を繰り返し溶解することが示唆される (Hoffmann et al, 2005)。

ブリナツモマブの抗腫瘍活性は、特異的な T 細胞受容体を有する T 細胞やがん細胞によって提示されるペプチド抗原に依存せず、事実上のポリクローナル抗体であり、標的細胞上の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I 分子にも依存しない (Offner et al, 2006)。

図2 ブリナツモマブによって誘導される細胞溶解性免疫シナプスの形成を介した
T細胞による腫瘍細胞溶解



BiTE = 二重特異性 T 細胞誘導、V_H = 重鎖、V_L = 軽鎖

1.2 ブリナツモマブの生物薬剤学プログラムの概要

ブリナツモマブ原薬は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。ブリナツモマブ原薬の製造には、細胞培養、XXXXXXXXXX、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、ウイルス除去過及びXXXXXXXXXX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、製造の製造工程においてさらなるXXXXXXXXXXを行っていない。

ブリナツモマブは、無菌で防腐剤を含まない白色から灰白色の凍結乾燥粉末として単回静脈内投与用バイアルで供給される。凍結乾燥粉末を希釈液にて溶解し、本剤の持続点滴静脈内（cIV）投与用に適した投与バッグに注入及び混和して、cIV 投与用の無菌溶液として調製される。

ブリナツモマブの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。

プロセス 1 及びプロセス 2 の製剤は、XXXX%XXXXXXXXXXで安定させたXXXXXXXXXXXXXXとして処方された。プロセス 3 の製剤から、25 mmol/L クエン酸、200 mmol/L リジン塩酸塩、15% (w/v) トレハロース二水和物及び 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 (pH 7.0) を含む原薬の凍結乾燥製剤として製造された。市販用ブリナツモマブの処方を表 1 に示す。

表 1 市販用ブリナツモマブの処方

組成	用途	バイアルあたり
ブリナツモマブ	有効成分	38.5 µg
クエン酸一水和物	緩衝剤	3.68 mg
トレハロース二水和物	安定化及び増量剤	105.0 mg
リジン塩酸塩	安定化剤	25.55 mg
ポリソルベート 80	界面活性剤	0.70 mg
水酸化ナトリウム	pH 7.0 に調整	必要時

本製造販売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（表 2）。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は、市販用ブリナツモマブと同じ処方で製造された。そのため、後述の通り、本製造販売承認申請にて示す製剤の *in vitro* 同等性／同質性試験は、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。早期臨床試験（MT103-104 及び MT103-202 試験）では、プロセス 3 にて製造されたブリナツモマブを用いた。プロセス 4 にて製造されたブリナツモマブは、本製造販売承認申請を構成する 7 つの臨床試験（MT103-104、MT103-202、MT103-203、MT103-205、MT103-206、MT103-208 及び MT103-211 試験）で用いられた。プロセス 5 を用いて製造されたブリナツモマブは、8 つの治験（MT103-203、MT103-205、MT103-206、MT103-208、MT103-211、20120216、00103311 及び 20130265 試験）で用いられた。市販用に適合したプロセス（市販用プロセス）で製造された原薬は、プロセス 5 と同施設にて製造され、その製造スケール及びプロセスをほとんど変更せず、上流及び下流のプロセスにおける軽微な変更及びトレハロースの原料供給元の新規ベンダーを変更した。市販用プロセスで製造されたブリナツモマブが用いられた治験は 1 試験（20130265 試験の小児第 1b 相パート）のみであった。なお、市販用プロセスでは、ブリナツモマブの製造のプロセス性能向上のためさらなる最適化をした。原薬の製造プロセスの開発をモジュール 3.2 第 S.2.6 項（Process Development History）に、製剤の製造プロセスの開発をモジュール 3.2 第 P.2.3 項（Manufacturing Process History）に示す。

表 2 治験で使用したブリナツモマブの製造プロセス

Clinical Study	Indication	Study Phase	Manufacturing Process
MT103-104	NHL	I	2
			3
			4
MT103-202	MRD+ B-ALL	II	3
			4
MT103-203	MRD+ B-ALL	II	4
			5
MT103-205	pediatric B-ALL	I, II	4
			5
MT103-206	R/R B-ALL	II	4
			5
MT103-208	DLBCL	II	4
			5
MT103-211	R/R B-ALL	II	4
			5
20120216	R/R Ph+ B-ALL	II	5
00103311	R/R B-ALL	III	5
20130265	R/R B-ALL	Ib, II	5
			Commercial ^a

ALL = acute lymphoblastic leukemia, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; MRD = minimal residual disease; NHL = Non-Hodgkin's lymphoma; Ph+ = Philadelphia chromosome-positive, R/R = relapsed/refractory

a Blinatumomab manufactured using commercial process was used only in pediatric phase 1b part of Study 20130265.

製造プロセスの変更が製剤の品質に影響しないことを確認するため、Amgen 社は ICH ガイドライン（ICH Q5E：生物薬品〔バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品〕の製造プロセスの変更に伴う同等性／同質性評価）に従い、各治験用製造プロセス間及び市販用製造プロセスと治験用製造プロセスとの間の同等性／同質性を評価する分析学的試験を実施した。治験用プロセスで製造した原薬及び製剤の同等性／同質性を検討した試験についてモジュール 3.2 第 S.2.6 項

（Comparability）及びモジュール 3.2 第 P.2.3 項（Comparability）に示した。また、市販用プロセスで製造した原薬の同等性／同質性評価をモジュール 3.2 第 S.2.6 項に、市販用製剤の同等性／同質性評価をモジュール 3.2 第 P.2.3 項（Comparability）に示す。

本モジュールでは、プロセス 3 から市販用プロセスを用いて製造された製剤の同等性／同質性評価、特に治験にて用いられた製剤間（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）の比較、及び治験で使用した市販用製剤の同等性／同質性に着目して示す（表 3、表 4）。治験にて使用した製剤の同等性／同質性は一対比較（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）で示した（モジュール 3.2 第 S.2.6 項）。プロセス 4 及びプロセス 5 を用いた製剤（それぞれ CTM4 及び CTM5）の同等性／同質性は、有効性及び安全性を評価した治験である MT103-211 試験から得たデータの比較評価からさらに裏付けられた（MT103-211 試験の治験総括報告書〔CSR〕）。なお、MT103-211 試験には事前の定義に基づく PK の同等性／同質性を評価するような検出力はなかったが、本モジュールにて示した臨床的同等性／同質性から、2 製剤の臨床データの一貫性が示唆された。

表 3 異なるプロセスにて製造されたブリナツモマブの同等性／同質性をサポートする分析及び臨床データの概要

比較	同等性／同質性評価	結果
製造プロセス 3 及び 4	同等性／同質性の分析的評価 (Module 3.2, Section S.2.6 Analytical Comparability)	プロセス 3 及び 4 の分析的な比較評価を規格試験、生物物理学的及び生化学的、並びに安定性評価により行った。両製剤にて検出されたわずかな差は、製剤の安全性及び有効性に対して影響しないと考えられた。
製造プロセス 4 及び 5	同等性／同質性の分析的評価 (Module 3.2, Section S.2.6 Analytical Comparability)	プロセス 4 及び 5 の分析的な比較評価を規格試験、生物物理学的及び生化学的、並びに安定性評価により行った。両製剤にて検出されたわずかな差は、製剤の安全性及び有効性に対して影響しないと考えられた。
	臨床試験 (MT103-211 試験 [Module 5])	本臨床試験において、プロセス 4 及び 5 を用いて製造されたブリナツモマブ製剤（それぞれ CTM4 及び 5）の PK を R/R B-ALL 被験者において比較した。9 µg/day（1 サイクル目の 1 週目のみ）及び 28 µg/day（1 サイクル目の 2～4 週目及びそれ以降のすべてのサイクル）を 4 週間にわたって cIV 投与したときの CTM4 及び CTM5 の C _{ss} は類似していた。28 µg/day の用量における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。
製造プロセス 5 及び市販用製造プロセス	同等性／同質性の分析的評価 (Module 3.2, Section S.2.6 Analytical Comparability)	プロセス 5 及び市販用プロセスの分析的な比較評価を規格試験、生物物理学的及び生化学的、並びに安定性評価により行った。両製剤にて検出されたわずかな差は、製剤の安全性及び有効性に対して影響しないと考えられた。

ALL = 急性リンパ性白血病、CI = 信頼区間、cIV = 持続点滴静脈内、C_{ss} = 定常状態での濃度、CTM4 = プロセス 4 を用いて製造された治験薬、CTM5 = プロセス 5 を用いて製造された治験薬、PK = 薬物動態、R/R = 再発／難治性

表 4 ブリナツモマブの製造販売承認申請を支持する重要な製造プロセスの変更及び同等性／同質性試験の概要

比較	同等性／同質性の評価	結果
市販用プロセスにて製造されたブリナツモマブと治験用プロセスとの比較	同等性／同質性の分析的評価 (Module 3.2, Sections S.2.6 Analytical Comparability, and Module 3.2, Section P.2.3 Analytical Comparability)	市販用プロセスを用いて製造された原薬及び製剤を治験用プロセスにて製造された場合と比較評価した。規格試験、生物物理学的及び生化学的特性、並びに加速及び苛酷条件下での安定性プロファイルの評価により比較した。両製剤にて検出されたわずかな差は、製剤の安全性及び有効性に対して影響せず、分析的に同等／同質であると考えられた。

1.3 分析法の概括評価

1.3.1 薬物動態用試料の測定方法

血清中ブリナツモマブ濃度をバイオアッセイ法により評価した（モジュール 2.7.2、付録、表 40）。ブリナツモマブにより細胞毒性反応が認められる期間において、T 細胞上に活性化マーカーである CD69 がブリナツモマブ濃度に依存して認められる。本測定法では、血清中濃度が 3 pg/mL～200 ng/mL の範囲になるように希釈したブリナツモマブ存在下、HPB-ALL 細胞（T 細胞株）を Raji 細胞（B 細胞腫瘍株）とともにインキュベーションした。ブランク値をバックグラウンドに用いた。定量の線形範囲内での測定となるよう、高いブリナツモマブ濃度が予想された実試料は、プール血清にて測定前に希釈した後、血清の検量線用標準試料、ブランク試料、QC 試料又は実試料を標的細胞及びエフェクター細胞に添加した（検体中の血清濃度は 50%血清）。インキュベーションした後、T 細胞をマウス抗 CD69-FITC mAb にて標識し、FACS Canto 装置で測定した。データ解析には FSC/SSC モードを用いた。FL1 の蛍光値をヒストグラムから得たのち、その後の解析のために保存した。QC 試料中のブリナツモマブ濃度を、血清中のブリナツモマブ濃度が未知の試料と同様にブリナツモマブの検量線及びソフトウェア  を用いて換算することにより算出した。

CD69 活性化測定法の概要（VR-BIA-103-002、公開日 2006 年 8 月 4 日、VR-BIA-00-009、公開日 2011 年 2 月 10 日、VR-BIA-103-007、公開日 2011 年 8 月 10 日）：

定量上限（ULOQ）：ブリナツモマブ 1000 pg/mL（100%血清中）

定量下限（LLOQ）：ブリナツモマブ 50 pg/mL（100%血清中）

検出下限（LOD）：ブリナツモマブ 3 pg/mL（100%血清中）、ブリナツモマブの最低濃度を含んだ検量線の最初の試料により設定

2. 個々の試験結果の要約

上述したとおり、製造プロセスの変更（プロセス 3 とプロセス 4 及びプロセス 4 とプロセス 5）に伴う治験用製剤の同等性／同質性を分析学的に評価した（モジュール 3.2 第 S.2.6 項 Analytical Comparability）。CTM4 及び CTM5 の同等性／同質性をさらにサポートする結果を、臨床における有効性及び安全性を評価した MT103-211 試験のデータ（MT103-211 試験の CSR に記載）を比較評価することにより得た。市販用プロセスで製造した製剤と治験で使用した製剤との同等性／同質性を分析学的に評価した（モジュール 3.2 第 S.2.6 項 Analytical Comparability）。MT103-211 試験の結果を本項に示す。

2.1 プロセス 4 製剤及びプロセス 5 製剤を比較した臨床評価

R/R B-ALL 患者を対象とした主要な第 II 相試験（MT103-211 試験）

成人の再発／難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（ALL）患者を対象に BiTE®抗体ブリナツモマブの有効性と安全性を評価する非盲検多施設共同第 II 相試験

再発／難治性（R/R）B-ALL 患者集団を対象とした MT103-211 試験において、プロセス 4 製剤（CTM4、対照製剤）及びプロセス 5 製剤（CTM5、被験製剤）を cIV 投与したときの PK、臨床的有效性及び安全性プロファイルの評価した。MT103-211 試験（試験デザイン及び関連する生物薬剤学の詳細）の概要を下記及び 5.2 項に示す。詳細を Integrated Summary of Efficacy 及びモジュール 5 MT103-211 試験 CSR に示す。

試験デザイン及び目的

MT103-211 試験は、成人の再発／難治性フィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞性 ALL 患者（R/R Ph-B-ALL）を対象としたブリナツモマブの有効性及び安全性を評価するための非盲検単群多施設国際共同第 II 相試験である。試験の主要評価項目は、ブリナツモマブ投与 2 サイクル以内に完全寛解又は造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（CR/CRh*）に達した割合とした。有効性の他の項目、有害事象全体の発現率及び重症度、さらにブリナツモマブの 2 製剤（CTM4 及び CTM5）の PK プロファイル、臨床有効性及び安全性プロファイルの評価した。

本試験では、固定用量法で cIV 投与を行った。すなわち、9 µg/day の開始用量を最初の 7 日間投与し、続いて 2 週目に 28 µg/day の投与を開始し、最初のサイクルの残りの 3 週間は同用量を継続した。各サイクルの最後に 2 週間の休薬期間を設けた。以降のサイクルでは、各サイクルの 4 週間にわたって 28 µg/day を投与した。2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者に 3 サイクルまでの追加投与を認めた。9 µg/day 及び 28 µg/day は、以前の試験で用いた 5 µg/m²/day 及び 15 µg/m²/day にそれぞれ相当する。

PK パラメータ

開始用量 9 µg/day で 7 日間 cIV 投与したときの定常状態と、28 µg/day を 1 サイクル目の 2 週目から残りの 3 週間継続して投与したときの定常状態のそれぞれにおける PK 試料を採取した。2 サイクル目の前に 2 週間の休薬期間を設け、2 サイクル目では、4 週間にわたり 28 µg/day を投与した。1 サ

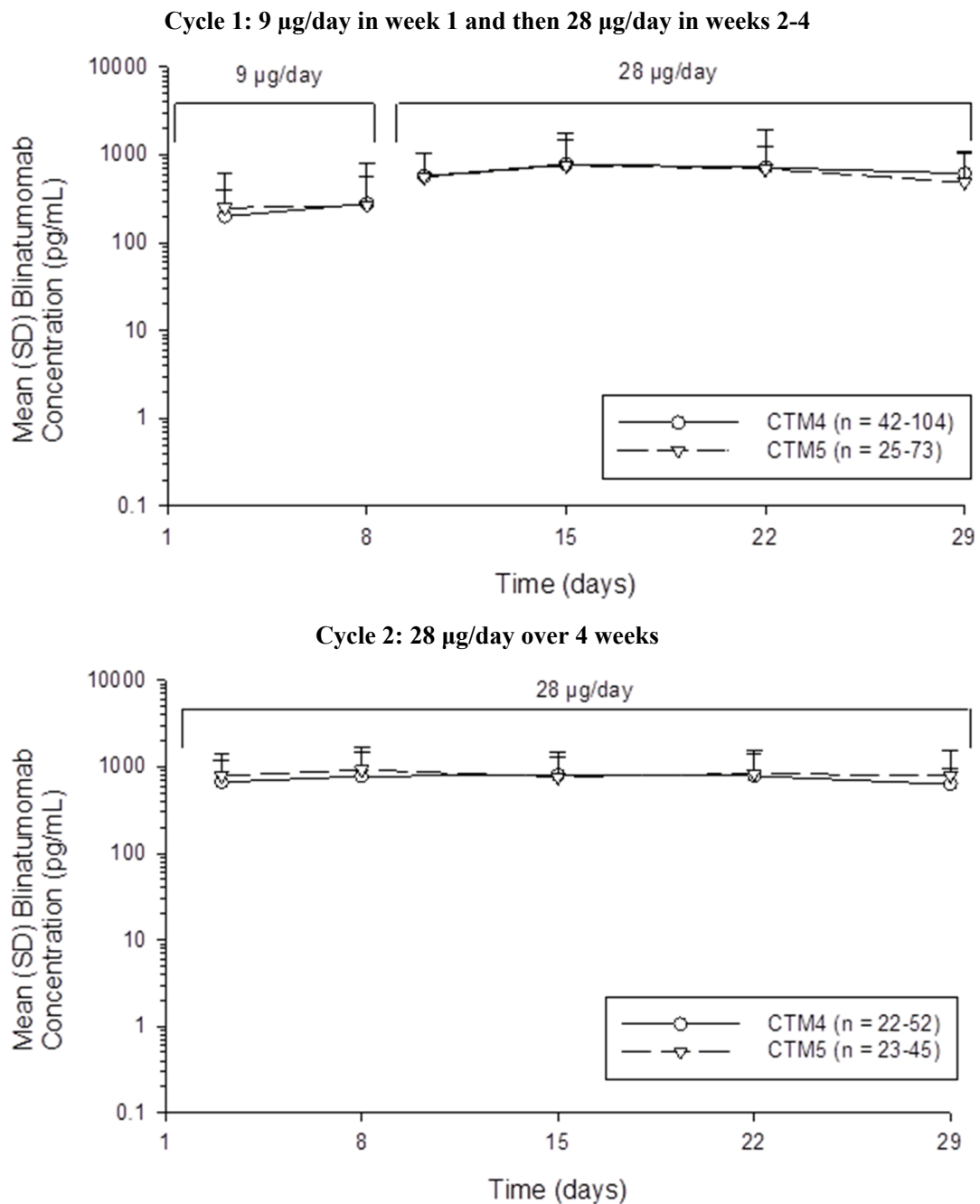
イクル目及び2サイクル目の定常状態におけるブリナツモマブ濃度 (C_{ss}) を同等性/同質性評価のための PK パラメータとした。CTM4 及び CTM5 の目標用量 ($28 \mu\text{g/day}$) 投与時のブリナツモマブの C_{ss} の記述統計量を要約した。1 サイクル目及び2サイクル目において、被験者ごとの C_{ss} から算出した幾何平均値を用いて統計比較した。90%信頼区間 (CI : 割合及び推定 CI は、自然対数スケールのデータを踏まえ、その後、もとのスケールに逆変換) に従って、CTM4 と CTM5 を比較した幾何平均値の比を評価した。CTM4 の C_{ss} を比較対照として用いた。

結果

最終解析のデータカットオフ日 (2017 年 1 月 3 日) 時点で、225 例が登録され、ブリナツモマブが 1 回以上投与された。最終解析の結果を MT103-211 試験の Final CSR 及び Secondary CSR に示す。

$9 \mu\text{g/day}$ (1 日目~7 日目) 及び $28 \mu\text{g/day}$ (8 日目~28 日目及びその後のサイクル) の cIV 投与後、ブリナツモマブの C_{ss} の平均値は、おおむね用量に比例して増加した。1 サイクル目及び2サイクル目のいずれのサイクルにおいても、ブリナツモマブの C_{ss} の平均値 (標準偏差 [SD]) は CTM4 及び CTM5 の 2 製剤間で一貫しており、1 サイクル目の $9 \mu\text{g/day}$ の投与では、それぞれ 239 (311) pg/mL 及び 255 (298) pg/mL 、1 サイクル目の $28 \mu\text{g/day}$ の投与では、それぞれ 640 (535) pg/mL 及び 620 (473) pg/mL 、2 サイクル目の $28 \mu\text{g/day}$ の投与では、それぞれ 720 (454) pg/mL 及び 796 (407) pg/mL であり、いずれの処方においても大きな個体間変動を示した (図 3)。さらに、CTM4 (対照製剤) と CTM5 (被験製剤) を $28 \mu\text{g/day}$ にて投与したときの C_{ss} 値の統計比較において、最小二乗幾何平均値の比 (被験製剤/対照製剤) は 1 サイクル目では 0.98 [90% CI : 0.80, 1.20]、2 サイクル目では 1.13 [0.93, 1.38] と推定された (表 11-3、MT103-211 の Final CSR)。本試験から得られたデータから、CTM4 と CTM5 における PK の差異は認められなかった。本結果は、本 2 製剤の有効性及び安全性プロファイルが同程度であるという知見を支持するものである。臨床有効性評価の結果、CTM4 及び CTM5 いずれか一方のみの投与を受けた被験者の CR/CRh* の達成率 (95% CI) は、CTM4 及び CTM5 で、それぞれ 39% (30, 48) 及び 42% (29, 56) であり、両製剤の一貫性が示された (図 11-9、MT103-211 試験の Secondary CSR)。また、臨床安全性評価の結果、CTM4 及び CTM5 の投与を受けた被験者間の安全性プロファイルが類似していることが示された (表 12-3、MT103-211 試験の Secondary CSR)。

図3 成人の再発／難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病被験者における CTM4 及び CTM5 を cIV 投与後の 4 週間における血清中ブリナツモマブ濃度－時間プロファイルの平均値 (SD)
(MT103-211 試験)



CTM4 = clinical trial material manufactured using Process 4; CTM5 = clinical trial material manufactured using Process 5;
SD = standard deviation.

Source: Figure 11-6, Study MT103-211 Secondary CSR

結論

PK 評価の結果、CTM4 と CTM5 の定常状態における血清中ブリナツモマブ濃度が同程度であると示された。また、CTM4 及び CTM5 の臨床有効性及び安全性プロファイルに一貫性があることは、両製剤間の同等性／同質性をさらに支持している。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 治験用製剤と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
- 生化学的及び生物物理学的特性
- 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。以下の二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。追加情報に関してはモジュール 3.2 第 P.2.3 項 (Analytical Comparability) を参照のこと。

4. 結論

- 分析学的評価では、プロセス 3、4、5 及び市販用プロセスで製造されたブリナツモマブの治験製剤は、同等性／同質性を示した。認められたわずかな差は重要とは考えられず、製剤は同等／同質であると考えられた。
- プロセス 4 及びプロセス 5 で製造された製剤の同等性／同質性に関するさらなるサポートデータは、R/R B-ALL 患者を対象として実施した MT103-211 試験において得られた。本試験の投与サイクルの間に得られた定常状態における平均ブリナツモマブ濃度、有効性及び安全性プロファイルから、CTM4 と CTM5 との同等性／同質性（類似）が示された。

5. 付録

5.1 参考文献

- Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002;100:690-697.
- Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005;115:98-104.
- Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, Kufer P, Baeuerle PA. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol*. 2006;43:763-771.

5.2 治験の概要

表 5 治験の概要

Study Number	Study Design and Objectives	Test Products, Dosage Regimens, and Route of Administration	Subjects Type Age: median (range)	Mean Parameters ($\pm$ SD) at 28 μ g/day			
				Process	Cycle	n	C _{ss} (pg/mL)
MT103-211	Phase 2, open-label, multicenter, single arm study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, PK, and PD	CTM4 & CTM5 9/28 μ g/day ^a cIV infusion for 4 weeks per cycle	225 Adults with R/R B-ALL 39 y (18 - 79)	CTM4	1	113	640 $\pm$ 535
					2	55	720 $\pm$ 454
				CTM5	1	75	620 $\pm$ 473
					2	46	796 $\pm$ 407

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; CTM4 = process 4 clinical material; CTM5 = process 5 clinical material; C_{ss} = steady state concentration;

PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; R/R = relapsed/refractory.

^a Starting dose was 9 μ g/day with inpatient dose escalation to 28 μ g/day.

Source: Study MT103-211 Secondary CSR

目次

1.	背景及び概観	5
1.1	緒言	5
1.2	ヒト生体試料を用いた試験の概要	6
1.3	ブリナツモマブの薬物動態及び薬力学を特性付ける臨床試験の概要	6
1.4	主な臨床薬理評価	7
1.4.1	薬物動態評価	7
1.4.2	薬力学評価	7
1.4.3	免疫原性評価	7
2.	個々の試験結果の要約概要	8
2.1	再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたブリナツモマブの有効性及び安全性評価のための主な試験	8
2.1.1	第 II 相 MT103-211 試験：成人の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性白血病患者を対象に BiTE®抗体ブリナツモマブの有効性及び安全性を検討した非盲検多施設共同第 II 相試験	12
2.1.2	第 III 相検証的 00103311 試験：成人の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象として BiTE®抗体であるブリナツモマブと標準化学療法の有効性を比較検討するランダム化非盲検第 III 相試験	15
2.1.3	第 II 相 20120216 試験：成人の再発又は難治性フィラデルフィア染色体陽性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象として BiTE®抗体であるブリナツモマブの有効性を評価する多施設共同単群試験	18
2.1.4	第 II 相 MT103-206 試験：成人の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象にブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を検討した非盲検多施設共同探索的試験	20
2.1.5	小児第 I/II 相 MT103-205 試験：小児及び青年期の再発または難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象とした BiTE®抗体ブリナツモマブの用量を先行して評価し、その後有効性、安全性及び忍容性を評価する単群多施設共同試験	22
2.1.6	日本における第 Ib/II 相 20130265 試験：日本人成人及び小児の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたブリナツモマブの試験	32
2.2	ブリナツモマブの PK 及び PD 評価を支持する臨床試験	35
2.2.1	第 I 相 MT103-104 試験：成人の再発非ホジキンリンパ腫患者を対象にブリナツモマブを cIV 投与したときの忍容性及び安全性を検討した非盲検多施設共同試験	35
2.2.2	第 II 相 MT103-202 試験：微小残存病変陽性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象にブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を検討する非盲検多施設共同試験	39
2.2.3	第 II 相 MT103-203 試験：成人の微小残存病変陽性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象に BiTE®抗体ブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する単群多施設共同試験	42
3.	試験間の比較及び解析	46
3.1	ブリナツモマブの薬物動態の概要	46
3.1.1	成人における薬物動態	46
3.1.2	小児における薬物動態	47
3.1.3	成人と小児における薬物動態の類似性	47
3.2	ブリナツモマブの薬力学の概要	52
3.2.1	成人における薬力学	52
3.2.1.1	T 細胞動態	52
3.2.1.2	B 細胞動態	55
3.2.1.3	サイトカイン動態	58
3.2.2	小児における薬力学	60
3.2.3	成人と小児における薬力学的類似性	60

3.3	薬物動態と薬力学との関係.....	61
3.3.1	ブリナツモマブの曝露量と T 細胞との関係.....	61
3.3.2	ブリナツモマブの曝露量と B 細胞との関連性	63
3.3.3	ブリナツモマブの曝露量とサイトカインとの関係.....	65
3.3.4	用量とサイトカインとの関係.....	65
3.4	再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者に対する臨床用法・用量の設定 根拠	67
3.4.1	成人における用法・用量.....	67
3.4.2	小児における用法・用量.....	68
3.4.3	固定用量及び BSA 補正用量のための体重カットオフ値の選択における考察.....	69
3.5	内因性因子及び特別な集団.....	72
3.5.1	薬物動態に対する人口統計学的特性の影響.....	72
3.5.2	薬物動態に対する病型の影響.....	75
3.5.3	薬物動態に対する腎機能の影響.....	77
3.5.4	薬物動態に対する肝機能の影響.....	78
3.5.5	薬物動態に対する免疫原性の影響.....	79
3.6	母集団薬物動態解析.....	81
3.6.1	目的	82
3.6.2	母集団薬物動態解析に含まれるデータ	82
3.6.3	母集団薬物動態モデルの開発.....	82
3.6.4	主な結果	83
3.6.5	結論	84
3.7	QT 延長に対するブリナツモマブの曝露の影響.....	84
3.8	CYP450 に対するブリナツモマブ曝露の影響	85
3.9	成人における曝露量－反応解析.....	88
3.9.1	方法	88
3.9.2	結果	89
3.9.2.1	曝露量と完全寛解達成率.....	89
3.9.2.2	曝露量と生存期間.....	90
3.9.2.3	曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率.....	91
3.9.2.4	曝露量と神経学的事象の発現率.....	92
3.9.3	結論	94
3.10	小児における曝露量－反応解析.....	94
3.10.1	方法	94
3.10.2	結果	95
3.10.2.1	曝露量と完全寛解の達成率.....	95
3.10.2.2	曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率.....	95
3.10.2.3	曝露量と神経学的事象の発現率.....	95
3.10.3	結論	96
3.11	日本人及び非日本人被験者におけるブリナツモマブの薬物動態及び用法・用量	96
3.11.1	日本人及び非日本人被験者における薬物動態.....	96
3.11.1.1	成人	96
3.11.1.2	小児	99
3.11.1.3	薬物動態の類似性.....	101
3.11.2	日本人再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者に対する臨床用法・用量	101
3.12	全体的な結論	102
4.	付録	104

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ADA	anti-drug antibody (抗薬物抗体)
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
AUC	area under the curve (血清中濃度-時間曲線下面積)
AMG 103	Blinatumomab (ブリナツモマブ)
BiTE [®]	bispecific T-cell engager (二重特異性 T 細胞誘導)
BSA	body surface area (体表面積)
CBA	cytometric bead array (サイトメトリックビードアレイ)
CI	confidence interval (信頼区間)
cIV	continuous intravenous (持続点滴静脈内)
CL	clearance (クリアランス)
CNS	central nervous system (中枢神経系)
CR	complete remission (完全寛解)
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)
CrCL	creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
CRS	cytokine release syndrome (サイトカイン放出症候群)
CRu	unconfirmed complete remission (不確定完全寛解)
CSR	clinical study report (総括報告書)
C _{ss}	steady state concentration (定常状態における濃度)
CTM	clinical trial material (治験薬)
CV	coefficient of variation (変動係数)
DLT	dose limiting toxicity (用量制限毒性)
EC ₉₀	concentration required to reach 90% of maximal effect
EFS	event-free survival (無イベント生存期間)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (酵素免疫測定法)
FA	final analysis (最終解析)
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 (フルダラビン+シタラビン+顆粒球コロニー刺激因子)
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)
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (造血幹細胞移植)
IFN- γ	interferon-gamma (インターフェロン- γ)
IL	interleukin (インターロイキン)
IV	intravenously (静脈内)
LDH	lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
LLOQ	lower limit of quantification (定量下限)
LOD	lower limit of detection (検出下限)
MRD	minimal residual disease (微小残存病変)
MTD	maximum tolerated dose (最大耐用量)
NHL	non-Hodgkin's lymphoma (非ホジキンリンパ腫)
NK	natural killer (ナチュラルキラー)
ORR	objective response rate (客観的奏効率)
OS	overall survival (全生存期間)
PA	primary analysis (主要解析)
PBPK	physiologically based pharmacokinetic (生理学的薬物動態)

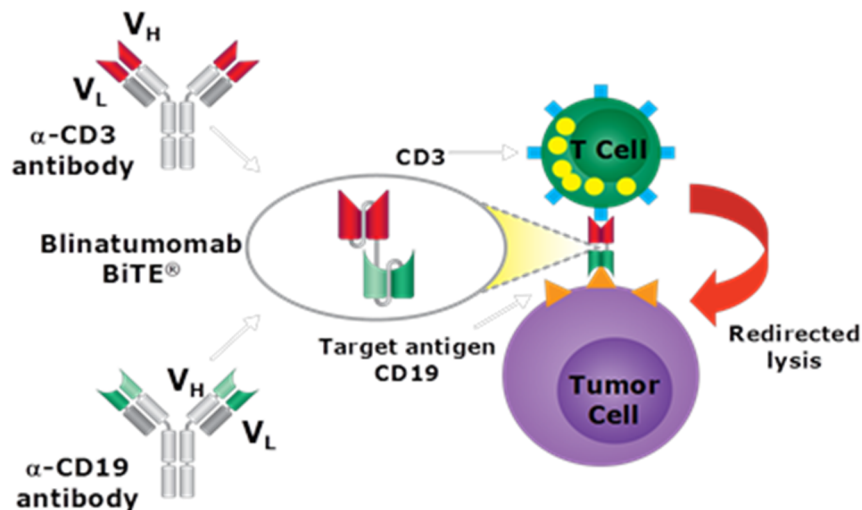
略語又は用語	定義／説明
PD	pharmacodynamics(s) (薬力学)
PK	pharmacokinetic(s) (薬物動態)
PR	partial remission (部分寛解)
RFS	relapse-free survival (無再発生存期間)
R/R	relapsed/refractory (再発／難治性)
SA	secondary analysis (二次解析)
sBLA	supplemental biologics license application (一変申請)
SCP	summary of clinical pharmacology (臨床薬理試験の概要)
SD	standard deviation (標準偏差)
SOC	standard of care (標準治療)
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half life (最終相消失半減期)
TCR	T-cell receptor (T 細胞受容体)
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剤)
TNF- α	tumor necrosis factor alpha (腫瘍壊死因子 α)
USPI	United States prescribing information (米国の添付文書)
V_z	volume of distribution based on terminal phase (最終相分布容積)

1. 背景及び概観

1.1 緒言

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る。ブリナツモマブは、患者自身の T 細胞を用いて、悪性 B 細胞を含む CD19 陽性 (CD19+) 細胞を攻撃する。T 細胞に対しては抗 CD3 抗体で結合し、一方、悪性及び正常 B 細胞に対しては抗 CD19 抗体で結合する。ブリナツモマブは T 細胞と CD19+細胞を一時的に結合するよう設計されている。すなわち、ブリナツモマブの作用の一部として、ブリナツモマブは T 細胞と腫瘍細胞間に細胞溶解性のシナプスを形成し (Offner et al, 2006; 図 1)、アポトーシス誘導性のタンパク分解酵素であるグランザイム B の発現を亢進させる。一つの T 細胞によって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 (Klinger et al, 2012)。

図 1 ブリナツモマブによって誘導される細胞傷害性免疫シナプスの形成を介した T 細胞による腫瘍細胞溶解



BiTE = 二重特異性 T 細胞誘導

ブリナツモマブは、米国食品医薬品局 (FDA) より成人のフィラデルフィア染色体陰性再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病 (Ph-R/R B-ALL) の治療薬として 2014 年 6 月 30 日に画期的治療薬に指定された。その後、ブリナツモマブは、Ph-R/R B-ALL の治療薬として 2014 年 12 月 3 日に米国にて迅速承認された。米国添付文書 (USPI) は 2016 年に改訂され、小児臨床試験 (MT103-205 試験) のデータ及び体重 45 kg 未満の患者における推奨用量が加えられた。ブリナツモマブは、世界各国/地域で承認されている。2017 年 7 月 11 日には、米国 FDA より、成人及び小児の R/R B-ALL の治療薬として完全承認を取得した。ブリナツモマブは、
 、
 及び
 を対象として開発を継続中である。

本承認申請をサポートする本モジュールの目的は以下の通りである。

- 成人及び小児におけるブリナツモマブの薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) の検討

- ブリナツモマブの推奨臨床用法・用量の裏付け
- ノンコンパートメントモデル解析、統計学的評価及び母集団 PK 解析によるブリナツモマブの PK 及び PD に対する内因性因子及びその他の共変量（例えば、患者背景、ベースライン特性及び疾患に関連した因子）の影響の評価
- ブリナツモマブの PK に対する免疫原性及び抗薬物抗体（ADA）産生の評価
- QT 延長に対するブリナツモマブの曝露の影響の評価
- 推定される CYP450 基質との潜在的な薬物間相互作用に対する外因性因子の影響、及び CYP450 に対する一過性のサイトカイン上昇の影響に関する生理学的薬物動態（PBPK）モデリング及びシミュレーションを用いた評価
- 成人及び小児の R/R B-ALL 患者における曝露と臨床上的有効性及び安全性との関係の検討
- 日本人と非日本人におけるブリナツモマブの PK の類似性、及び R/R B-ALL の治療における日本人での用法・用量の検討

1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 透過性及び *in vitro* 代謝試験は実施しなかった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* スクリーニング試験で CYP450 酵素活性に対するブリナツモマブ及びサイトカインの影響を評価した（第 3.8 項）。

1.3 ブリナツモマブの薬物動態及び薬力学を特性付ける臨床試験の概要

ブリナツモマブの臨床開発計画では、PK 及び PD 評価を目的として独立した臨床試験を実施しなかった。PK 及び PD は、安全性及び有効性と共に複数の臨床試験で評価された。ブリナツモマブの PK に対する内因性因子の影響を、複数試験の併合データからノンコンパートメントモデル解析（第 3.5 項）及び母集団 PK 解析（第 3.6 項）により求めたクリアランス（CL）との相関図を作成し評価した。母集団 PK 解析は成人及び小児の合計 8 試験の併合データに基づいて行われた。

R/R B-ALL 患者に対するブリナツモマブの現在の投与経路は持続点滴静脈内（cIV）投与であるため、吸収試験は実施しなかった。

タンパク製剤であるブリナツモマブは、肝代謝（例えば CYP450 により）によって消失するとは考えられていないため、薬物間相互作用試験（例えば CYP450 阻害剤との）は実施していない。CYP450 活性に対するブリナツモマブ投与後のサイトカイン増加による間接的な影響について PBPK モデルを用いて評価した（117730 試験、第 3.8 項）。

腎機能障害、又は肝機能障害患者を対象とした正式な PK 試験は実施していない。ブリナツモマブの PK に対する腎及び肝機能障害の影響を、複数の臨床試験から得られたデータを用いてレトロスペクティブ解析より評価した（第 3.5.3 項、第 3.5.4 項）。

本剤の Thorough QT/QTc 評価試験は実施しなかった。ブリナツモマブ濃度と QT 延長との関係は、MT103-203 及び MT103-206 試験の統合データを用いて評価した（第 3.7 項）。

1.4 主な臨床薬理評価

1.4.1 薬物動態評価

各試験での PK 試料の採取法（集中又は限定された時点での採取のいずれか）を表 1 及び表 2 に示す。血清中ブリナツモマブ濃度の定量にはバリデーションされた方法を用いた。測定法の詳細を補遺 2 に示す。本測定法は、ブリナツモマブ濃度に依存して発現する T 細胞上の活性化マーカーである CD69 を測定することで、ブリナツモマブの「活性型」を測定するものである。ブリナツモマブの PK パラメータをノンコンパートメントモデル解析（第 3.1 項）及び母集団 PK 解析（第 3.6 項）により求めた。

1.4.2 薬力学評価

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の動的变化の評価に注目して PD を評価した。

サイトカイン（主にインターロイキン [IL] -2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、腫瘍壊死因子 α [TNF- α] 及びインターフェロン γ [IFN- γ]）については、酵素免疫測定法（ELISA）及びサイトメトリックビードアレイ（CBA）法により測定した。PD 試料の測定方法の概要を補遺 3 に示す。

1.4.3 免疫原性評価

ADA 産生について検討し、またブリナツモマブの PK に対する ADA 陽性の影響を検討する目的で各試験を通して被験者をモニターした。抗イディオタイプ抗体がブリナツモマブを標的とするか、またヒト抗マウス抗体が検出可能かを検討するため、免疫原性をバリデーションされた ELISA 法により評価した。抗体検査法を補遺 4 に示す。

2. 個々の試験結果の要約概要

2.1 再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたブリナツモマブの有効性及び安全性評価のための主な試験

R/R B-ALL 患者を対象とした主な臨床試験の概要を表 1 に示す。また、PK 及び PD 評価を支持する臨床試験の概要を表 2 に示す。表では、主な試験デザイン、主な試験結果及び PK/PD 評価を示す。さらなる詳細をその後の項に示す。

本承認申請内での重複を避けるため、試験の叙述は一度のみ相互参照で示す。本概要（試験デザイン及び関連する臨床薬理の詳細）に含めた臨床試験を下記に示す。個々の試験の要約（有効性）をモジュール 2.7.3 第 2 項に、すべてのブリナツモマブの他の試験の叙述の記載場所をモジュール 2.7.4 第 7.2 項に示す。モジュール 5 の治験総括報告書（CSR）への相互参照も示す。

表 1 R/R B-ALL を対象とした有効性及び安全性評価のための主な臨床試験

試験番号	試験デザインと目的	治験薬、 用法・用量及び投与経路	主な選択基準	被験者数	PK/PD 試料サンプリング 計画 (患者数)	主要な試験及び臨床薬理の結果
MT103-211	有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する単群非盲検多施設共同第 II 相試験	ブリナツモマブ CTM4 及び CTM5 サイクルごとに 9- 28 µg/day ^a cIV4 週間投与 と 2 週間の休薬	成人の Ph-R/R ALL 患者	二次解析 225 例 (主要解析 189 例)	少数経時サンプリング (224)	主要解析の結果、投与開始後、最初の 2 サイクルの CR/CRh*達成率は 43.9% (189 例中 83 例、95%CI 36.7%~51.3%) であり、主要評価項目 (最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率が 30%超) を達成した。有効性及び忍容性プロファイルは 9-28 µg/day cIV の用法・用量を支持した。PK は投与期間中、線形かつ同程度であった。PD はそれまでの試験の知見と同様であった。
00103311	ブリナツモマブと SOC (事前に特定した 4 種類のうち治験担当医師が選択した 1 種類) の有効性及び安全性を比較した非盲検ランダム化多施設共同第 III 相試験	ブリナツモマブ サイクルごとに 9- 28 µg/day ^a cIV を 4 週間 投与と 2 週間の休薬 治験担当医師の選択した SOC ^b	成人の Ph-R/R B- ALL 患者	405 うち、ブリ ナツモマ ブ : 271 SOC : 134	スパース PK サンプリング (247)	ブリナツモマブ群及び SOC 群の全生存期間 (95%CI) の中央値は 7.7 カ月 (5.6~9.6) 及び 4.0 カ月 (2.9~5.3) (P=0.012) であった。投与開始後 12 週以内の CR 率はそれぞれ 33.6%及び 15.7% (P<0.001) であり、CR/CRh*/CRi 率は 43.9%及び 24.6% (P<0.001) であった。PK は線形性を示し、それまでの試験の知見と同様であった。
20120216	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	ブリナツモマブ サイクルごとに 9- 28 µg/day ^a cIV4 週間投与 と 2 週間の休薬	第二世代以降の TKI ^c 後に再発又は 難治性、あるいは 第二世代の TKI に 不耐性かつイマチ ニブメシル酸塩に 不耐性又は難治性 の成人の Ph+ R/R B-ALL 患者	45	スパース PK サンプリング (40)	主要解析の結果、最初の 2 サイクル以内で CR/CRh*を達成した割合は 35.6% (95%CI : 21.9%~21.2%) であった。 PK は線形性を示し、Ph-R/R B-ALL 患者を対象とした先の試験と同様であった。
MT103-205	小児の R/R B-ALL 患者を対象とした用量評価を先行して実施し、その後、有効性、安全性及び忍容性を評価する単群多施設共同第 I /II 相試験	ブリナツモマブ 第 I 相 : 3.75~ 60 µg/m ² /day cIV4 週間投 与後 2 週間の休薬 第 II 相 : 第 I 相で確立し たブリナツモマブ用量を 5 サイクルまで	年齢 18 歳未満の小 児 R/R B-ALL 患者	第 I 相 : 49 例 第 II 相 : 評 価可能な患 者 44 例	経時的サンプリング (第 I 相のみ、48 例)	最初の 2 サイクル以内の CR 率は 38.6% (70 例中 27 例、95%CI 27.2%~51.0%) であった。C _{ss} の平均値は 5 µg/m ² /day から 30 µg/m ² /day の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。サイトカインの上昇の程度は初回用量に依存した。第 II 相のために選択した用法・用量は、1 サイクル目の 1 週目で 5-15 µg/m ² /day であった。

表 1 R/R B-ALL を対象とした有効性及び安全性評価のための主な臨床試験（続き）

試験番号	試験デザイン、目的	治験薬、 用法・用量及び投与経路	主な選択基準	被験者数	PK/PD 試料サンプリング 計画 (患者数)	重要な試験及び臨床薬理の結果
20130265	日本人の成人及び小児 R/R B-ALL 患者を対象 にブリナツモマブの PK、有効性及び安全 性を検討する単群非盲 検多施設共同第 Ib/II 相試験	ブリナツモマブ 成人：サイクルごとに 9-28 µg/day ^a cIV4 週間投 与と 2 週間の休薬 小児：サイクルごとに 5-15 µg/m ² /day ^a cIV4 週間 投与と 2 週間の休薬	日本人の成人及び 小児 R/R B-ALL 患 者	第 Ib 相： 14 例 第 II 相： 21 例	1 サイクル目では経時的に サンプリング、これ以降 はスパースサンプリング (第 Ib 相パートのみ、 14 例、成人及び小児)	第 Ib 相：成人で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を 達成した被験者の割合は 80% (5 例中 4 例、95%CI： 28.4%~99.5%) であった。小児被験者で最初の 2 サ イクル以内に CR に到した被験者の割合は 55.6% (9 例中 5 例、95%CI：21.2%~86.3%) であった。 PK は、先に行われた海外試験における結果と同様で あった。

R/R B-ALL = 再発又は難治性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病、CI = 信頼区間、cIV = 持続点滴静脈内、CR = 完全寛解、CRh* = 造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解、CRi = 造血機能の回復が不十分な完全寛解、PD = 薬力学、Ph+/- = フィラデルフィア染色体陽性/陰性、PK = 薬物動態、SOC = 標準治療、TKI = チロシンキナーゼ阻害剤

- ^a 患者内漸増を用いた。本用法・用量では、1 サイクル目、1 週目では開始用量 9 µg/day 又は 5 µg/m²/day で投与、その後、2~4 週目及びその後のサイクルでは 28 µg/day 又は 15 µg/m²/day で投与した。
- ^b 治験担当医師が選択した SOC とは、FLAG (フルダラビン、シタラビン及び顆粒球コロニー刺激因子) ±アントラサイクリンを含むレジメン (1 及び 3 日目にイダルビシン 10 mg/m²、1~5 日目にフルダラビン 30 mg/m²、1~5 日目にシタラビン 2 g/m²)、HiDAC (高用量シタラビン) 1 g/m²/day 以上 ±アントラサイクリン及び/又は天然 *E. coli* 由来のアスパラギナーゼ、ポリエチレングリコール結合アスパラギナーゼ (PEG-アスパラギナーゼ)、ビンカアルカロイド、ステロイド、エトポシド、又はアルキル化剤等との併用を含むレジメン、高用量メトトレキサート (HDMTX、500 mg/m²~3 g/m²を最長 24 時間投与) 及び天然 *E. coli* 由来のアスパラギナーゼ (PEG-アスパラギナーゼ)、ビンカアルカロイド、ステロイド、エトポシド、又はアルキル化剤を含むレジメン、あるいは添付文書で推奨されている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 (20 mg/m²/day を最長 5 日間) のいずれか 1 レジメン
- ^c TKI：ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ
- ^d 本承認申請では、国内 20130265 試験は第 Ib パートの結果のみを用いた。

Sources: Study 00103311 Primary (PA) CSR (Module 5.3.5.1), Study MT103-211 PA and secondary (SA) CSRs (Module 5.3.5.2), Study 20120216 PA CSR (Module 5.3.5.2); Study MT103-205 PA CSR (Module 5.3.5.2); Study 20130265 Interim CSR (Module 5.3.5.2)

表 2 ブリナツモマブの PK 及び PD 評価のための支持的な臨床試験

試験番号	試験デザインと目的	治験薬、 用量・用法及び 投与経路	主な選択 基準	被験者数	PK/PD 用試 料サンプリ ング計画 (患者数)	主な試験及び臨床薬理結果
MT103-104	最大耐用量、PK、PD 及び抗腫瘍効果を検討する患者内用量漸増非無作為化非対照非盲検第 I 相試験	ブリナツモマブ 0.5、1.5、5、15、30、60 及び 90 µg/m ² /day cIV 4～ 8 週間投与	成人の再発 NHL 患者	76	集中サンプ リング (76)	有効性 (CR/CRu/PR [ORR] 69%) 及び安全性／忍容性プロファイルを基に 60 µg/m ² /day をブリナツモマブの最大耐用量として特定した。PK は 90 µg/m ² /day までの cIV 投与で線形性を示した。薬剤曝露量は投与期間中にわたって同程度であり、CL は、臨床用量において、速やかであり腎排出は限られていた。T 細胞、B 細胞及びサイトカインプロファイルの特徴付けた。
MT103-202	有効性 (MRD 奏効率)、安全性、忍容性、PK 及び PD を検討する非無作為化非対照非盲検第 II 相試験	ブリナツモマブ 15/30 µg/m ² /day cIV 4 週 間投与とサイクルごとに 2 週間の休薬	MRD+の血液学的完全寛解中の成人の B-ALL 患者	21	集中サンプ リング (21)	ブリナツモマブの投与により、評価対象の MRD+B-ALL 被験者において、1 サイクル目の間に、80.0%の MRD 奏効が得られた。 PK はブリナツモマブの他の試験の結果と類似していた。
MT103-203	ブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する単群非盲検多施設共同検証第 II 相試験	ブリナツモマブ 15 µg/m ² /day cIV 4 週間投 与とサイクルごとに 2 週 間の休薬	血液学的完全寛解が得られている成人の MRD+B-ALL 患者	116	スパース PK サンプリン グ (32)	ブリナツモマブの投与により、評価対象の MRD+B-ALL 被験者において、1 サイクル目の間に、77.9%の MRD 完全奏効が得られ、2 サイクル目にはさらに 2 例が MRD 完全奏効を達成した。この MRD 完全奏効率は、本試験で帰無仮説とした閾値奏効率 44%よりも統計学的に有意に高値であることが示された。 PK は、ブリナツモマブの他の試験における結果と同様であった。
MT103-206	有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する非盲検、多施設共同、探索的第 II 相試験	ブリナツモマブ (CTM4) 5/15/30 µg/m ² /day cIV を 4 週間その後 2 週 間の休薬	成人の R/R B-ALL 患者	36	集中サンプ リングに比 較して低頻 度サンプリ ング (36)	ブリナツモマブは、CR/CRh*率 69.4%及び臨床的に管理可能な毒性プロファイルを示し、単剤で活性を示した。4 週間の cIV 投与時の C _{ss} の平均値はおおよそ用量に比例して増加した。有効性及び忍容性プロファイルは、5-15 µg/m ² /day の用法・用量を裏付けた。

ALL = 再発又は難治性の急性リンパ性白血病、cIV = 持続点滴静脈内、CL = クリアランス、CR = 完全寛解、CRh* = 造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解、CRu = 不確定完全寛解、C_{ss} = 定常状態における濃度、CTM = 治験薬、MRD = 微小残存病変、NHL = 非ホジキンリンパ腫、PR = 部分寛解、ORR = 客観的奏効率、PD = 薬力学、PK = 薬物動態

Sources: Study MT103-104 CSR, Study MT103-104 Supplemental CSR (Module 5.3.5.4), Study MT103-202 PA CSR (Module 5.3.5.4), Study MT103-203 PA and SA CSR (Module 5.3.5.4), Study MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2)

2.1.1 第Ⅱ相 MT103-211 試験：成人の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性白血病患者を対象に BiTE®抗体ブリナツモマブの有効性及び安全性を検討した非盲検多施設共同第Ⅱ相試験

試験デザイン及び目的

MT103-211 試験は、初回救援療法で難治性又は初回寛解期間が 12 カ月以内の再発（すなわち早期再発）、同種造血幹細胞移植（HSCT）実施後 12 カ月以内の再発、又は 2 回目以降の救援療法を受ける成人の Ph-B-ALL 患者を対象とした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、海外第Ⅱ相試験である。本試験の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の完全寛解（CR）又は造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（CRh*）の割合であった。有効性の他の項目及び有害事象の発現率及び重症度も評価した。

1 サイクル目の最初の 7 日間にブリナツモマブの開始用量である 9 µg/day を cIV 投与し、続いて 2 週目以降は 28 µg/day の投与を開始し、残りの 3 週間は同用量を継続した。各サイクルに 2 週間の休薬期間を設けた。2 サイクル目以降は、28 µg/day を 4 週間後、2 週間休薬を 1 サイクルとした。2 サイクル以内に CR 又は CRh*を達成した被験者に対して、最大 3 サイクルの追加投与を認めた。なお、本試験における 9 µg/day 及び 28 µg/day は、開発初期に用いた体表面積（BSA）換算の投与量で考えると、それぞれ 5 µg/m²/day 及び 15 µg/m²/day に相当する。

ブリナツモマブの PK は、全被験者の最初の 2 サイクルで評価した。定常状態におけるブリナツモマブ濃度（C_{ss}）を検討するため、投与開始前（ベースライン）及び投与開始後 3、8、10、15、22 及び 29 日目に採血した。

末梢血中のサイトカイン濃度、すなわち IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 及び IFN-γ を評価するため、各サイクルの 1 日目（ベースライン、2 及び 6 時間）、2 日目（24 時間）及び 3 日目（48 時間）に採血した。さらに 1 サイクル目の 8 日目において用量を増量後 48 時間にもサイトカイン濃度を測定した。

リンパ球サブセットの経時的推移を被験者のサブグループ（約 50 例）の最初の 2 サイクルで評価した。本解析にはリンパ球及び白血球（顆粒球、単球、リンパ球、B 細胞、T 細胞及び T 細胞のサブセット等）が含まれた。スクリーニング期間、投与開始前（ベースライン）、投与期間中（1、8、15、22 及び 29 日目）、コア試験期間の終了時及び有効性追跡調査の来院時に採血した。他の患者では、リンパ球サブセットをスクリーニング時及び投与開始 6 カ月後にのみ採血した。

結果

二次解析の結果（データカットオフ日：2014 年 6 月 20 日、225 例）を本解析結果に含めた。初回の解析結果（データカットオフ日：2013 年 10 月 10 日）に基づく本試験結果の詳細についてはモジュール 2.7.3 第 2 項に示す。二次解析の結果を MT103-211 試験の SA CSR（モジュール 5.3.5.2）に示す。

人口統計学的及びベースライン特性

合計 225 例の被験者を組み入れ、ブリナツモマブを 1 回以上投与した。被験者の多くは男性（61.8%、225 例中 139 例）、白人（85.5%、225 例中 171 例）であり、2 回目以降の救援療法として

の組入れ（57.3%、225 例中 129 例）であった。年齢の中央値は 39.0 歳（範囲：18～79 歳）であった。

有効性

主要解析の結果、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 43.9%（189 例中 83 例、95%CI：36.7%～51.3%）であり、この期間に閾値寛解率として設定した CR/CRh*30%を上回り、主要評価項目を達成した。

PK

血清中ブリナツモマブ濃度を 4 週間にわたる cIV 投与時に評価した。ブリナツモマブの曝露量は用量に対しておおむね線形に増加した。9 µg/day 及び 28 µg/day 投与時の C_{ss}の平均値（標準偏差 [SD]）を表 3 に示す。

表 3 MT103-211 試験の 1 及び 2 サイクル目におけるブリナツモマブ cIV 投与後のブリナツモマブ C_{ss} の記述統計量

用量	1 サイクル目 C _{ss} (pg/mL)		2 サイクル目 C _{ss} (pg/mL)
	9 µg/day	28 µg/day	28 µg/day
N	178	188	101
平均値（標準偏差）	246 (305)	632 (510)	755 (433)
中央値	137	500	638
範囲、最小値～最大値	51.0 – 2700	57.0 – 2850	135 – 2760
幾何平均（CV%）	169 (91.4)	472 (95.7)	642 (65.3)

cIV = 持続点滴静脈内、C_{ss} = 定常状態での濃度、CV% = 変動係数

Source: Modified from Study MT103-211 SA CSR, Table 11-2 (Module 5.3.5.2)

薬力学

末梢血中の B 細胞数：投与開始前、末梢血中の B 細胞数の個体間変動は大きかった。最初のサイクルの間に多くの患者における末梢血中の B 細胞数は 10 cells/µL 以下となった。末梢血中の B 細胞の枯渇がブリナツモマブにより効果を示した全例に認められ、B 細胞数は投与期間を通して低レベル～検出下限未満で推移した。効果を示さなかった被験者（すなわち CR、CRh*いずれも達成しなかった被験者 [非完全寛解例]）においても B 細胞の枯渇は認められた。一方、非完全寛解例のうち特にベースライン値が非常に高値（例えば 2000 cells/µL 超）であった数例では、B 細胞の枯渇がブリナツモマブ投与期間中に認められなかった。

末梢血中の T 細胞数：末梢血中の T 細胞数の経時的推移は T 細胞を経時的に採取したブリナツモマブの他の試験の結果と類似しており、また、T 細胞サブタイプの動態は、完全寛解例（CR 又は CRh*を達成した被験者）及び非完全寛解例で同様と考えられた。

リンパ球サブタイプ及び臨床的抗腫瘍効果（CR/CRh*）の単変量相関解析の結果、リンパ球サブタイプにおける末梢エフェクター細胞の相対数が寛解の可能性に重要な役割を果たすことが示唆された。リンパ球全体に占める T 細胞の割合が高く CD19+B 細胞の割合が低いことは、高い寛解率と有意に関連していた（P<0.0001）。末梢血中の T 細胞の絶対数と寛解率との間に関連性は認められなかった。末梢血中の T 細胞数が少ない患者であってもブリナツモマブの投与により CR/CRh*を

達成した。さらに、投与前の白血球（例えば全白血球、単球、顆粒球）に占めるリンパ球及び顆粒球の割合が高いことは、CR/CRh*の達成と有意に関連していた（ $P<0.0001$ ）。

サイトカイン：ほとんどの被験者において、初回投与前の血清中サイトカインは検出下限未満であった。投与期間中、IL-10、IL-6 及び IFN- γ は、50%を超える患者で検出下限（ <20 pg/mL）を上回る増加を示し、一方 IL-4 は、全例のすべての時点において検出下限未満であった。

血清中サイトカインは、ブリナツモマブ 9 $\mu\text{g/day}$ 投与開始後に速やかな上昇が認められ、24 時間以内にピーク濃度に達した後、48 時間以内に検出下限未満まで急速に低下した。また、サイクル 1 で用量 9 $\mu\text{g/day}$ を 28 $\mu\text{g/day}$ に増量時及び以降のサイクルの開始時に低いレベルのサイトカインの上昇が認められた。

1 サイクル目のブリナツモマブ初回投与後、血清中サイトカインのピーク濃度が 125 pg/mL 以上であった患者の割合は、IL-10、IL-6 及び IFN- γ で、それぞれ 78.2%、65.9%及び 12.2%であった。初回投与後の血清中サイトカインのピーク濃度（ C_{max} ）の中で報告された最高値は、IL-6、IL-10 及び IFN- γ で、それぞれ 37305 pg/mL、6512 pg/mL 及び 5362 pg/mL であった（表 4）。

表 4 MT103-211 試験でブリナツモマブを cIV 投与した被験者における
血清中サイトカインのピーク濃度（pg/mL）

サイト カイン	時点：サイクル、 週 用量（ $\mu\text{g/day}$ ） 被験者数（N）	C_{max} が 20 pg/mL 以上又は 125 pg/mL 以上の被験者の割合 （%）			
		C_{max}	C_{max}	≥ 20 pg/mL ^a	≥ 125 pg/mL ^a
		平均値 $\pm$ 標準偏差	中央値 （最小値～最大値）		
IFN- γ	C1, wk1: 9 (220)	86.5 $\pm$ 376	24 (10-5362)	53.6	12.2
	C1, wk2: 28 (208) ^b	25.1 $\pm$ 76.4	10 (10-965)	21.6	2.9
	C2, wk1: 28 (113)	20.9 $\pm$ 42.3	10 (10-315)	18.6	2.7
	C3, wk1: 28 (50)	19.5 $\pm$ 25	10 (10-167)	24.0	2.0
IL-10	C1, wk1: 9 (220)	598 $\pm$ 801	324 (10-6512)	98.2	78.2
	C1, wk2: 28 (208) ^b	97.9 $\pm$ 149	53 (10-1205)	75.5	23.6
	C2, wk1: 28 (113)	371 $\pm$ 607	133 (10-3051)	85.8	53.1
	C3, wk1: 28 (50)	419 $\pm$ 863	174 (10-5912)	96.0	60.0
IL-2	C1, wk1: 9 (220)	25.3 $\pm$ 44.3	10 (10-387)	28.6	2.7
	C1, wk2: 28 (208) ^b	10.8 $\pm$ 5.01	10 (10-54)	2.9	0.0
	C2, wk1: 28 (113)	10.9 $\pm$ 4.76	10 (10-53)	4.4	0.0
	C3, wk1: 28 (50)	10.3 $\pm$ 1.84	10 (10-23)	2.0	0.0
IL-6	C1, wk1: 9 (220)	1005 $\pm$ 3358	232 (10-37305)	91.3	65.9
	C1, wk2: 28 (208) ^b	264 $\pm$ 746	63 (10-7905)	76.9	34.1
	C2, wk1: 28 (113)	284 $\pm$ 883	24 (10-6163)	54.9	26.5
	C3, wk1: 28 (50)	64.8 $\pm$ 104	33 (10-677)	70.0	14.0
TNF- α	C1, wk1: 9 (220)	32.5 $\pm$ 120	10 (10-1666)	25.0	3.6
	C1, wk2: 28 (208) ^b	10.3 $\pm$ 3.16	10 (10-54)	1.0	0.0
	C2, wk1: 28 (113)	12.0 $\pm$ 14.0	10 (10-151)	3.5	0.9
	C3, wk1: 28 (50)	11.6 $\pm$ 7.08	10 (10-53)	6.0	0.0

C = サイクル、 C_{max} = 最高サイトカイン濃度、IFN- γ = インターフェロン γ 、IL = インターロイキン、cIV = 持続点滴静脈内、TNF- α = 腫瘍壊死因子 α 、wk = 週

^a 20 pg/mL は用いた測定法の検出下限（LOD）、125 pg/mL は定量限界（LLOQ）。記述統計量の算出において、LOD 未満のデータを 10 pg/mL とし、LLOQ 未満及び LOD を超える値を測定値として報告した。

^b 増量時

Source: Study MT103-211 SA CSR, Table 11-1 (Module 5.3.5.2)

安全性

安全性プロファイルは、他のブリナツモマブの試験と同様であった（Study MT103-211 SA CSR）。ADA の発現率は 1.7%であった。

結論

本試験では、多くの治療歴又は進展度の高い病変を有する被験者を組み入れた。本試験においてブリナツモマブは、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率 43.9%（CR 33.3%、CRh* 10.6%）及び無再発生存期間（RFS）6.8 カ月（中央値）により示されたように、R/R B-ALL 患者に対して臨床上意義のある治療上のベネフィットをもたらした。ブリナツモマブの PK は線形性を示し、サイクル間で類似しており、ブリナツモマブの他の試験の結果と同程度であった。安全性プロファイルについては、ブリナツモマブの他の試験と同様であった。

2.1.2 第 III 相検証的 00103311 試験：成人の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象として BiTE®抗体であるブリナツモマブと標準化学療法の有効性を比較検討するランダム化非盲検第 III 相試験

試験デザイン及び目的

00103311 試験は、ブリナツモマブと標準化学療法の有効性及び安全性を比較検討した非盲検多施設共同ランダム化第 III 相試験である。初回寛解期間 12 カ月以内に再発し未治療、2 回以上再発し未治療、又は同種 HSCT 後の再発で、初回導入療法又は救援療法に対して難治性の成人 Ph-ALL 患者を、ブリナツモマブ（投与群 1）、又は事前に規定した 4 つの化学療法レジメンから治験担当医師が選択した 1 レジメン（投与群 2）のいずれかに 2 : 1 で割り付けた。ランダム化は、同意取得時の年齢（35 歳未満又は 35 歳以上）、救援療法歴（有又は無）及び同種 HSCT 歴（有又は無）により層別した。

試験の主要評価項目は、ブリナツモマブ群と標準化学療法群の全生存期間（OS）であった。有効性の他の評価項目、有害事象の発現率及び重症度も評価した。ブリナツモマブ 9 及び 28 µg/day 投与時の定常状態におけるブリナツモマブ濃度を、ブリナツモマブを投与したすべての被験者において評価した。

1 サイクル目の最初の 7 日間にブリナツモマブの開始用量である 9 µg/day を cIV 投与した。2 週目に投与量を目標用量である 28 µg/day に増量し、1 サイクル目の残りの投与期間及びその後のサイクルで同用量を継続した。サイクル間に 2 週間の休薬期間を設けた。

標準化学療法群にランダム化された被験者は、事前に規定された下記の 4 種類のレジメンのうち治験担当医師が選択した 1 種類に割り当てられた。

- FLAG（フルダラビン、シタラビン及び顆粒球コロニー刺激因子 [G-CSF]）±アントラサイクリンを含むレジメン：1 及び 3 日目にイダルビシンを 10 mg/m²、1～5 日目にフルダラビンを 30 mg/m²、1～5 日目にシタラビンを 2 g/m²
- 60 歳超に対しては、1 及び 3 日目にイダルビシンを 5 mg/m²、1～5 日目にフルダラビンを 20 mg/m²、1～5 日目にシタラビンを 1 g/m²

- HiDAC（高用量シタラビン）を含むレジメン：シタラビンを $1 \text{ g/m}^2/\text{day}$ 以上±アントラサイクリン、及び／又は天然型 *E. coli* 由来のアスパラギナーゼ、ポリエチレングリコール結合アスパラギナーゼ（PEG-アスパラギナーゼ）、ビンカアルカロイド、ステロイド、エトポシド、又はアルキル化剤等との併用
- HDMTX（高用量メトトレキサート）を含むレジメン：MTX $500 \text{ mg/m}^2 \sim 3 \text{ g/m}^2$ を最長 24 時間投与、及び天然型 *E. coli* 由来のアスパラギナーゼ（PEG-アスパラギナーゼ）、ビンカアルカロイド、ステロイド、エトポシド、又はアルキル化剤等との併用
- 添付文書で推奨されている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（ $20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を最長 5 日間）

CR、CRh*、又は造血機能の回復が不十分な完全寛解（CRi）又は骨髄寛解（骨髄芽球率 5%以下）を伴う CR を達成した被験者に投与の継続を認めた。CR/CRh*/CRi、又は骨髄寛解を達成しなかった場合、導入期後に投与を中止した。

1 サイクル目で $9 \mu\text{g/day}$ 及び $28 \mu\text{g/day}$ 投与時の定常状態におけるブリナツモマブ濃度を測定するため、ブリナツモマブの投与を受けた全例で 2 日目及び 15 日目に、それぞれ PK 試料をスパスサンプリングした。本試験では PD（T 細胞、B 細胞及びサイトカイン）試料を採取しなかった。

結果

主要解析のデータカットオフ日は 2016 年 1 月 4 日であり、長期追跡調査期間は 2016 年 12 月 31 日に終了した。データカットオフ時点で、279 例が試験を中止し、126 例が試験を継続しており、そのうち 22 例はブリナツモマブの投与を継続していた。投与中の被験者は投与中止又は投与完遂まで試験を継続した。合計 405 例が投与群にランダム割付された（ブリナツモマブ群 271 例及び標準化学療法群 134 例）（最大の解析対象集団 [FAS]）。本試験の詳細をモジュール 2.7.3 第 2 項に、結果を 00103311 試験 PA CSR（モジュール 5.3.5.1）に示す。

人口統計学的及びベースライン特性

ランダム化された被験者のうち 376 例に対して投与が行われ、そのうちブリナツモマブ群が 267 例、標準化学療法群は 109 例であった。被験者の多くは男性（59%、405 例中 239 例）、白人（84%、405 例中 340 例）であった。年齢の中央値は 37.0 歳（範囲：26～56 歳）であった。多くは一次治療（81.7%）又は救援療法（69.4%）に対し抵抗性ではなく、初回再発後の寛解持続期間が 12 カ月間超の被験者は 60.7%（405 例中 246 例）であった。主な適格性基準及びその他ベースライン特性は両群間で類似していた。

有効性

主要評価項目である OS はブリナツモマブ群で優れていた（層別ログランク検定、 $P=0.012$ ）。OS の中央値は、ブリナツモマブ群で 7.7 カ月、標準化学療法群では 4.0 カ月であった。層別 Cox 回帰モデルのハザード比（95%CI）は 0.71（0.55, 0.93）であり、ブリナツモマブ群で 29%の減少を示した。この良好な結果は 2 回目の中間解析において報告され、試験の長期追跡調査期間の早期中止に至った。ブリナツモマブ群に割り付けられた割付された被験者は、標準化学療法群に割り付けられ

た被験者と比較して、CR 率が 33.6% (271 例中 91 例) 及び 15.7% (134 例中 21 例、 $P<0.001$)、CR/CRh*/CRi 率では 43.9% (271 例中 119 例) 及び 24.6% (134 例中 33 例、 $P<0.001$) であり、高い完全寛解率を示した。主な副次評価項目の結果 (無イベント生存期間 [EFS]、MRD 奏効) もブリナツモマブ群で良好であった。

PK

PK 解析はブリナツモマブが投与された全例を対象とした。PK 解析対象集団は、247 例から得られた 461 試料で構成された。

定常状態における PK 試料を投与 9 $\mu\text{g/day}$ では 1 サイクル目の 2 日目に、28 $\mu\text{g/day}$ では 15 日目に採取した。ブリナツモマブ濃度及び CL の記述統計量を表 5 に示す。

血清中ブリナツモマブの C_{ss} の平均値 (SD) は、9 及び 28 $\mu\text{g/day}$ を cIV 投与中で、それぞれ 211 (413) pg/mL 及び 592 (553) pg/mL であった。用量の 3.1 倍の増加に伴い C_{ss} は 2.81 倍となり、 C_{ss} は用量比例的に増加した。用量 9 $\mu\text{g/day}$ 及び 28 $\mu\text{g/day}$ で C_{ss} のばらつきは大きく、変動係数 (CV%) は、それぞれ 195.6% 及び 93.4% であった。CL の平均値 (SD) は 3.63 (3.12) L/hr であった。

表 5 00103311 試験における 1 サイクル目のブリナツモマブ cIV 投与時の C_{ss} 及び CL (PK 解析対象集団)

Summary Statistic	9 $\mu\text{g/day}$ C_{ss} (pg/mL)	28 $\mu\text{g/day}$ C_{ss} (pg/mL)	CL (L/hr)
N	156	191	222
Mean (SD)	211 (413)	592 (553)	3.63 (3.12)
Median	122	447	2.82
Range, min – max	50.0 – 4400	51.0 – 4450	0.157 – 22.9
CV%	195.6	93.4	86.0
Geometric Mean (CV%)	139 (84.9)	431 (96.6)	2.73 (89.7)

cIV = continuous intravenous; CL = clearance; C_{ss} = steady state concentration; CV = coefficient of variation; min – max = minimum – maximum; SD = standard deviation; PK = pharmacokinetics

Clearance was estimated with dose-normalized C_{ss} .

Source: Study 00103311 PA CSR Table 11-1 (Module 5.3.5.1)

安全性

ブリナツモマブが投与された被験者における安全性プロファイルは、成人の R/R B-ALL 患者の第 II 相試験で認められた結果と同様であった。主な有害事象の発現率は、標準化学療法群に比較してブリナツモマブ群で低かった。本試験での ADA の発現率は 2.9% であった。

結論

本試験は、同種 HSCT を含む前治療後の成人の R/R B-ALL 患者に対するブリナツモマブの有効性を標準化学療法と比較した最初の試験である。本試験は、残された治療選択肢が限られている患者を対象としており、ブリナツモマブは、R/R B-ALL 患者に対して意味のある治療上のベネフィットをもたらした。本試験の主要評価項目である OS は、標準化学療法群に比較してブリナツモマブ群にランダム化された被験者でより優れていた (層別ログランク検定 $P=0.012$)。この良好な結果は、2 回目の中間解析期間に報告され、本試験の長期追跡調査を早期に中止することとなった。主

な副次評価項目（CR、CR/CRh*/CRi 及び EFS）の結果もブリナツモマブ群が優れていた。報告された主な有害事象の発現率及び用量調整の割合は標準化学療法群に比較してブリナツモマブ群で低かった。ブリナツモマブの PK は線形性を示し、曝露量は成人の R/R B-ALL 被験者で想定される範囲内であった。

2.1.3 第 II 相 20120216 試験：成人の再発又は難治性フィラデルフィア染色体陽性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象として BiTE®抗体であるブリナツモマブの有効性を評価する多施設共同単群試験

試験デザイン及び目的

20120216 試験は、18 歳以上の成人のフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）R/R B-ALL 患者を対象にブリナツモマブの有効性及び安全性を評価するためにデザインされた単群多施設共同第 II 相試験である。第二世代以降のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI：ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ等）後に再発又は難治性、あるいは第二世代の TKI に不耐性かつイマチニブメシル酸塩に対し不耐性又は難治性の Ph+B-ALL 患者を試験に適格とした。試験はスクリーニング期、導入期（2 サイクルのブリナツモマブ投与）、地固め期（導入期の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した被験者に 3 サイクルまでのブリナツモマブの追加投与）及び投与後 30 日の安全性追跡調査で構成される。安全性追跡調査後、寛解持続期間及び生存を 3 カ月ごと 18 カ月間、又は死亡のいずれか早い時点まで追跡調査した。

本試験の有効性の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者の割合であった。他の有効性の評価項目、有害事象の発現率及び重症度を評価した。

1 サイクル目の最初の 7 日間にブリナツモマブの開始用量である 9 µg/day を cIV 投与した。2 週目に投与量を目標用量である 28 µg/day に増量し、1 サイクル目の残りの期間及びその後のサイクルで同用量を継続した。サイクル間に 2 週間の休薬期間を設けた。

ブリナツモマブの C_{ss}を測定するため、すべての被験者で 1 サイクル目の 8 日目及び 2 サイクル目の 1 日目にスパースサンプリングした。PD 試料は、本試験では採取しなかった。

結果

2015 年 5 月 20 日のデータカットオフ時点で、合計 45 例を組み入れた。そのうち 2 例はブリナツモマブの投与を継続しており、21 例は投与を中止し追跡調査を継続中である。また 22 例は死亡した。主要評価項目を組み入れた全例で評価した。本試験の結果の詳細をモジュール 2.7.3 第 2 項に示す。また、詳細な試験成績を 20120216 試験 PA CSR（モジュール 5.3.5.2）に示す。

人口統計学的及びベースライン特性

被験者の多くは男性（53.3%、45 例中 24 例）、白人（86.7%、45 例中 39 例）であった。年齢の中央値は、55.0 歳（範囲：23～78 歳）であった。本試験への組入れ前に全例が 1～4 剤の TKI による治療を受けていた。3 例を除いた全例（93.3%）に 1～3 回の ALL の再発歴があり、31 例（68.9%）は救援療法を 1 回以上受けていた。

有効性

FASにおいて、最初の2サイクル以内に16例（35.6%、95%CI：21.9%～51.2%）がCR/CRh*を達成した。そのうち、14例（31.1%）がCR、2例（4.4%）がCRh*を達成した。また、副次評価項目であるMRD奏効率、RFS、血液学的再発までの期間、OS及びブリナツモマブによる寛解期間中の同種HSCT実施率においても、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

PK

28 µg/day を cIV 投与したときのブリナツモマブの PK プロファイルを1サイクル目（28例）及び2サイクル目（21例）に評価した。C_{ss}の平均値（SD）は、1サイクル目及び2サイクル目で、それぞれ673 (614) pg/mL 及び756 (565) pg/mL であった。曝露量の個体間変動は大きかった（CV：最大91.2%）。本試験の Ph+R/R B-ALL 被験者における CL の平均値（範囲）は、4.09 (0.526～19.0) L/hr であった（表6）。

表6 20120216 試験で成人の Ph+R/R B-ALL 被験者にブリナツモマブを cIV 投与したときの C_{ss} 及び CL

Summary Statistics	9 µg/day Cycle 1 C _{ss} (pg/mL)	28 µg/day Cycle 1 C _{ss} (pg/mL)	28 µg/day Cycle 2 C _{ss} (pg/mL)	CL (L/hr)
No. of subjects	8	28	21	38
Mean (SD)	155 (106)	673 (614)	756 (565)	4.09 (4.04)
Median	123	534	528	2.28
Range, min – max	50 – 328	50 – 2490	50 – 1890	0.526 – 19.0
CV%	68.5	91.2	74.7	98.8
Geometric mean (CV%)	124 (84.8)	449 (125.6)	532 (128.7)	2.69 (117)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; C_{ss} = concentration at steady state; CV = coefficient of variation; min – max = minimum – maximum; No. = number

Source: Study 20120216 PA CSR Table 11-1 (Module 5.3.5.2)

安全性

本試験で認められた安全性プロファイルは、R/R B-ALL 患者を対象としてブリナツモマブを評価した他の試験と同様であった。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）のうち発現率が30%超であった有害事象は、発熱（57.8%）、発熱性好中球減少症（40.0%）及び頭痛（31.1%）であった。また発現率15%を上回ったグレード3以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（26.7%）、血小板減少症（22.2%）及び貧血（15.6%）であった。ブリナツモマブに対するADA陽性の被験者はいなかった。

結論

目標用量28 µg/dayの投与により、Ph+R/R B-ALL 患者に対する有効性が示されたことから、本剤は化学療法と異なる単剤治療の選択肢になりうることが示された。これらの被験者は、再発あるいは第二世代以降のTKIを含む標準化学療法レジメンに対し難治性の治療困難なALL集団であった。本試験の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%（45例中16例、CR及びCRh*を達成した患者はそれぞれ14例及び2例、95%CI：21.9%～51.2%）の被験者が達成した。この割合は帰無仮説のCR/CRh*率10%を有意に上回っていた。また、副次評価項目であるMRD奏

効率、RFS、血液学的再発までの期間、OS 及びブリナツモマブによる寛解期間中の同種 HSCT 実施率においても、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

ブリナツモマブ 28 µg/day の cIV 投与中、ブリナツモマブの曝露量は同程度であり、他の試験と同様であった。PK の個体間変動は大きかった。

本試験で認められた安全性プロファイルは、R/R B-ALL 患者を対象としてブリナツモマブを評価した他の試験と同様であった。TEAE のうち発現率が 30%超であったのは、発熱（57.8%）、発熱性好中球減少症（40.0%）及び頭痛（31.1%）であり、また発現率 15%超のグレード 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少症（26.7%）、血小板減少症（22.2%）及び貧血（15.6%）であった。

2.1.4 第 II 相 MT103-206 試験：成人の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象にブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を検討した非盲検多施設共同探索的試験

試験の目的及びデザイン

MT103-206 試験は、成人の R/R B-ALL 患者 36 例を対象としたブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する非盲検多施設共同単群探索的第 II 相試験である。本試験の主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh* の割合とした。個々の臨床学的抗腫瘍効果、OS、血液学的再発までの期間、同種 HSCT 実施率の割合及び MRD 奏効率といった他の有効性の項目も評価した。その他の副次目的として、R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した。

この単群試験では、用量探索のための run-in 期を設け、調整した Simon の 2 段階デザインを用いた。初めに用量 15 µg/m²/day のコホートに被験者を組み入れた。しかし、初回用量の安全性上の影響を低減する目的で次のコホートでは、最初に 5 µg/m²/day を 7 日間投与し、1 サイクル目（1 サイクルは 4 週間の投与及び 2 週間の休薬）の残りの 3 週間及びその後のサイクルの全期間では 15 µg/m²/day を投与した。本用法・用量の忍容性が確認されたため、3 番目のコホートの組入れを開始し、最初の 7 日間に 5 µg/m²/day を投与し、次の 7 日間に 15 µg/m²/day、さらに 1 サイクル目の残りの 2 週間とその後のサイクルの全期間 30 µg/m²/day を投与した（5-15-30 µg/m²/day）。

結果

本試験の詳細な結果を Integrated Summary of Efficacy Report（モジュール 5）に示す。詳細な試験成績をモジュール 5 の MT103-206 試験の CSR（モジュール 5.3.5.2）に示す。

人口統計学的及びベースライン特性

本試験では、被験者 36 例にブリナツモマブを投与した（15 µg/m²/day、5-15 µg/m²/day 及び 5-15-30 µg/m²/day で、それぞれ 7 例、23 例及び 6 例）。多くの被験者は、白人（97.2%）、男性（61.1%）であり、年齢の中央値（範囲）は 31.5 歳（18～77 歳）であった。多くの被験者（91.7%）は再発 ALL 患者（8%は初回難治例）であり、そのうち 64%の被験者における試験組入れ前の再発回数は 1 回であった。

有効性

本試験では、計 36 例の被験者が投与を受け、そのうち 23 例に 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した。最初の 2 サイクル以内における全体の CR/CRh* の割合は 69.4% (36 例中 25 例、95%CI : 51.9%～83.7%) であった。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用法・用量における CR/CRh* の割合は 69.6% (23 例中 16 例、CR 10 例 [43.5%]、CRh* 6 例 [26.1%]) であった。Simon の 2 段階デザインの規定に基づき、本試験は主要評価項目で、ブリナツモマブの有効性を示す試験目的を達成した。主な有効性の副次評価項目の結果には主要評価項目との一貫性が認められ、ブリナツモマブの有効性をさらに支持する結果であった。

PK

ブリナツモマブを 4 週間 cIV 投与したときの C_{ss} は、投与期間中採血時期にかかわらず一定であった。ブリナツモマブの C_{ss} の平均値 (SD) は、5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ でそれぞれ 167 (66) pg/mL、553 (238) pg/mL 及び 1180 (820) pg/mL であった。 C_{ss} の平均値は、おおむね用量比例的に増加した。算出した CL の平均値 (SD) は 1.34 (0.61) L/hr/ m^2 であった。

薬力学

多くの被験者における末梢血中の CD19+B 細胞数は、投与の最初の週で 1 cell/ μL 以下に低下し、投与期間を通じて検出下限未満であった。

末梢血中の T 細胞は再分布し、その特徴として、各投与サイクルにおいて投与開始後 2～6 時間以内に消失し、その後数日以内にベースライン値に回復した。この最初の再分布後、多くの被験者では CD4+T 細胞及び CD8+T 細胞数は個体内で同程度であり、数例の被験者においては T 細胞の増殖が認められた。被験者の部分集団において測定した T 細胞活性マーカーである CD69 は、投与開始後 48 時間に CD4+T 細胞及び CD8+T 細胞上で一過性に増加したことから、ブリナツモマブによる T 細胞の活性化が示唆された。

ブリナツモマブは直接作用しないが、投与開始及び漸増後にナチュラルキラー (NK) 細胞及び単球の再分布が認められた。顆粒球については、投与に関連した明らかな変化はみられなかった。

投与開始後 48 時間以内に検討された多くの被験者の血清において、T 細胞のエフェクター分子であるグランザイム B の一過性の上昇が検出されたことから、ブリナツモマブによる T 細胞の細胞傷害活性が示唆された。

サイトカインである IL-2、TNF- α 、IL-10 及び IFN- γ の血清中濃度は、多くの被験者で一過性の上昇を示し、投与継続中であつた 1～2 日以内に速やかに消失した。その後のサイクルでは、サイトカイン上昇は認められないか若しくは上昇の程度が低かった。

安全性

ブリナツモマブは、臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。なお、本試験の詳細な結果は Integrated Summary of Efficacy Report (モジュール 5) に示した。

結論

ブリナツモマブは、最初の2サイクル以内のCR/CRh*の割合69.4%、MRD奏効の割合88.0%、及び晩期初回再発（初回寛解期間18カ月以上と定義した）被験者でのCR/CRh*の割合100%（6例中6例）を含め、R/R B-ALL患者に対して単剤で効果を示した。ブリナツモマブのC_{ss}の平均値は、おおむね用量比例的に増加した。PDプロファイルはMT103-104及びMT103-202試験と類似していた。有効性及び忍容性の評価の結果は5-15 µg/m²/dayの用法・用量を支持した。

2.1.5 小児第I/II相MT103-205試験：小児及び青年期の再発または難治性B前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたBiTE®抗体ブリナツモマブの用量を先行して評価し、その後有効性、安全性及び忍容性を評価する単群多施設共同試験

試験のデザイン及び目的

MT103-205試験は、小児のR/R B-ALL患者を対象としたブリナツモマブのPK、安全性及び有効性を評価する第I/II相試験である。再発又は難治性の定義は、2回目以降の骨髄再発、同種HSCT後に生じたあらゆる骨髄再発、あるいは他の治療に対して難治性と定義した。また、R/R B-ALLの形態学的及び免疫表現型のエビデンスがあり、組入れ時の骨髄芽球率が25%超（M3）の患者とした。

試験の第I相パートは、2つのコホートに分かれ、PK試料を最初の2サイクルに採取した。

- 第I相パート、コホート1（用量漸増）：第I相用量漸増コホートでは、最大耐用量（MTD）、及び第I相PK拡大コホート及び第II相パートのブリナツモマブの推奨用量を決定するため、2～17歳の被験者にブリナツモマブ5、15及び／又は30 µg/m²/day（用量の選択肢は治験実施計画書に示した）を投与した。
- 第I相パート、コホート2（PK拡大）：本パートでは、推奨用量で2歳未満の被験者を登録する前に、より高年齢の被験者2群（2～6歳及び7～17歳）でそれぞれ少なくとも6例のPK評価を確実に評価できるように、推奨用量で追加の被験者を組み入れた。第II相パート（下記参照）と並行して、2歳未満の被験者を第II相の推奨用量に組み入れた。

本試験の第II相パートでは、第I相パートで決定した推奨用量でブリナツモマブを18歳未満の被験者に投与し有効性を評価した。本試験の第II相パートではPK及びサイトカインのいずれも測定しなかった。

主要解析のデータカットオフ時点で、本試験に参加したすべての被験者に対する投与が終了し、長期追跡調査を実施中であった。第II相の推奨用量として、1サイクル目の1週目に5 µg/m²/dayを投与し、1サイクル目の2～4週目及び以降のサイクルに15 µg/m²/dayを投与する用法・用量が選択された。MT103-205試験の主要解析のCSRをモジュール5.3.5.2に示した。そのうち、臨床薬理の結果を下記に示す。

結果

被験者の内訳

93 例の被験者が組み入れられ、ブリナツモマブを 1 回以上投与された。そのうち、第 I 相パートに組み入れられた被験者は 49 例（用量漸増コホートの 23 例、及び 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の推奨用量による投与を受けた PK 拡大コホートの 26 例 [2 歳未満の年齢群 8 例、2～6 歳の年齢群 9 例、7～17 歳の年齢群 9 例] を含む）、第 II 相パートに組み入れられた被験者は 2 歳未満の被験者 2 例を含む 44 例であった。計 70 例が、第 I 相パート又は第 II 相パートのいずれかにおいて推奨用量（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）のブリナツモマブを投与された。

有効性

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ （70 例）について、ブリナツモマブ投与開始後、最初の 2 サイクルにおける CR 率は 38.6%（70 例中 27 例）であり、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の割合は 17.1%（70 例中 12 例）であった。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 27 例（MRD 評価が実施されていない被験者 1 例を含む）のうち 15 例が MRD 完全寛解を達成した（55.6% [27 例中 15 例]）。RFS の中央値は 4.4 カ月（95%CI：2.3～12.1 カ月）であり、観察期間の中央値は 11.5 カ月であった。70 例全例における OS の中央値は 7.5 カ月（95%CI：4.0～11.8 カ月）であり、観察期間の中央値は 11.6 カ月であった。ブリナツモマブ投与開始後、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。このほか、最初の 2 サイクル以内に CR を達成しなかった 43 例のうち 11 例（25.6%、43 例中 11 例）が、ブリナツモマブの投与中止後に同種 HSCT を受けた。ブリナツモマブ投与開始後、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 2 例（7.4%、27 例中 2 例）は寛解期ではない期間に HSCT を受けた。

PK

本試験の第 I 相パートにおいてのみ、血清中ブリナツモマブ濃度をベースライン（投与前）及び最初の 2 サイクルの間に全被験者で測定した。1 サイクル目では PK パラメータを求めるために経時的に採血し、2 サイクル目では C_{ss} を検討する目的でスパースサンプリングした。

2 歳未満の 8 例、2～6 歳の 23 例及び 7～17 歳の 17 例を含む計 48 例から血清中ブリナツモマブ濃度が得られた。ブリナツモマブの PK パラメータは、5、15 及び 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用量にて評価した。ブリナツモマブの半減期（～2 時間）の平均値に基づき、cIV 投与後の 1 日目で C_{ss} を評価した。各用量投与時の C_{ss} は、投与期間中を通して採血時期にかかわらず一定であり（図 2）、1 サイクル目と 2 サイクル目の曝露量は同程度であった（表 7）。 C_{ss} の平均値は用量の増加に伴い比例的に増加し、線形な PK を示した。1 サイクル目における C_{ss} の平均値（SD）は、用法・用量にかかわらず併合集団（17 歳以下）の 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 及び 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ において、それぞれ 162 (179) pg/mL、533 (392) pg/mL 及び 1520 (1020) pg/mL であった。 C_{ss} の被験者間のばらつきは大きく、併合集団で 60.8%～110.5%であった。用量、治療サイクル及び年齢層ごとの C_{ss} の概要を表 7 に示す。PK パラメータの概要を表 8 に示す。

BSA で補正した用量を投与したとき、併合集団（17 歳以下）の最終相分布容積（ V_z ）、全身クリアランス（CL）及び最終相消失半減期（ $t_{1/2,z}$ ）の平均値（SD）は、それぞれ 3.91 (3.36) L/m²、

1.88 (1.90) L/hr/m² 及び 2.19 (1.53) 時間であった。ブリナツモマブの CL の平均値 (SD) は、2 歳未満 (1.57 [0.435] L/hr/m²)、2～6 歳 (2.28 [2.47] L/hr/m²)、7～17 歳 (1.49 [1.38] L/hr/m²) で類似していた。併合集団 (17 歳以下) における PK パラメータ (V_z 、 $t_{1/2,z}$ 及び CL) の個体間変動は大きく、70.1%～101.2%であった。小児被験者においてブリナツモマブに対する ADA は検出されなかったことから、PK に対する ADA の影響は評価しなかった。

表 7 MT103-205 試験における小児の R/R B-ALL 被験者にプリナツモマブを 4 週間 cIV 投与後の C_{ss} の記述統計量

Age Group	Statistic	C _{ss} (pg/mL)					
		Cycle 1			Cycle 2		
		5 µg/m ² /day	15 µg/m ² /day	30 µg/m ² /day	5 µg/m ² /day	15 µg/m ² /day	30 µg/m ² /day
< 2 years	N	8	8	NA	NA	4	NA
	Mean	110	508	NA	NA	403	NA
	SD	42.6	215	NA	NA	69.1	NA
	Min	61.0	277	NA	NA	313	NA
	Median	92.0	437	NA	NA	411	NA
	Max	176	828	NA	NA	476	NA
	CV%	38.9	42.3	NA	NA	17.2	NA
	GeoMean	103	469	NA	NA	398	NA
	CV% (GeoMean)	37.6	44.6	NA	NA	18.1	NA
2-6 years	N	10	15	2	3	5	2
	Mean	208	434	NC	456	935	NC
	SD	275	353	NC	288	648	NC
	Min	81.0	58.5	1090	148	283	310
	Median	129	433	2300	502	811	755
	Max	987	1370	3520	718	1760	1200
	CV%	132.4	81.3	NC	63.1	69.3	NC
	GeoMean	146	303	NC	377	740	NC
	CV% (GeoMean)	81.9	120.8	NC	99.3	94.7	NC
7-17 years	N	9	11	5	NA	4	3
	Mean	157	686	1210	NA	1240	1420
	SD	109	510	635	NA	817	722
	Min	53.0	170	214	NA	566	591
	Median	130	559	1220	NA	1010	1720
	Max	380	2090	1960	NA	2380	1940
	CV%	69.1	74.3	52.5	NA	65.8	51.0
	GeoMean	129	567	978	NA	1060	1250
	CV% (GeoMean)	73.5	70.2	106.7	NA	70.5	73
≤ 17 years	N	27	34	7	3	13	5
	Mean	162	533	1520	456	866	1150
	SD	179	392	1020	288	655	701
	Min	53.0	58.5	214	148	283	310
	Median	122	498	1220	502	566	1200
	Max	987	2090	3520	718	2380	1940
	CV%	110.5	73.6	67.1	63.1	75.7	60.8
	GeoMean	126	411	1190	377	684	940
	CV% (GeoMean)	66.6	93.0	104.3	99.3	79.3	90.5

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; C_{ss} = concentration at steady-state; CV = coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; NC = not calculated since the number of subjects is less than 3; SD = standard deviation

Source: [REDACTED]

表 8 MT103-205 試験における小児の R/R B-ALL 被験者にブリナツモマブを 4 週間 cIV 投与後のブリナツモマブの PK パラメータの記述統計量

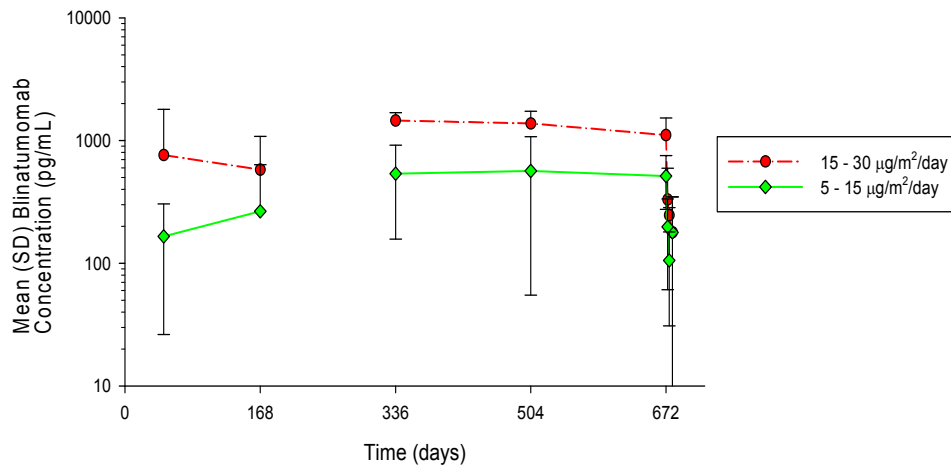
Age Group	Statistic	Blinatumomab PK Parameters			
		Cycle 1		CL (L/hr/m ²)	CL (L/hr)
		V _z (L/m ²)	t _{1/2,z} (hr)		
<2 years	N	NA	NA	8	8
	Mean	NA	NA	1.57	0.680
	SD	NA	NA	0.435	0.154
	Min	NA	NA	1.00	0.371
	Median	NA	NA	1.51	0.718
	Max	NA	NA	2.17	0.868
	CV%	NA	NA	27.7	22.6
	GeoMean	NA	NA	1.52	0.662
	CV% GeoMean	NA	NA	28.9	27.1
2-6 years	N	9	9	21	21
	Mean	5.08	2.41	2.28	1.75
	SD	4.25	1.86	2.47	2.05
	Min	0.821	0.862	0.325	0.277
	Median	3.56	1.69	1.44	1.05
	Max	12.1	6.04	10.7	8.87
	CV%	83.6	77.1	108.2	117.2
	GeoMean	3.44	1.96	1.50	1.15
	CV% GeoMean	132.9	72.0	116.0	108.8
7-17 years	N	11	11	16	16
	Mean	2.95	2.01	1.49	1.61
	SD	2.18	1.28	1.38	1.05
	Min	0.569	0.653	0.604	0.562
	Median	2.24	1.69	1.04	1.22
	Max	6.99	4.62	5.84	4.38
	CV%	74.0	63.5	92.2	65.2
	GeoMean	2.27	1.71	1.17	1.35
	CV% GeoMean	91.8	63.2	72.1	65.5
≤17 years	N	20	20	45	45
	Mean	3.91	2.19	1.88	1.51
	SD	3.36	1.53	1.90	1.56
	Min	0.569	0.653	0.325	0.277
	Median	2.67	1.69	1.29	1.00
	Max	12.1	6.04	10.7	8.87
	CV%	86.0	70.1	101.2	103.6
	GeoMean	2.74	1.82	1.38	1.10
	CV% GeoMean	110.2	65.5	86.5	85.8

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenously; CL = clearance; CV = coefficient of variation; GeoMean = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{1/2,z} = terminal elimination half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase

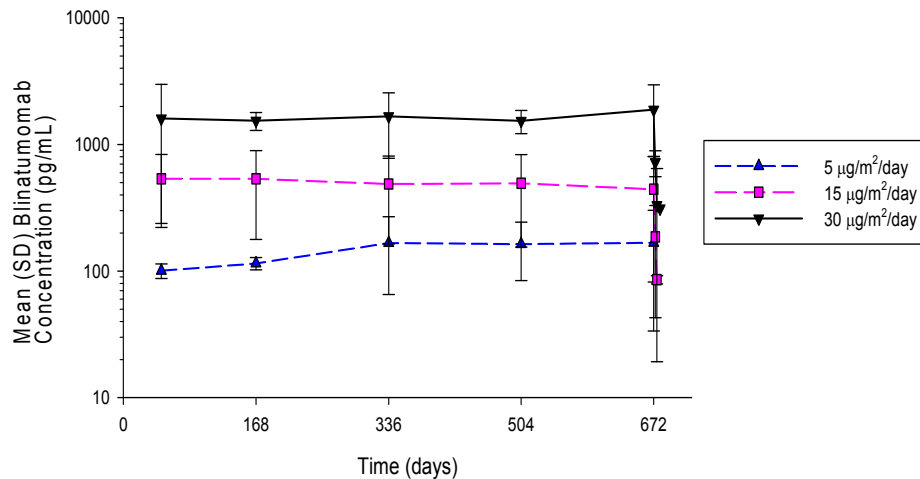
Source: [REDACTED]

図2 MT103-205 試験で小児の R/R B-ALL 被験者にブリナツモマブを4週間 cIV 投与後の1サイクル目の血清中ブリナツモマブ濃度の平均値 (SD) と時間推移

A. 用量漸増



B. 固定用量



ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; SD = standard deviation

Source: [REDACTED]

薬力学

試験の第I相パートに組み入れられた被験者において、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 及び TNF- α を最初の2サイクルで測定した。多くの被験者において初回投与前（ベースライン）の血清中サイトカイン濃度は、検出下限未満（<20 pg/mL）であった。血清中 IL-4 濃度は、検討したすべての被験者の全時点で検出下限未満であった。

測定したサイトカインのうち、IL-6、IL-10 及び IFN- γ にベースラインから定量下限（LLOQ、125 pg/mL）を上回る一過性の上昇が認められた。IL-2 及び TNF- α の上昇の程度は低かった（表9及び図3）。

サイトカイン濃度の上昇の程度と開始用量及び投与サイクルとの間に関係が認められた（表9）。サイトカインのピーク濃度は、より高い開始用量で高値であった。サイトカイン濃度は、30 µg/m²/day の開始用量において最も高く上昇した。30 µg/m²/day を投与したとき、1サイクル

目の1週目におけるピーク濃度の平均値 ($C_{\max}$) は、IL-6、IL-10 及び IFN- γ で、それぞれ 23400 pg/mL、3170 pg/mL 及び 2260 pg/mL であった。しかし、サイトカイン濃度の上昇の程度は2サイクル目で大幅に低下した。30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用量において、2サイクル目の1週目における $C_{\max}$ の平均値は、IL-6、IL-10 及び IFN- γ で、それぞれ 40.4 pg/mL、277 pg/mL 及び 22.8 pg/mL であった。1サイクル目の1週目において、サイトカイン濃度の上昇は、開始用量 5 及び 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与したすべての被験者において認められたわけではなかったが、開始用量 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の場合、投与された全例に認められた。サイトカイン濃度の上昇における個体間変動は大きく 100%を超える場合もあった。

ブリナツモマブの投与開始後1サイクル目及び2サイクル目のサイトカイン濃度の経時的推移を図3に示す。おおむね、ブリナツモマブ投与開始後に著しいサイトカイン濃度の上昇が直ちに認められ、2日以内にピーク濃度に達した。2サイクル目においてもサイトカイン濃度は検出可能であったが、その上昇の程度は小さかった。

表 9 MT103-205 試験における小児の R/R B-ALL 被験者にブリナツモマブ 5、15、又は 30 µg/m²/day を cIV 投与後のサイトカイン濃度

Cytokine	Cycle, Week: Dose No. Subjects (N)	C _{max}	C _{max}	Subjects with C _{max}	
		Mean ± SD	Median (Min – Max)	≥ 20 pg/mL %	≥ 125 pg/mL %
IL-6	C1, wk1: 5 µg/m ² /day (31)	4970 ± 17000	349 (10.0 - 83900)	87.1	61.3
	C2, wk1: 5 µg/m ² /day (4)	526 ± 844	145 (29.0 - 1790)	100	50.0
	C1, wk1: 15 µg/m ² /day (13)	1780 ± 2620	577 (10.0 - 8560)	92.3	69.2
	C2, wk1: 15 µg/m ² /day (14)	892 ± 2370	223 (10.0 - 9070)	64.3	57.1
	C1, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	23400 ± 24100	12900 (2040 - 59200)	100	100
	C2, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	40.4 ± 68.0	10.0 (10.0 - 162)	20.0	20.0
IL-10	C1, wk1: 5 µg/m ² /day (31)	562 ± 710	293 (10.0 - 3220)	96.8	64.5
	C2, wk1: 5 µg/m ² /day (4)	519 ± 497	510 (44.0 - 1010)	100	75.0
	C1, wk1: 15 µg/m ² /day (13)	1400 ± 2030	595 (10.0 - 6650)	76.9	53.8
	C2, wk1: 15 µg/m ² /day (14)	432 ± 692	114 (10.0 - 2560)	85.7	50.0
	C1, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	3170 ± 1720	2960 (740 - 5450)	100	100
	C2, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	277 ± 308	119 (10.0 - 769)	80.0	40.0
IFN-γ	C1, wk1: 5 µg/m ² /day (31)	207 ± 516	43.0 (10.0 - 2280)	64.5	16.1
	C2, wk1: 5 µg/m ² /day (4)	51.8 ± 65.6	24.5 (10.0 - 148)	50.0	25.0
	C1, wk1: 15 µg/m ² /day (13)	539 ± 1240	52.0 (10.0 - 4560)	53.8	38.5
	C2, wk1: 15 µg/m ² /day (14)	47.6 ± 51.5	21.0 (10 - 182)	50.0	7.10
	C1, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	2260 ± 1540	1870 (271 - 4200)	100	100
	C2, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	22.8 ± 28.6	10.0 (10.0 - 74)	20.0	0.00
IL-2	C1, wk1: 5 µg/m ² /day (31)	22.7 ± 23	10.0 (10.0 - 102)	35.5	0.00
	C2, wk1: 5 µg/m ² /day (4)	10.0 ± 0.00	10.0 (10.0 - 10.0)	0.00	0.00
	C1, wk1: 15 µg/m ² /day (13)	93.9 ± 150	10.0 (10.0 - 526)	38.5	30.8
	C2, wk1: 15 µg/m ² /day (14)	14.3 ± 8.84	10.0 (10.0 - 34.0)	21.4	0.00
	C1, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	900 ± 1390	229 (144 - 3380)	100	100
	C2, wk1: 30 µg/m ² /day (5)	10.0 ± 0.00	10.0 (10.0 - 10.0)	0.00	0.00

表 9 MT103-205 試験における小児の R/R B-ALL 被験者にブリナツモマブ 5、15、又は 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を cIV 投与後のサイトカイン濃度
(続き)

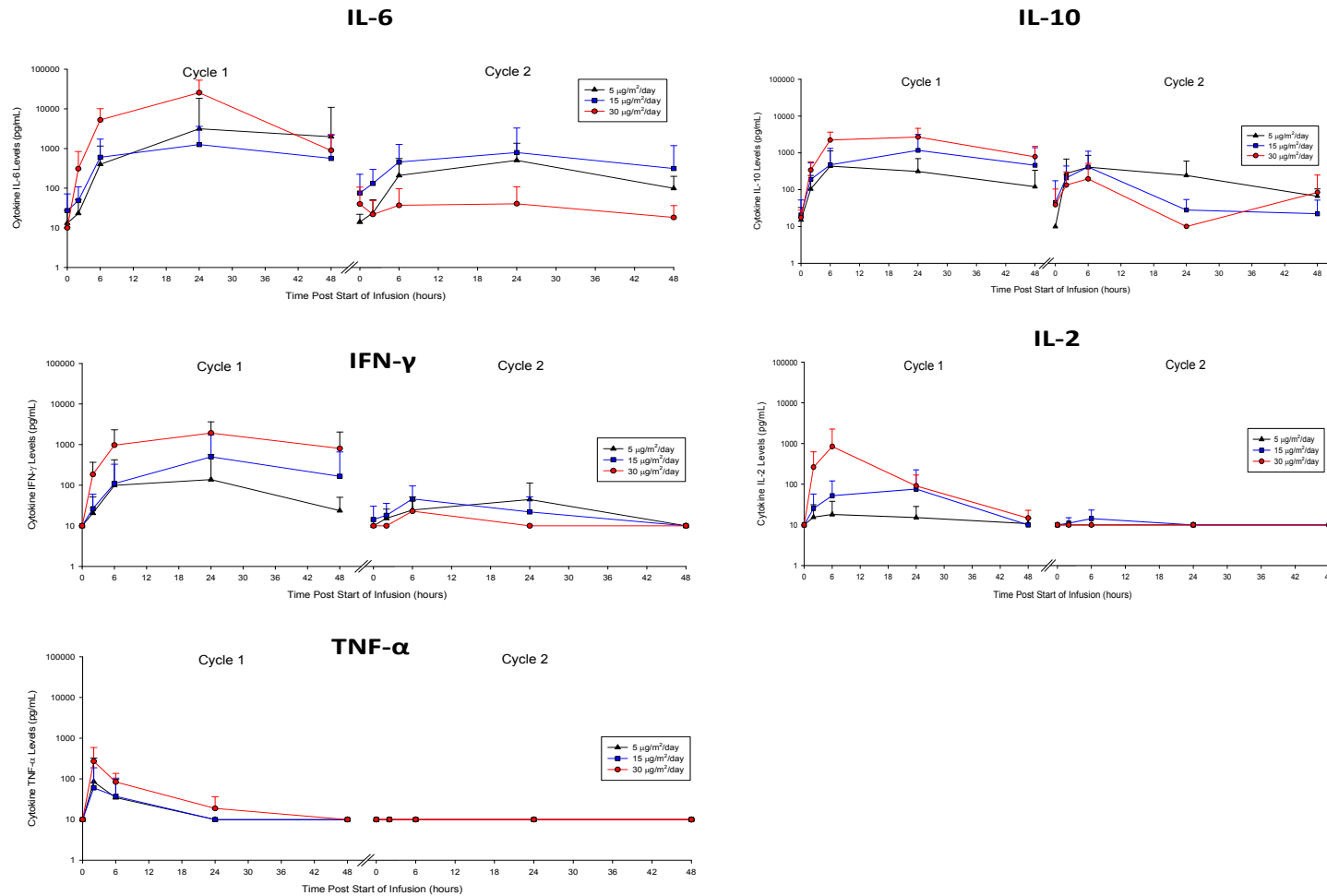
Cytokine	Cycle, Week: Dose No. Subjects (N)	$C_{\max}$	$C_{\max}$	Subjects with $C_{\max}$	
		Mean $\pm$ SD	Median (Min - Max)	$\geq 20 \text{ pg/mL } \%$	$\geq 125 \text{ pg/mL } \%$
TNF- α	C1, wk1: 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (31)	87.3 $\pm$ 241	10.0 (10.0 - 1290)	25.8	12.9
	C2, wk1: 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (4)	10.0 $\pm$ 0.00	10.0 (10.0 - 10.0)	0.00	0.00
	C1, wk1: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (13)	60.2 $\pm$ 127	10.0 (10.0 - 422)	15.4	15.4
	C2, wk1: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (14)	10.0 $\pm$ 0.00	10.0 (10.0 - 10.0)	0.00	0.00
	C1, wk1: 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (5)	285 $\pm$ 306	125 (10 - 722)	80.0	60.0
	C2, wk1: 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (5)	10.0 $\pm$ 0.00	10.0 (10.0 - 10.0)	0.00	0.00

Page 2 of 2

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C = cycle; cIV = continuous intravenous; $C_{\max}$ = mean peak value; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; wk = week

Source: Study MT103-205 PA CSR Table 11-1 (Module 5.3.5.2)

図3 小児の R/R B-ALL 被験者にブリナツモマブ 5、15、又は 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を cIV 投与開始後 1 及び 2 サイクル目の最初の 2 日間における血清中サイトカイン濃度の平均値 (SD)



ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; SD = standard deviation; TNF- α = tumor necrosis factor alpha

安全性

ブリナツモマブを 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用法・用量で投与した被験者における安全性プロファイルは、他の用法・用量を含む安全性評価対象集団全体における結果と同様であった。

結論

ブリナツモマブの PK は、BSA 補正用量で投与したとき、線形性を示した。BSA 補正した PK パラメータは、年齢層間で類似していた。本試験のいずれの被験者においてもブリナツモマブに対する ADA は検出されなかった。用量に依存したサイトカイン、特に IL-6、IL-10 及び IFN- γ の上昇は、おおむねブリナツモマブの cIV 投与を開始した 1 サイクル目の 1 週目における最初の 2 日間に認められた。そのため、1 週目で増量（すなわち 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）し、残る投与期間は一定用量（すなわち 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）を投与する用法・用量を第 II 相パートの評価のために選択した。

2.1.6 日本における第 Ib/II 相 20130265 試験：日本人成人及び小児の再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象としたブリナツモマブの試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、成人及び小児の日本人 R/R B-ALL 患者を対象とした第 Ib/II 相非盲検試験である。第 Ib 相パートの主要目的は、日本人の成人及び小児 R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの MTD を決定することであり、副次目的は、日本人の成人及び小児 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 を検討することであった。第 II 相パートでは、主要目的をブリナツモマブの投与を受けた成人 R/R B-ALL 患者における CR/CRh* の割合を評価することとし、副次目的を第 Ib 相パートのデータに基づいて選択された用法・用量において成人被験者における有効性、安全性及び PK に関するその他の測定項目を評価することとした。

結果

データカットオフ日（20■年■月■日）時点で、5 例の成人及び 9 例の小児被験者が第 Ib 相パートに組み入れられて、ブリナツモマブを投与され、本承認申請にて提出した中間解析の CSR に含まれた。現在、本試験の第 II 相パートは実施中であり、本承認申請では、第 Ib 相パートのデータのみを用いた。

人口統計学的及びベースライン特性：

性別：成人被験者：5 例中 4 例（80.0%）が女性

小児被験者：9 例中 5 例（55.6%）が女児

年齢、中央値（範囲）：成人被験者：58.0（23～75）歳

小児被験者：11.0（7～17）歳

有効性

成人被験者では、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh* の割合は 80.0%（5 例中 4 例、95%CI：28.4～99.5%）であり、3 例（60.0%）が CR を達成し、1 例（20.0%）が CRh* を達成した。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 例は再発することなく生存しており (5.6 カ月で打ち切り)、1 例は他の原因により死亡 (9.9 カ月で打ち切り)、その他の 2 例は疾患進行のため、それぞれ 4.2 カ月及び 13 カ月で死亡に至った。OS については、1 例がデータカットオフ日の時点で生存しており、他の 4 例は、それぞれ 9.3 カ月、10.2 カ月、11.0 カ月及び 13.9 カ月で死亡に至った。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 2 例の被験者については、ベースライン後の MRD 奏効の判定結果も存在し、いずれの被験者 (100%) も MRD 完全寛解に至った (95%CI : 15.8%~100.0%)。

小児被験者では、投与後、最初の 2 サイクル以内での CR は 55.6% (9 例中 5 例、95%CI : 21.2%~86.3%) であり、4 例 (44.4%) が末梢血球数の完全な回復を伴う CR に到したが、CR 例の 1 例 (11.1%) は末梢血球数の完全又は不十分な回復のいずれも伴わなかった。最初の 2 サイクル以内に CR が得られた 5 例 (55.6%) のうち、2 例は再発せずに生存しており (それぞれ 0 カ月及び 4.9 カ月)、3 例は 1.1 カ月、1.4 カ月、2.3 カ月で再発した。OS については、6 例がデータカットオフ日時点で生存しており、3 例は、それぞれ 0.9 カ月、4.6 カ月、8.4 カ月で死亡に至った。最初の 2 サイクル以内に CR に至った 1 例においては、ベースライン後に MRD 奏効の判定結果も得られ、該当被験者 (100%) は、MRD 完全奏効に至った (95%CI : 2.5%~100.0%)。

PK

R/R B-ALL の成人被験者に 9-28 $\mu\text{g/day}$ 、小児被験者には 5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ のブリナツモマブを cIV 投与した。1 サイクル目におけるブリナツモマブの C_{ss} の平均値 (SD) は、成人被験者に 9 及び 28 $\mu\text{g/day}$ を投与した場合でそれぞれ 135 (41.7) pg/mL 及び 907 (403) pg/mL であり、小児被験者に 5 及び 15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ を投与した場合でそれぞれ 107 (42.7) pg/mL 及び 361 (137) pg/mL であった。CL の平均値 (SD) は、成人被験者では 1.59 (0.998) L/hr 、小児被験者では 1.83 (0.801) $\text{L/m}^2/\text{hr}$ であった。本試験で日本人被験者において推定されたブリナツモマブの C_{ss} 及び CL の平均値 (SD) は、これまでに実施された海外試験における成人及び小児被験者で報告されている結果の範囲内であった。

表 10 20130265 試験での成人及び小児 R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの PK パラメータの記述統計量

Adult (9 - 28 µg/day)							
Summary Statistic	Cycle 1 C _{ss} 9 µg/day (pg/mL)	Cycle 1 C _{ss} 28 µg/day (pg/mL)	Cycle 2 C _{ss} 28 µg/day (pg/mL)	Cycle 3+ C _{ss} 28 µg/day (pg/mL)	CL (L/hr)	t _{1/2,z} (hr)	V _z (L)
N	4	5	5	4	5	5	5
Mean	135	907	1040	1280	1.59	2.60	8.22
SD	41.7	403	493	396	0.998	2.03	11.7
Min	77.7	288	404	824	0.800	1.26	1.86
Median	144	1100	1230	1250	1.13	1.73	2.38
Max	177	1260	1610	1780	3.27	6.15	29.0
CV%	30.8	44.5	47.3	31.0	62.9	78.3	142.7
Pediatric (5 - 15 µg/m ² /day)							
Summary Statistic	Cycle 1 C _{ss} 5 µg/m ² /day (pg/mL)	Cycle 1 C _{ss} 15 µg/m ² /day (pg/mL)	Cycle 2 C _{ss} 15 µg/m ² /day (pg/mL)	Cycles 3+ C _{ss} 15 µg/m ² /day (pg/mL)	CL (L/m ² /hr)	t _{1/2,z} (hr)	V _z (L/m ²)
N	7	7	6	1	9	5	5
Mean	107	361	427	NR	1.83	2.62	6.38
SD	42.7	137	66.0	NR	0.801	1.67	3.95
Min	57.0	150	354	780	0.820	0.941	1.64
Median	114	358	429	780	1.69	2.83	8.32
Max	167	592	540	780	3.65	4.89	10.4
CV%	40.0	37.9	15.5	NR	43.7	63.5	62.0

ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance; C_{ss} = concentration at steady-state; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; V_z = volume of distribution; t_{1/2,z} = terminal elimination half-life; NR = not reported

Source: [REDACTED]

安全性

いずれの投与群においても用量制限毒性（DLT）を発現した被験者はいなかった。MTD は、成人で 9-28 µg/day、小児では 5-15 µg/m²/day と決定された。いずれの注目すべき有害事象も、重篤、致死、又はブリナツモマブの投与中止に至る事象ではなかった。

成人においては、5 例全例が 1 件以上の有害事象を発現し、最も高頻度に報告された事象はサイトカイン放出症候群（CRS）であった（5 例中 4 例、80.0%）。グレード 3 以上の有害事象は 4 例（80.0%）で報告され、最も高頻度に報告されたのは好中球減少症及び発熱性好中球減少症であった（それぞれ 2 例、40.0%）。ブリナツモマブの投与中止に至る有害事象はいずれの被験者にも発現せず、重篤又は死亡に至った有害事象を発現した被験者もいなかった。

小児では、9 例全例が 1 件以上の有害事象を発現し、最も高頻度に報告された事象は発熱であった（7 例、77.8%）。グレード 3 以上の有害事象は 9 例全例（100%）で報告され、最も高頻度に報告されたのは発熱性好中球減少症であった（5 例、55.6%）。1 例（11.1%）が白血病髄外浸潤を発現し、同被験者はこれによりブリナツモマブの投与中止に至った。また、1 例（11.1%）は重篤な出血性ショックを発現して死に至ったが、この事象はブリナツモマブ投与との関連はないと判断された。

結論

日本人成人の Ph-R/R B-ALL 被験者 5 例において、ブリナツモマブ投与開始後、2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者の割合は 80.0% (CR 例 60.0%、CRh*例 20.0%) であった。

また、日本人小児の R/R B-ALL 被験者 9 例では、ブリナツモマブ投与開始後、2 サイクル以内に CR を達成した被験者の割合は 55.6%であった。

日本人被験者におけるブリナツモマブの PK 及び曝露量は、おおむね、これまでに実施された海外試験で非日本人の R/R B-ALL 被験者において報告された結果の範囲内であった。

DLT は報告されなかった。MTD 及び本試験の第 II 相パートで用いる推奨用量は、成人で 9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、小児で 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ と決定され、海外試験で用いられた成人及び小児被験者に対する用法・用量と一致している。日本人被験者におけるブリナツモマブの安全性プロファイルは、海外試験における非日本人被験者の結果と同様であった。

2.2 ブリナツモマブの PK 及び PD 評価を支持する臨床試験

2.2.1 第 I 相 MT103-104 試験：成人の再発非ホジキンリンパ腫患者を対象にブリナツモマブを cIV 投与したときの忍容性及び安全性を検討した非盲検多施設共同試験

試験の目的及びデザイン

本試験は、成人の再発 B 細胞性 NHL 被験者 76 例における患者内漸増非無作為化非対照非盲検第 I 相試験である。主要目的は、MTD を決定するため異なる用量でブリナツモマブを cIV 投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。副次目的は PK、PD (サイトカイン濃度、T 及び B 細胞数) 及びブリナツモマブの臨床的抗腫瘍効果の検討であった。

ブリナツモマブを 0.5~90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の 7 用量で 4 又は 8 週間 cIV 投与した。被験者は投与期間を通して一定用量、又は被験者内漸増 (すなわち 5-60、又は 5-15-60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) のいずれかで投与を受けた。DLT 又は疾患進行が認められない限り、全例に対して少なくとも 4 週間投与した。投与期間中、経時的に PK 及び PD 試料を採取した。

結果

本試験の詳細な結果を ISE (モジュール 5) に示す。また、詳細な試験成績をモジュール 5 の MT103-104 FA CSR 及び MT103-104 supplemental CSR に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験では、76 例にブリナツモマブを投与した。被験者の多くは男性 (75%、76 例中 57 例) であり、全例が白人、平均年齢 (SD) は 60.3 (12.4) 歳 (範囲: 20~80 歳)、また 53.3%はステージ IV の病変を有していた。

有効性

ブリナツモマブの有効性は用量に依存していた。5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 以上を投与したすべての被験者に末梢血中の B 細胞の枯渇が認められた。15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 未満の用量ではいずれの被験者も奏効 (CR/PR、

客観的奏効率 [ORR]) を達成しなかった。15 及び 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ で ORR を達成した被験者は 19 例中 4 例 (21%、完全寛解 [CR] 2 例及び部分寛解 [PR] 2 例、Cheson et al, 2003) であった。60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の ORR は 69% (35 例中 24 例) であった。90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ まで増量したが、本用量レベルは忍容性が認められなかった。60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ での高い ORR を踏まえ、60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を NHL に対する目標用量として選択した。

PK

0.5 及び 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した際のブリナツモマブの血清中濃度は、LLOQ (100 pg/mL) 未満であったため PK パラメータを算出できなかった。5~90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を cIV 投与したときの C_{ss} の記述統計量及びブリナツモマブの PK パラメータを表 11 に示す。 C_{ss} の平均値は用量に比例して増加した (表 11)。

表 11 MT103-104 試験における再発 NHL 被験者に 4 又は 8 週間 cIV 投与したときのブリナツモマブの PK パラメータ

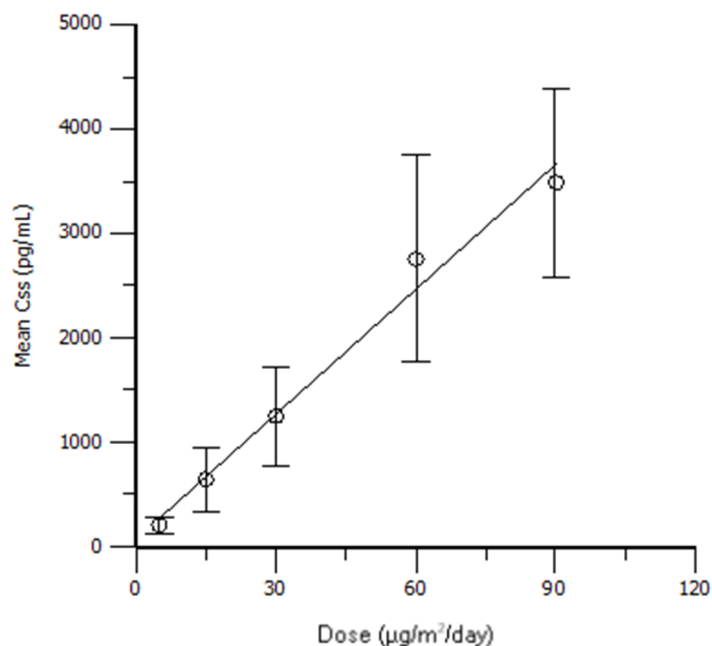
Dose ($\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$)	C_{ss} (pg/mL)					$t_{1/2,z}$ (hr)	CL (L/hr/ m^2)	V_z (L/ m^2)
	5	15	30	60	90			
N	32	36	6	34	4	33	66	33
Mean	210	651	1210	2730	3490	2.44	1.16	2.30
SD	84.9	307	476	985	904	1.62	0.585	1.27
CV%	40.5	47.2	39.4	36.0	25.9	66.3	50.5	55.2
Min	100	154	493	1070	2490	0.906	0.402	0.960
Median	195	618	1180	2820	3460	1.93	0.990	2.07
Max	431	1550	1920	5640	4540	8.31	3.27	6.37
Geometric Mean	194	574	1120	2550	3400	2.07	1.05	2.04
CV% Geometric Mean	41.4	58.5	48.6	40.4	26.9	59.4	45.4	51.8

C_{ss} = concentration at steady state; cIV = continuous intravenous; CL = clearance; CV% = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; N = number of subjects; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_z = terminal phase volume of distribution

Source: Table 7-1 in the MT103-104 supplemental CSR (Module 5.3.5.4)

用量比例性を検討した統計解析では、 C_{ss} の個別値を用いて評価した。その際、同一被験者における繰り返し測定は、被験者を変量効果とすることで考慮した。本試験で得たデータに基づくと、ブリナツモマブの曝露量は用量の増加に伴いおおむね直線的に増加した（傾き=1.07、95%CI：1.028、1.114）（図4）。

図4 MT103-104 試験の C_{ss} の平均値に対する用量



C_{ss} = concentration at steady state

Source: Figure 7-2 in the MT103-104 supplemental CSR (Module 5.3.5.4)

60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を8週間 cIV 投与したときに得られたデータから、ブリナツモマブ濃度は投与期間中、採血時期にかかわらず一定であることが示唆された。60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した被験者から定常状態（16日目）に採取した尿試料を分析した結果、尿中にブリナツモマブはほとんど検出されなかった。

薬力学

作用機序と一致し、ブリナツモマブは、5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 以上の用量で循環血中のB細胞の完全かつ持続的な枯渇を惹起させた。

T細胞の動態は、投与開始後、用量依存的に特徴的な再分布を示した。循環血中のT細胞は開始6時間以内に消失し、その後2～7日でベースライン値に戻った。ブリナツモマブは直接関与しないが、NK細胞及び単球の再分布はT細胞と同様の動態を示した。

多くの被験者で、IL-2、IL-6及びIL-10のサイトカイン値は、ブリナツモマブ投与開始後に速やかに増加し1～2日以内にベースライン値に回復した。サイトカイン上昇の程度は、用量依存的であると考えられた（図16）。同様の所見が数例のTNF- α 及びIFN- γ に認められた。

安全性

サイトカインの上昇（主に IL-2、IL-6 及び IL-10 並びに数例における TNF- α 及び IFN- γ ）は 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 以上の用量で最も高かった（図 16）。90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した群の 4 例中 3 例が DLT（グレード 3 の痙攣 1 例及びグレード 3 の脳症 2 例）を発現したため、60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を本試験の MTD として決定した。

結論

本試験の結果から、再発 NHL 患者におけるブリナツモマブの MTD は 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に決定された。単剤としてのブリナツモマブの用量依存性的な臨床的抗腫瘍効果は、再発 NHL 患者において明らかであり、最も高い奏効率（CR/PR）は、用量 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ で達成された 69%であった。ブリナツモマブの PK は、90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ までの用量範囲において線形性を示し、cIV 投与期間を通して血清中濃度は同程度であった。ブリナツモマブは高い CL 及び短い半減期（約 2 時間）を示したことから、cIV 投与による有効濃度の持続が必要であることが示唆された。

2.2.2 第 II 相 MT103-202 試験：微小残存病変陽性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象にブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を検討する非盲検多施設共同試験

試験の目的及びデザイン

MT103-202 試験は、B-ALL に対して確立された標準導入及び地固め療法後、成人の MRD+ 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検討する非盲検多施設共同単群第 II 相試験である。本試験は Simon の 2 段階デザイン及び run-in 用量設定パートを含む。主要評価項目は、ブリナツモマブ投与 4 サイクル以内に MRD が陰性となる割合と定義した MRD 奏効率である。主な副次評価項目は、投与後の MRD 奏効率、PK、PD 及び有害事象の発現率及び重篤度を含む。

試験の run-in 用量設定パートでは、被験者（21 例）にブリナツモマブ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を 4 週間 cIV 投与し、続いて 2 週間休薬した（1 サイクルは 6 週間）。MRD の 1 log 以上の低下を達成しなかった被験者に対しては、ブリナツモマブの用量を 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ cIV に増量した。MRD 奏効を達成した被験者は、ブリナツモマブの地固め療法として 3 サイクルの追加投与を認めた。MRD 進行、又は奏効のいずれにも該当しない被験者には 7 サイクル（最高 10 サイクル）までブリナツモマブの追加投与を認めた。最後の投与サイクル後、最終サイクル終了から 5 年を超えない期間、疾患進行まで 6 週ごとに被験者を評価した。

結果

本試験の詳細な結果を ISE（モジュール 5）に示す。詳細な試験成績をモジュール 5、MT103-202 試験の CSR に示す。

人口統計学的及びベースライン特性

本試験では 21 例にブリナツモマブを 1 回以上投与した。被験者の多くは、女性（60%、20 例中 12 例）、白人（100%、20 例中 20 例）であり、免疫グロブリン/T 細胞受容体（TCR）遺伝子の再構成がみられた（65%、20 例中 13 例）。全体の 45%（20 例中 9 例）が 60 歳超であった。

有効性

ブリナツモマブ投与により、最初の 4 サイクル以内に MRD+B-ALL 被験者の 80%で MRD 奏効を得た。用量コホートごとの MRD 奏効については、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の一定用量の投与を受けた被験者 88%（17 例中 15 例）が MRD 奏効に達し（すべて 1 サイクル後）、1 サイクルで MRD 奏効に達しなかった被験者の 33%（3 例中 1 例）が 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量後に MRD 奏効を達成した。MRD 奏効期間の中央値は、107 日であった。

PK

ブリナツモマブ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を 4 週間 cIV 投与したとき、投与期間中の C_{ss} は一定であった。ブリナツモマブ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した 1 サイクル目の C_{ss} の平均値（SD）は 696（147）pg/mL であった（表 12）。1 サイクル目及びその後のサイクルにおける C_{ss} の平均値は同程度であった。3 例にブリナツモマブ 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与し、本剤の曝露量に用量依存的な増加が認められた。

表 12 MT103-202 試験における MRD+B-ALL 被験者に
ブリナツモマブ 15 µg/m²/day を 4 週間 cIV 投与したときのブリナツモマブの C_{ss} 及び PK パラメータの記述統計量

	C _{ss} (pg/mL)					Cycle 1 Mean	AUC _{inf} (hr•ng/mL)	V _z (L/m ²)	CL (L/hr/m ²)	t _{1/2,z} (hr)
	12 hr	D7	D14	D21	D28					
N	19	19	19	19	19	19	18	18	19	18
Mean	584	777	703	725	690	696	481	2.00	0.939	1.47
SD	192	281	219	226	189	147	106	0.95	0.199	0.53
Min	261	543	346	411	250	446	344	0.943	0.627	0.660
Median	558	625	662	670	668	656	466	1.81	0.953	1.42
Max	1210	1730	1210	1290	1000	984	678	4.31	1.40	2.54
%CV	32.8	36.2	31.2	31.1	27.5	21.1	22.1	47.6	21.2	36.1

ALL = acute lymphoblastic leukemia; AUC_{inf} = area under the drug concentration-time curve from time zero to infinity; CL = drug clearance after IV administration calculated by CL=R0/C_{ss}; C_{ss}= drug concentration at steady state; %CV = coefficient of variation; D = day; hr = hour; cIV = continuous intravenous; LLOQ = lower limit of quantification; max = maximum; min = minimum; MRD = minimal residual disease; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; t_{1/2,z} = terminal half-life; V_z = volume of distribution based on the terminal phase

Note: LLOQ = 100 pg/mL;

Source: Table 11-1 in the MT103-202 CSR (Module 5.3.5.4)

薬力学

投与開始後 48 時間以内に末梢血中の B 細胞の枯渇が認められ、投与期間を通して持続した。T 細胞は、投与開始後 6～12 時間以内に末梢血から消失し、各サイクルの 1 週目の間にベースライン値に回復した。投与開始日に血清中サイトカイン濃度（IL-6、IL-10 及び IFN- γ ）の上昇がみられ、サイトカイン濃度は 1 サイクル目の 2 日以内に LLOQ 未満まで回復した。サイトカイン上昇の程度は、後のサイクルでは低かった。

安全性

ブリナツモマブは、臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。詳細は、ISE（モジュール 5）に示した。

結論

ブリナツモマブは、MRD+B-ALL 被験者の 80%において 1 サイクル中に MRD 奏効をもたらした。ブリナツモマブの PK は線形性を示し、PK パラメータ及び PD プロファイルは NHL 患者集団の結果と類似していた。安全性プロファイルは検討した用量範囲内で管理可能であった。15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ と 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用量において、安全性、有効性のいずれについても明らかな差は認められなかった。成人の MRD+B-ALL 被験者に対してブリナツモマブ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した際、MRD 奏効率は高く、また良好な安全性プロファイルを示した。

2.2.3 第 II 相 MT103-203 試験：成人の微小残存病変陽性の B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者を対象に BiTE®抗体ブリナツモマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する単群多施設共同試験

試験デザイン及び目的

MT103-203 試験は、3 コース以上の強力な多剤併用化学療法によって血液学的完全寛解（骨髄中の芽球比率 5%未満として定義）が得られた 18 歳以上の MRD+B-ALL 患者を対象とした主要な単群非盲検多施設共同第 II 相試験である。主な除外基準は、末梢血中芽球の存在が確認された患者、活動性髄外病変を有する患者、臨床的に重要な中枢神経系（CNS）病変の所見の既往を有する患者、又は過去に同種 HSCT を受けたことがある患者とされた。

ブリナツモマブを、サイクルごとに 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の固定用量で 28 日間投与し、その後 14 日間の休薬期間を設けた。最大 4 サイクルとして、すべての被験者に 1 サイクル以上の投与を行った。1 サイクル目が完了した時点で、全被験者において主要評価項目を評価した。同種 HSCT の対象とならない被験者に対しては最大 4 サイクルまで投与を継続し、骨髄評価を含めた有効性を 2 年間追跡調査した後、さらに 3 年間生存状況を追跡調査した。同種 HSCT に適格であった被験者に対しては、最大 3 サイクルまで追加投与を行い、その後 HSCT を施行した。これらの被験者においては、移植後 100 日以内の死亡を評価し、2 年間の有効性追跡調査及び生存状況の追跡調査を行った。

主要評価項目は、1 サイクルのブリナツモマブ投与後の MRD 消失（最小検出感度が 10^{-4} の測定法による）によって定義される MRD 完全寛解とした。主要な副次評価項目は、ブリナツモマブの投与開始後 18 カ月の時点における血液学的再発のない RFS 率とした（ブリナツモマブ投与後の HSCT

実施時及び化学療法施行時には打ち切りとした)。また、その他の有効性副次評価項目は、ブリナツモマブ投与後の HSCT 実施率、OS、同種 HSCT 施行後 100 日以内の死亡率、血液学的再発までの時間、MRD 完全寛解持続期間及び MRD 量に対する影響とした。

血清中ブリナツモマブ濃度を、心電図中央評価の対象とされたドイツ国内の特定の医療機関で組み入れられた少数例の被験者において測定した。これらの被験者を対象に、スクリーニング期間中（ベースライン）、3 日目の定常状態（投与開始から 48 時間以上経過した時点）、並びに最初のサイクルにおける投与期間中の 15 日目及び 29 日目に PK 試料を採取した。これらの被験者の血清中ブリナツモマブ濃度は、バリデーション済みの定量法を用いて測定した。本試験では、PD データ（すなわち、T 細胞数、B 細胞数及びサイトカイン濃度）を収集しなかった。

本試験の主要解析の CSR は、2014 年 2 月 21 日をデータカットオフ日として、20■年■月■日に作成された。二次解析（データカットオフ日は 2015 年 8 月 5 日）では、イベント発生までの時間に関するデータが追加された。本試験は現在も進行中であるが、全被験者が 18 カ月の追跡調査期間を完了している。最終解析（FA）は、全被験者でブリナツモマブ投与開始から 5 年間の追跡調査を終えた時点で実施する予定である。

結果

二次解析の時点で、100%の被験者（116 例中 116 例）がコア試験（HSCT に移行せず投与開始後 4 サイクル目の 29 日目を完遂、又は少なくとも 1 サイクル目の 29 日目を完遂し、HSCT に移行した）を終了していた（再投与のサイクルを開始した 3 例 [2.6%] を含む）。コア試験終了の理由は、コア試験の完了（71.6%、116 例中 83 例）、有害事象（17.2%、116 例中 20 例）、疾患の再発（8.6%、116 例中 10 例）及び医師判断（1.7%、116 例中 2 例）、並びにその他（0.9%、116 例中 1 例）であった。本試験の結果を MT103-203 試験の SA CSR（M5.3.5.4）に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性

多くの被験者が男性（58.6%、116 例中 68 例）及び白人（87.9%、116 例中 102 例）であった。年齢の中央値は 45.0 歳（範囲：18～76 歳）であり、12.9%の被験者（116 例中 15 例）が 65 歳以上であった。大部分の被験者（91.4%、116 例中 106 例）において、ベースライン時（中央検査機関による評価）の MRD 量が 1×10^{-3} 以上であった。5 例（4.3%、116 例中 5 例）が Ph+B-ALL であり、5 例（4.3%、116 例中 5 例）は t (4;11) の転座/MLL-AF4 融合遺伝子を有していた。全体で、64.7%の被験者（116 例中 75 例）が一次治療を受けていた（再発歴なし）。また、33.6%（116 例中 39 例）が追加の初回再発治療（1 回の再発歴）を、1.7%（116 例中 2 例）が 2 回目の再発治療（2 回の再発歴）を受けており、38 例（32.8%）では血液学的完全寛解を得るために 2 回目の寛解導入療法が必要であった。

ブリナツモマブ投与後の HSCT 実施率は 77.6%（116 例中 90 例）であった。HSCT を受けた 90 例のうち 76 例（84.4%）が HSCT 実施時に完全寛解の状態にあった。90 例中 19 例（21.1%）は MRD +、57 例（63.3%）が MRD 陰性であり、14 例（15.6%）では HSCT 実施前に血液学的再発が認められた。

有効性

主要評価項目の FAS では、77.9%の被験者（113 例中 88 例、95%CI：69.1～85.1）が最初のサイクル内で MRD 完全寛解を達成した。この MRD 寛解率は、本試験で帰無仮説とした閾値完全寛解率 44%よりも有意に高値であった。MRD 量は、86.7%の被験者（113 例中 98 例、95%CI：79.1～92.4）で 1 サイクル以内に 1×10^{-4} 未満まで減少した。1 サイクル目以降にさらに 2 例が MRD 完全寛解を達成し、主要評価項目の FAS における全体としての完全寛解率は 79.6%（113 例中 90 例、95%CI：71.0～86.6）となった。この 90 例における MRD 完全寛解までの期間の中央値は 29.0 日（範囲：5～71 日）であった。

全被験者が 18 カ月以上の追跡調査を終えた後（二次解析）、重要な副次評価項目の FAS における 110 例のうち 80.9%の被験者（110 例中 89 例）が、寛解を得、最終の血液学的評価時に打ち切りとなったか、あるいはブリナツモマブ投与後の HSCT 又は化学療法の施行により打ち切りとなった。血液学的 RFS の評価にかかわるイベントは 19.1%の被験者（110 例中 21 例）で認められ、16.4%（110 例中 18 例）が血液学的再発をきたし、0.9%（110 例中 1 例）が二次性白血病を発症、1.8%（110 例中 2 例）が死亡に至った。

PK

ブリナツモマブの PK プロファイルは、ブリナツモマブ $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を cIV 投与時の 1 サイクル目において評価した（32 例）。1 サイクル目での C_{ss} の平均値（SD）は 771 (312) pg/mL であり、CL の平均値（SD）は 2.27 (3.02) L/hr であった（表 13）。

ブリナツモマブに対する抗薬物抗体は、いずれの被験者においても陰性であった。

表 13 MT103-203 試験において成人の MRD+B-ALL 被験者にブリナツモマブを cIV 投与したときの C_{ss} 及び CL

Summary Statistics	Cycle 1: $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	
	C_{ss} (pg/mL)	CL (L/hr)
No. of subjects	32	32
Mean (SD)	771 (312)	2.27 (3.02)
CV%	40.4	132.8
Median	702	1.65
Range, min – max	60.0 – 1430	0.815 – 18.4
Geometric mean (CV%)	687 (63.2)	1.75 (63.9)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous infusion; CL = clearance; C_{ss} = concentration at steady state; CV = coefficient of variation; min – max = minimum – maximum; MRD = minimal residual disease; SD = standard deviation

Source: Modified from Study MT103-203 PA CSR Table 11-1 (Module 5.3.5.4)

安全性

安全性プロファイルは、R/R B-ALL 患者を対象にブリナツモマブを評価した他の試験で認められた結果と一致した。発現率が 20%を超えた TEAE は、発熱（88.8%、116 例中 103 例）、頭痛（37.9%、116 例中 44 例）、振戦（30.2%、116 例中 35 例）、悪寒（25.9%、116 例中 30 例）、疲労（24.1%、116 例中 28 例）、悪心（23.3%、116 例中 27 例）及び嘔吐（22.4%、116 例中 26 例）であった。高頻度に報告された上記の事象はいずれも、1 サイクル目での発現率が 2、3 又は 4 サイクル目に比較して高値を示した。

グレード3以上のTEAE（5%以上の被験者で発現した基本語）は、好中球減少症（15.5%、116例中18例）、発熱（7.8%、116例中9例）、白血球減少症（6%、116例中7例）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び振戦（それぞれ5.2%、116例中6例）であった。高頻度に報告されたグレード3以上のTEAEのうち、発熱、好中球減少症又は白血球減少症の発現率には、サイクル間での増加傾向は認められなかった。グレード3以上のALT増加及び振戦は1サイクル目においてのみ報告され、発現率は5.2%（それぞれ116例中6例）であった。心再分極には、ブリナツモマブの曝露による顕著な影響は認められなかった。また、本試験における被験者において、ブリナツモマブに対するADAは検出されなかった。

結論

ブリナツモマブの投与により、MRD+B-ALL患者の77.9%において投与開始1サイクル以内にMRD完全寛解が得られ、2サイクル目にはさらに2例がMRD完全寛解を達成した。本試験におけるブリナツモマブのPKパラメータは、ブリナツモマブの他の試験における結果と同様であった。ブリナツモマブ15 µg/m²/dayをcIV投与中のブリナツモマブの曝露量は一定であった。1及び2サイクル目では、PKにおける大きな個体間変動が認められた。安全性プロファイルは、R/R B-ALL患者を対象にブリナツモマブを評価した他の試験の結果と同様であった。

3. 試験間の比較及び解析

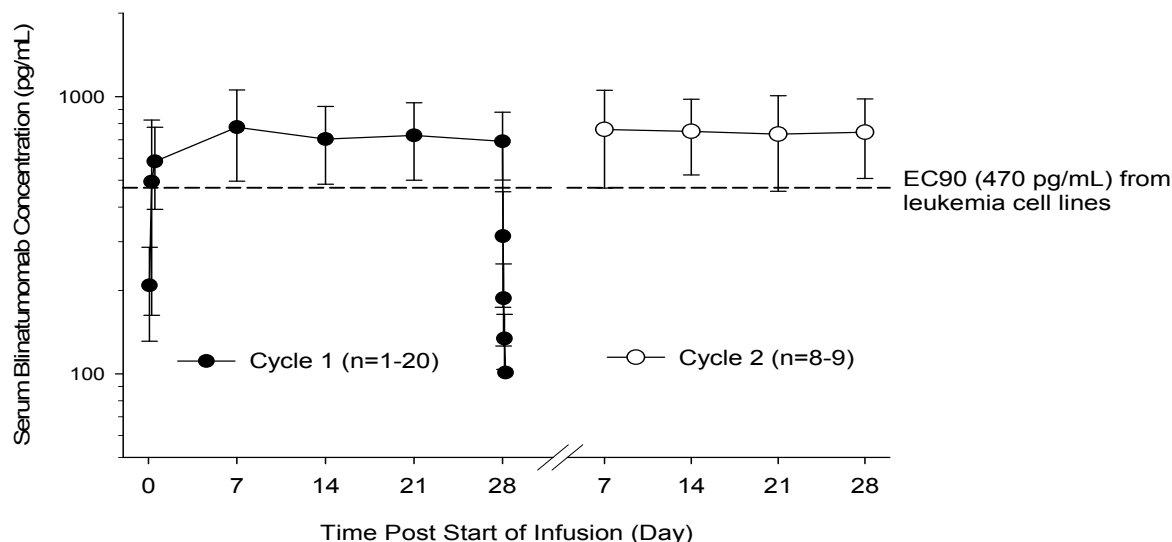
以下の項では、ブリナツモマブの PK（第 3.1 項）及び PD（第 3.2 項）特性及び PK と PD との関係（第 3.3 項）を示す。本承認申請における推奨用量・用法に関する考察を第 3.4 項に示す。さらに、PK 及び PD に影響する可能性のある内因性因子（第 3.5 項）、母集団 PK 解析（第 3.6 項）、QT に対するブリナツモマブの影響（第 3.7 項）、CYP450 活性に対するブリナツモマブ曝露の影響（第 3.8 項）、成人（第 3.9 項）及び小児（第 3.10 項）における探索的曝露量－反応解析、及び日本人と非日本人被験者における PK の比較（第 3.11 項）を示す。

3.1 ブリナツモマブの薬物動態の概要

3.1.1 成人における薬物動態

成人の ALL 及び NHL 被験者における $5\sim 90\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ （BSA 補正用量）又は $9\sim 112\ \mu\text{g}/\text{day}$ （固定用量、 $5\sim 60\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ とほぼ同用量）の用量範囲におけるブリナツモマブの PK を評価した。cIV 投与後の C_{ss} は、投与期間中、採血時期にかかわらず一定であった（図 5）。 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（図 4）し、同等量の BSA 補正用量と固定用量では類似していた（表 16）。よって、いずれの用法・用量についても成人患者に対して使用可能であることが示唆された。

図 5 ブリナツモマブ $15\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を 4 週間 cIV 投与時の 1 及び 2 サイクル目における血清中濃度の平均値（SD）－時間プロファイル



cIV = continuous intravenous; EC_{90} = concentration required to reach 90% of maximal effect; SD = standard deviation

Note: Dashed line indicated the effective concentration needed for 90% suppression of B-cells (EC_{90}) in *in vitro* studies conducted with leukemia cell lines.

Source: Figure 11-1 in the MT103-202 PA CSR (Module 5.3.5.4), the EC_{90} was calculated from data reported in Study Report 103-PCD-0100 (Figure 3B)

V_z の平均値（SD）は、 $4.70\ (4.08)\ \text{L}$ であり、ブリナツモマブは主に血管腔内に分布することが示唆された。

タンパク製剤としてブリナツモマブは、主に通常の異化分解によって小分子のペプチド及び個々のアミノ酸となり、消失すると考えられる (Lin, 2009)。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果からブリナツモマブは CYP450 活性に影響しないことが示唆され (第 3.8 項)、そのためブリナツモマブと CYP450 により代謝される薬物との薬物動態学的相互作用の可能性はないと考えられる。

CL の平均値 (SD) は 3.10 (2.97) L/hr、また $t_{1/2,z}$ の平均値は 2.14 (1.46) 時間であり (表 14)、ブリナツモマブは投与後体内から速やかに消失することが明らかとなったことから、血中ブリナツモマブ濃度を治療域に維持するためには、cIV 投与する必要がある。ブリナツモマブの尿中未変化体排泄率は、60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ cIV 投与時に約 0.2%であったことから、ブリナツモマブにおける腎排泄の寄与は限定的であることが示唆された (第 3.5.3 項)。

BSA 補正用量 (5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ で開始し、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量) 及び固定用量 (9 $\mu\text{g}/\text{day}$ で開始し、28 $\mu\text{g}/\text{day}$ に増量) における C_{ss} の平均値は類似していた (表 16) ことから、いずれの用量についても成人患者に対して使用可能であることが示唆された。所定の用量投与時の PK パラメータ及び C_{ss} の平均値は、Ph+ 及び Ph-B-ALL 被験者と同様に、NHL、MRD+B-ALL 及び R/R B-ALL の被験者において類似していた (表 16)。

R/R B-ALL 患者を対象として 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ 及び 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ の臨床用量を投与した時、MT103-211、00103311、20130265 及び 20120216 試験における C_{ss} の平均値 (SD) は、それぞれ 227 (354) pg/mL 及び 619 (537) pg/mL であった (表 18)。

3.1.2 小児における薬物動態

小児 R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの PK を MT103-205 及び 20130265 試験で評価した。BSA 補正用量を 5~30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の範囲で投与した。cIV 投与時、ノンコンパートメントモデル解析によって得られた V_z 、CL 及び $t_{1/2,z}$ の平均値 (SD) は、それぞれ 4.40 (3.54) L/m^2 、1.87 (1.76) $\text{L}/\text{hr}/\text{m}^2$ 及び 2.28 (1.54) 時間であった (表 15)。

ブリナツモマブの CL が大きいため、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 cIV 投与が必要である。投与後 1 日以内に血中ブリナツモマブは定常状態に到達し、投与サイクルを通して血中ブリナツモマブ濃度は同程度であった。 C_{ss} の平均値は投与した用量範囲においておおむね比例的に増加した (表 17)。

3.1.3 成人と小児における薬物動態の類似性

表 16 及び表 17 に示すとおり、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} は、成人と小児被験者で類似していた。

成人を対象とした試験の解析結果から、体型 (すなわち、体重及び BSA) は CL に影響を及ぼさないことが示唆されている (第 3.5.1 項)。BSA 補正用量を投与した時 (開始用量 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、その後 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量) と固定用量を投与した時 (開始用量 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、その後 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ に増量) の C_{ss} の平均値は類似しており (表 16)、固定用量を用いることが支持された。

表 14 成人の NHL、MRD+B-ALL 及び R/R B-ALL 被験者における cIV 投与後のブリナツモマブの PK パラメータ

Study	Disease	Clearance (CL) (L/hr)				Volume of distribution (V _z) (L)				Terminal half-life (t _{1/2,z}) (hr)			
		N	Mean (SD)	Geo mean (CV%)	Median (range)	N	Mean (SD)	Geo mean (CV%)	Median (range)	N	Mean (SD)	Geo mean (CV%)	Median (range)
MT103-104	NHL	66	2.25 (1.17)	2.03 (46.9)	1.98 (0.714 - 6.32)	33	4.56 (2.50)	4.04 (51.4)	3.95 (1.86 - 11.6)	33	2.44 (1.62)	2.07 (59.4)	1.93 (0.906 - 8.31)
MT103-208	NHL	23	1.96 (0.961)	1.75 (52.0)	1.64 (0.683 - 4.41)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
MT103-202	MRD B-ALL	19	1.83 (0.596)	1.75 (30.2)	1.66 (1.12 - 3.51)	18	3.98 (2.36)	3.45 (57.8)	3.20 (1.47 - 10.8)	18	1.47 (0.530)	1.38 (39.0)	1.42 (0.660 - 2.54)
MT103-203	MRD B-ALL	32	2.27 (3.02)	1.75 (63.9)	1.65 (0.815 - 18.4)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
MT103-206	Ph- R/R B-ALL	36	2.49 (1.18)	2.30 (39.4)	2.16 (1.27 - 7.03)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
MT103-211	Ph- R/R B-ALL	210	3.14 (3.31)	2.25 (89.2)	2.13 (0.356 - 20.5)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
00103311	Ph- R/R B-ALL	222	3.63 (3.12)	2.73 (89.7)	2.82 (0.157 - 22.9)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
20120216	Ph+ R/R B-ALL	38	4.09 (4.04)	2.69 (117.0)	2.28 (0.526 - 19.0)		NA	NA	NA		NA	NA	NA
20130265	Ph- R/R B-ALL	5	1.59 (0.998)	1.39 (59.6)	1.13 (0.800 - 3.27)	5	8.22 (11.7)	4.32 (168.5)	2.38 (1.86 - 29.0)	5	2.60 (2.03)	2.16 (70.1)	1.73 (1.26 - 6.15)
All adult studies	combined	651	3.10 (2.97)	2.33 (82.4)	2.20 (0.157 - 22.9)	56	4.70 (4.08)	3.86 (62.5)	3.61 (1.47-29.0)	56	2.14 (1.46)	1.82 (57.6)	1.58 (0.660 - 8.31)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; CL = clearance; CV% = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; MRD = minimal residual disease positive; NA=not available; Ph+ = Philadelphia chromosome positive; Ph- = Philadelphia chromosome negative; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation; t_{1/2,z} = terminal half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase

Source: MT103-104 supplemental CSR (Module 5.3.5.4), MT103-202 PA CSR (Module 5.3.5.4), MT103-203 PA CSR (Module 5.3.5.4), MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2), MT103-208 PA CSR (Module 5.3.5.4), MT103-211 SA CSR (Module 5.3.5.2), 20120216 PA CSR (Module 5.3.5.2), 20130265 interim CSR (Module 5.3.5.2) and 00103311 PA CSR (Module 5.3.5.1);

表 15 小児の R/R B-ALL 被験者 (MT103-205 及び 20130265 試験) における cIV 投与後のブリナツモマブの PK パラメータ

Study	Age	Disease	Clearance (CL) (L/hr)		Clearance (CL) (L/hr/m ²)			Volume of distribution (V _z) (L)		Volume of distribution (V _z) (L/m ²)			Terminal half-life (t _{1/2, z}) (hr)			
			N	Mean (SD)	Mean (SD)	Geo mean (CV%)	Median (range)	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Geo mean (CV%)	Median (range)	N	Mean (SD)	Geo mean (CV%)	Median (range)
MT103-205	< 2 years	R/R B-ALL	8	0.680 (0.154)	1.57 (0.435)	1.52 (28.9)	1.51 (1.00 -2.17)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MT103-205	2-6 years	R/R B-ALL	21	1.75 (2.05)	2.28 (2.47)	1.50 (116.0)	1.44 (0.325 - 10.7)	9	3.88 (3.03)	5.08 (4.25)	3.44 (132.9)	3.56 (0.821-12.1)	9	2.41 (1.86)	1.96 (72.0)	1.69 (0.862 - 6.04)
MT103-205	7-17 years	R/R B-ALL	16	1.61 (1.05)	1.49 (1.38)	1.17 (72.1)	1.04 (0.604 - 5.84)	11	3.70 (2.85)	2.95 (2.18)	2.27 (91.8)	2.24 (0.569-6.99)	11	2.01 (1.28)	1.71 (63.2)	1.69 (0.653 - 4.62)
20130265	7-17 years	R/R B-ALL	9	2.30 (1.65)	1.83 (0.801)	1.70 (43.1)	1.69 (0.820 - 3.65)	5	6.19 (2.56)	6.38 (3.95)	5.07 (99.9)	8.32 (1.64 - 10.4)	5	2.62 (1.67)	2.15 (84.6)	2.83 (0.941- 4.89)
	All pediatric subjects	combined	54	1.56 (1.46)	1.87 (1.76)	1.43 (80.1)	1.39 (0.325 -10.7)	25	4.27 (2.92)	4.40 (3.54)	3.10 (111.6)	3.04 (0.569 -12.1)	25	2.28 (1.54)	1.88 (67.8)	1.69 (0.653 - 6.04)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; CL = clearance; CV% = coefficient of variation; Geo mean = geometric mean; NA=not available; PK = pharmacokinetic; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation; t_{1/2,z} = terminal elimination half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase

The mean body surface area in patients between < 2 and 17 years of age was 0.91 m².

Source: MT103-205 PA CSR (Module 5.3.5.2) and 20130265 interim CSR (Module 5.3.5.2);

表 16 成人の NHL、MRD+B-ALL 及び R/R B-ALL 被験者における用量ごとのブリナツモマブの C_{ss} の平均値 (SD)

Disease Study	Mean (SD) C _{ss} (pg/mL) (n)				
	Daily dose ^a				
	5 µg/m ² or 9 µg	15 µg/m ² or 28 µg	30 µg/m ²	60 µg/m ² or 112 µg	90 µg/m ²
Adult Subjects					
NHL					
MT103-104 (pg/mL)	210 (84.9) (n=32)	651 (307) (n=36)	1210 (476) (n=6)	2730 (985) (n=34)	3490 (904) (n=4)
MT103-208 (pg/mL)	277 (210) (n=20)	565 (208) (n=16)	NA	2800 (1150) (n=12)	NA
MRD+ B-ALL					
MT103-202 (pg/mL)	NA	696 (147) (n= 19)	NA	NA	NA
MT103-203 (pg/mL)	NA	771 (312) (n= 32)	NA	NA	NA
R/R B-ALL					
MT103-206 (pg/mL)	167 (66.0) (n=31)	553 (238) (n=34)	1180 (820) (n=5)	NA	NA
MT103-211 (pg/mL)	246 (305) (n=178)	632 (510) (n=188)	NA	NA	NA
00103311 (pg/mL)	211 (413) (n=156)	592 (553) (n=191)	NA	NA	NA
20120216 (pg/mL)	155 (106) (n=8)	673 (614) (n=28)	NA	NA	NA
20130265 (pg/mL)	135 (41.7) (n=4)	907 (403) (n=5)	NA	NA	NA

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C_{ss}=steady state concentration; ^aC_{ss} in cycle 1 of each studies are included as it contained the most subjects; and C_{ss} averaged over multiple cycles; MRD = minimal residual disease; N = number of patients; NA = not available; NHL = non Hodgkin's lymphoma; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

Fixed dosing was administered in the MT103-211, 00103311, 20120216 and 20130265 (adult subjects) study.

Source: MT103-104 supplemental CSR (Module 5.3.5.4), MT103-202 PA (Module 5.3.5.4), MT103-203 PA CSR (Module 5.3.5.4), MT103-205 PA CSR (Module 5.3.5.2), MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2), MT103-208 PA CSR (Module 5.3.5.4), MT103-211 SA CSR (Module 5.3.5.2), 20120216 PA CSR (Module 5.3.5.2), 20130265 interim CSR (Module 5.3.5.2) and 00103311 PA CSR (Module 5.3.5.1)

表 17 小児の R/R B-ALL 被験者における用量ごとのブリナツモマブの C_{ss} の平均値

Disease Study	Mean (SD) C _{ss} (pg/mL) (n)				
	Daily dose				
	5 µg/m ² or 9 µg	15 µg/m ² or 28 µg	30 µg/m ²	60 µg/m ² or 112 µg	90 µg/m ²
Pediatric Subjects (< 2 – 17 years of age)					
R/R B-ALL					
MT103-205					
(< 2 years)	110 (42.6)	508 (215)	NA	NA	NA
(pg/mL)	(n=8)	(n=8)			
(2-6 years)	208 (275)	434 (353)	2300	NA	NA
(pg/mL)	(n=10)	(n=15)	(n=2)		
(7-17 years)	157 (109)	686 (510)	1210 (635)	NA	NA
(pg/mL)	(n=9)	(n=11)	(n=5)		
20130265					
(7-17 years)	107 (42.7)	361 (137)	NA	NA	NA
(pg/mL)	(n=7)	(n=7)			
All (< 18 years)	151 (161)	504 (366)	1520 (1020)	NA	NA
(pg/mL)	(n=34)	(n=41)	(n=7)		

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C_{ss}=steady state concentration in cycle 1; n = number of subjects; NA = not available; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

Source: Study MT103-205 PA CSR and Study 20130265 interim CSR (Module 5.3.5.2).

表 18 成人の R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブ 9 µg/day 及び 28 µg/day 投与後の C_{ss} の平均値 (SD)

Study	Mean (SD) C _{ss} (pg/mL) (n)	
	9 µg/day	28 µg/day
MT103-211	246 (305) (n=178)	632 (510) (n=188)
00103311	211 (413) (n=156)	592 (553) (n=191)
20120216	155 (106) (n=8)	673 (614) (n=28)
20130265	135 (41.7) (n=4)	907 (403) (n=5)
Overall	227 (354) (n=346)	619 (537) (n=412)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C_{ss} = steady state concentration; n = number of patients; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

C_{ss} in cycle 1 of each studies are included as it contained the most subjects.

Fixed dosing (9 µg/day and 28 µg/day) was administered in the MT103-211, 00103311, 20120216 and 20130265 studies.

Source: MT103-211 SA CSR (Module 5.3.5.2), 20120216 PA CSR (Module 5.3.5.2), 20130265 interim CSR (Module 5.3.5.2) and 00103311 PA CSR (Module 5.3.5.1);

3.2 ブリナツモマブの薬力学の概要

ブリナツモマブは、B 前駆細胞性 ALL 細胞を含む正常及び悪性の B 細胞上に発現する CD19 及び TCR 複合体の CD3 に結合することにより内在性 T 細胞を活性化させる (Klinger et al, 2012)。ブリナツモマブによって近接させられることで、細胞溶解性のシナプスを形成し (Nagorsen et al, 2011, Offner et al, 2006)、本来の細胞障害性 T 細胞反応に極めて類似した標的細胞に特異的な細胞毒性を誘導する。

ブリナツモマブは、細胞接着分子の一過性のアップレギュレーション、細胞溶解性タンパクの産生、炎症性サイトカインの放出及び T 細胞の増殖と関連しており、CD19+T 細胞を消失させる。臨床試験では PD の測定項目として、リンパ球、リンパ球サブセット及びサイトカインを含めた。cIV 投与した ALL、又は NHL 患者を対象とした試験において、同様の PD プロファイルが認められた。ブリナツモマブに対する PD 反応は、下記に示したとおり主として T 細胞の再分布、活性化及び増殖、B 細胞の枯渇及び一過性のサイトカイン上昇により特徴付けられた。

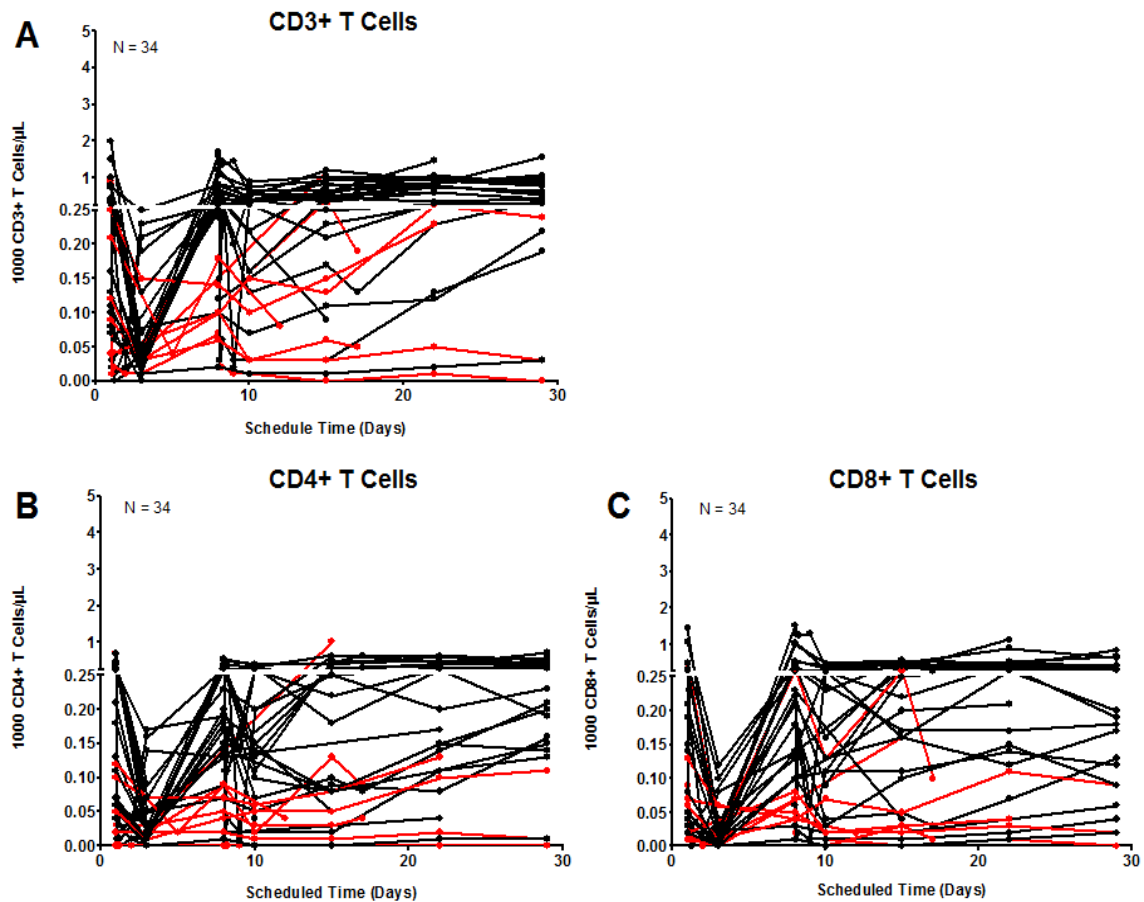
3.2.1 成人における薬力学

3.2.1.1 T 細胞動態

ブリナツモマブを cIV 投与開始後、末梢血中の T 細胞は、初期に非常に低い値まで急速に低下し、この現象は再分布として説明された (Klinger et al, 2012)。初期の低下後、T 細胞は増加し始め、ベースラインに達した。ベースライン値に回復するまでの時間は、被験者によって様々 (7~30 日) であった。ベースラインを上回る T 細胞の増加が数名の被験者に認められた。CD4+T 細胞及び CD8+T 細胞は CD3+T 細胞と同様の動態プロファイルが認められた。T 細胞のベースラインにおける個体間変動は大きかった (図 6)。個々の R/R B-ALL 患者における T 細胞の動態プロファ

イル（MT103-206 試験）を図 6 に示した。T 細胞の動態プロファイルは、評価した NHL 及び ALL 患者で同様であった。T 細胞動態に対するブリナツモマブ曝露の影響の評価を第 3.3.1 項に示す。

図 6 1 サイクル目における末梢血中 CD3+T 細胞の動態



Note: (A) Individual CD3+, (B) CD4+, and (C) CD8+ T-cell counts detected in peripheral blood of 34 evaluable patients during the first 28-day continuous blinatumomab IV infusion. Black lines represent patients who achieved a hematological complete remission (CR/CRh*) during the first 2 cycles of blinatumomab treatment; red lines represent patients without CR/CRh* during the first 2 treatment cycles.

Source: MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2)

各試験のベースラインにおける T 細胞数を表 19 に示す。ベースラインにおける T 細胞数と人口統計学的特性（年齢、性別、体重、BSA）との関係のプロットを図 7 に示す。人種ごとのベースラインにおける T 細胞数については図 8 に示す。ベースラインにおける末梢血中の T 細胞数には個体間変動が認められ、試験間及び検討したがん腫間で同様と考えられた（表 19）。T 細胞数と検討した人口統計学的特性との間に明らかな関連性は認められなかった（図 7、図 8）。

表 19 NHL、MRD+ 及び R/R B-ALL 被験者のベースラインにおける末梢血中の T 細胞数の
 平均値 (±SD)

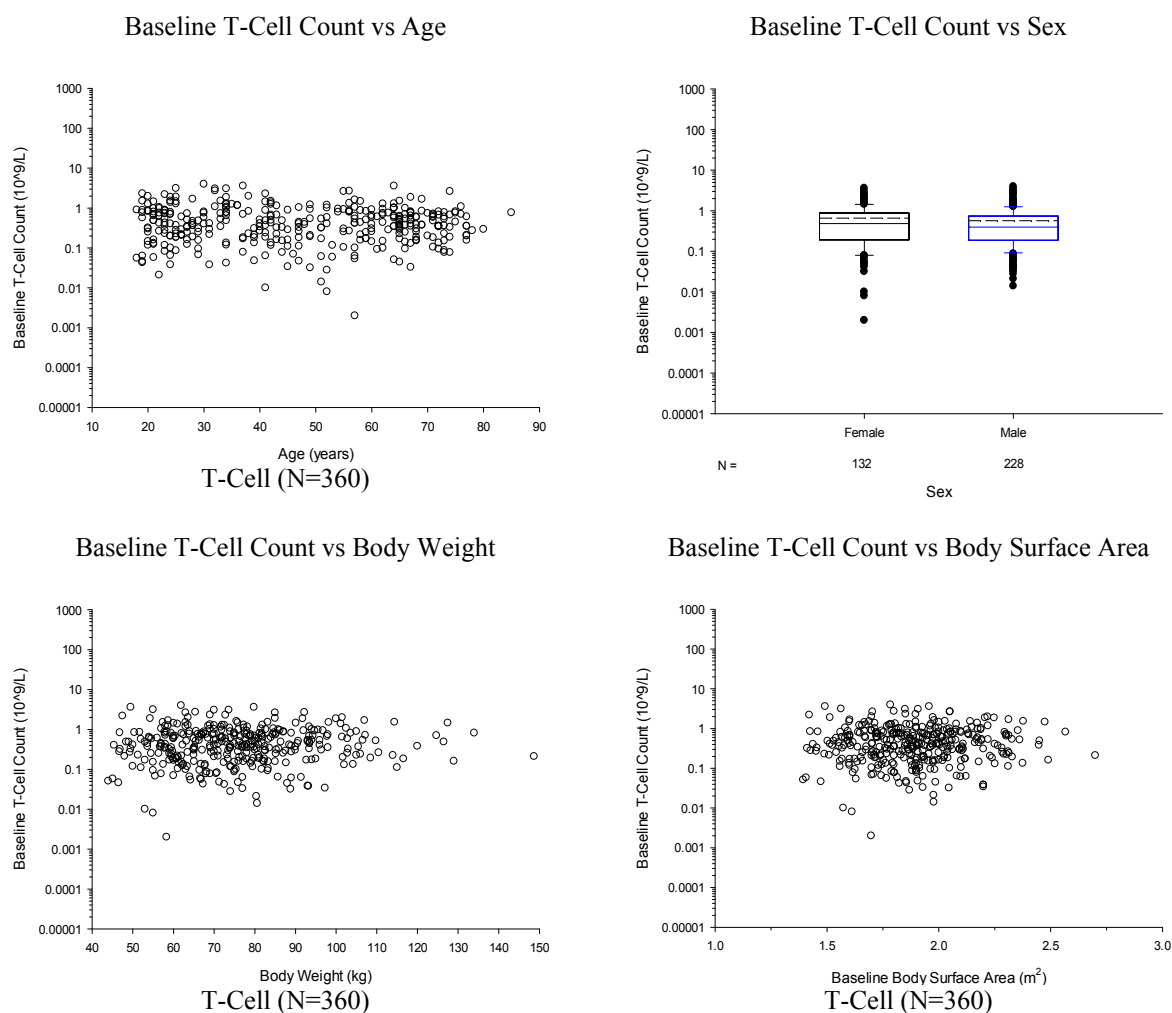
Study	Disease	N	CD3 ⁺ T Cells (10 ⁹ /L)
MT103-104	NHL	76	0.470 ± 0.395
MT103-202	MRD+ B-ALL	21	0.499 ± 0.292
MT103-206	R/R B-ALL	31	0.486 ± 0.619
MT103-208	NHL	25	0.344 ± 0.229
MT103-211	R/R B-ALL	207	0.711 ± 0.714

ALL = acute lymphoblastic leukemia; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

Only studies with available data were summarized.

Source: [REDACTED]; MT103-104 (Module 5.3.5.4), MT103-202 (Module 5.3.5.4), MT103-206 (Module 5.3.5.2), MT103-208 (Module 5.3.5.4) and MT103-211 (Module 5.3.5.2) CSRs

図 7 年齢、性別、体重及び BSA ごとのベースラインにおける末梢血中の T 細胞数

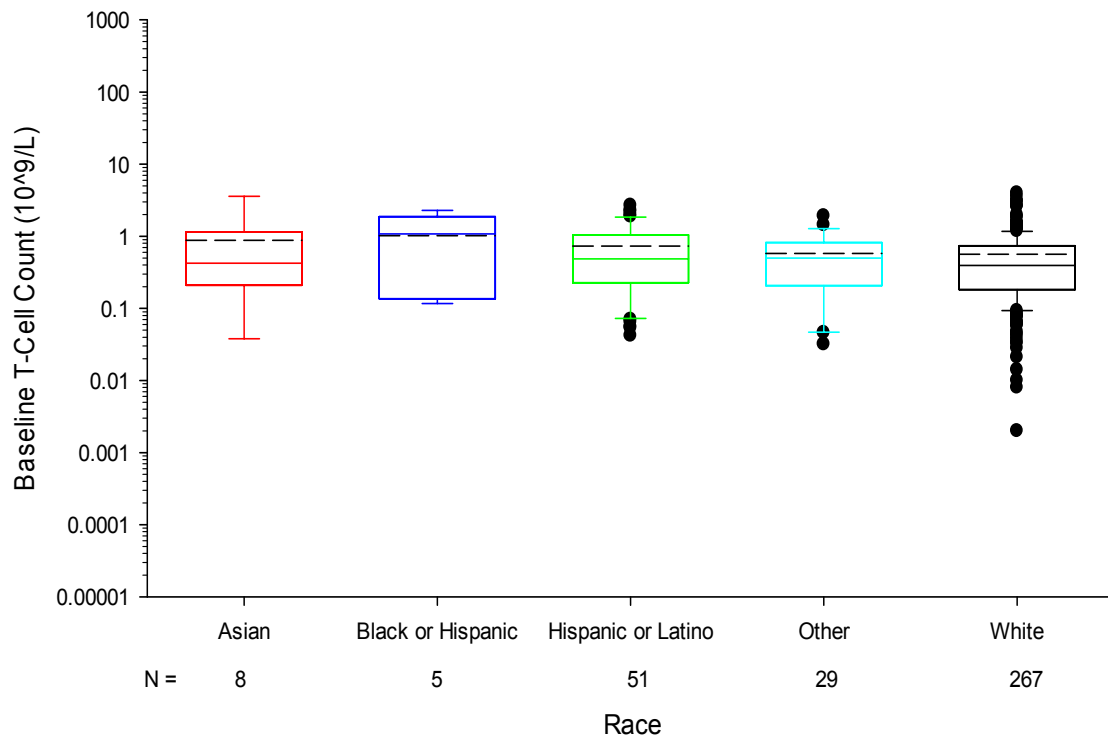


BSA = body surface area

Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: [REDACTED]

図 8 人種ごとのベースラインにおける末梢血中の T 細胞数



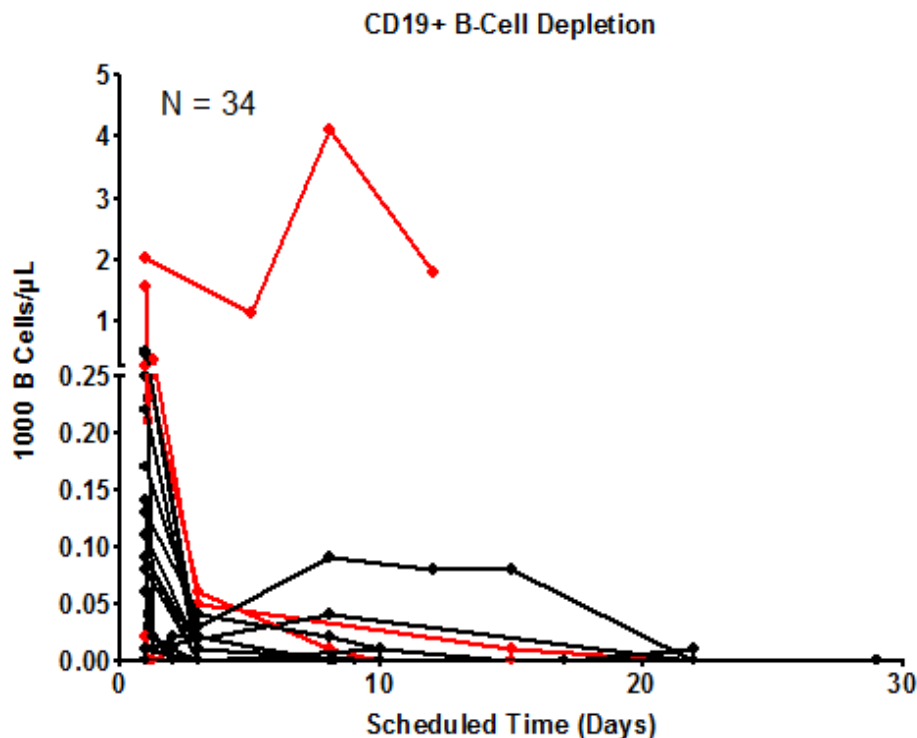
Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: [REDACTED]

3.2.1.2 B 細胞動態

5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 以上の用量では、MT103-206 試験の多くの R/R B-ALL 被験者において投与期間中に末梢血中の B 細胞は速やかに低下し検出下限未満となった（図 9）。臨床的抗腫瘍効果が認められた被験者における各サイクルの休薬期間で、末梢血中の B 細胞数の回復は認められなかった。0.5 及び 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与した被験者において B 細胞の不完全な枯渇がみられた。また、より高用量を投与した無効例においても B 細胞の不完全な枯渇がみられた。評価した NHL 患者（MT103-104 試験）及び ALL 患者（MT103-206 及び MT103-211 試験）の B 細胞動態プロファイルは類似していた。B 細胞動態に対するブリナツモマブ曝露の影響の評価を第 3.3.2 項に示す。

図 9 R/R B-ALL 被験者の 1 サイクル目における末梢血中の CD19+B 細胞数の動態



ALL = acute lymphoblastic leukemia; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

Note: Individual B-cell counts detected in peripheral blood of 34 evaluable patients during the first 28-day continuous blinatumomab IV infusion. Black lines represent patients who achieved a hematological complete remission (CR/CRh*) during the first 2 cycles of blinatumomab treatment; red lines represent patients without CR/CRh* during the first 2 treatment cycles.

Source: MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2)

各試験のベースラインにおける末梢血中の B 細胞数の概要を表 20 に示す。ベースラインにおける B 細胞数と人口統計学的特性（年齢、性別、体重、BSA）との関係を示すプロットを図 10 に示す。人種ごとのベースラインにおける B 細胞数を図 11 に示す。ベースラインにおける末梢血中の B 細胞数に大きな個体間変動が認められた。入手したデータの中で最も高い平均値は、MT103-211 試験で認められた。末梢血中の B 細胞数については、検討したいずれの人口統計学的特性とも関連性は認められなかった（図 10、図 11）。

表 20 NHL、MRD+B-ALL 及び R/R B-ALL 被験者のベースラインにおける末梢血中の B 細胞数の平均値 (±SD)

Study	Disease	N	CD19+B Cells ($10^9/L$)	
			Mean (SD)	Median (range)
MT103-104	NHL	76	0.627 (1.79)	0.0739 (0.00 - 12.3)
MT103-202	MRD+B-ALL	21	0.0718 (0.117)	0.0166 (0.00112 - 0.454)
MT103-206	R/R B-ALL	27	0.232 (0.475)	0.0780 (0.00 - 2.03)
MT103-208	NHL	25	0.0276 (0.0834)	0.00 (0.00 - 0.410)
MT103-211	R/R B-ALL	207	4.56 (11.5)	0.204 (0.00 - 75.5)

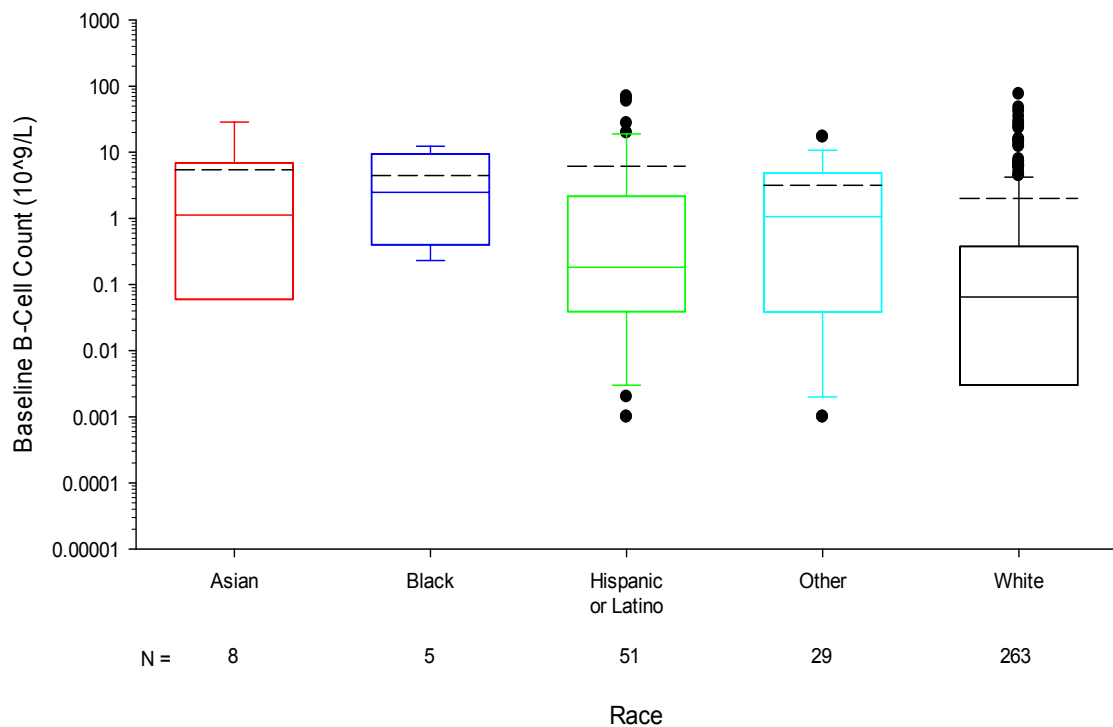
ALL = acute lymphoblastic leukemia; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma;

R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

Source: [REDACTED];

MT103-206 (Module 5.3.5.2) and MT103-211 (Module 5.3.5.2) CSRs

図 11 人種ごとのベースラインにおける末梢血中の B 細胞数



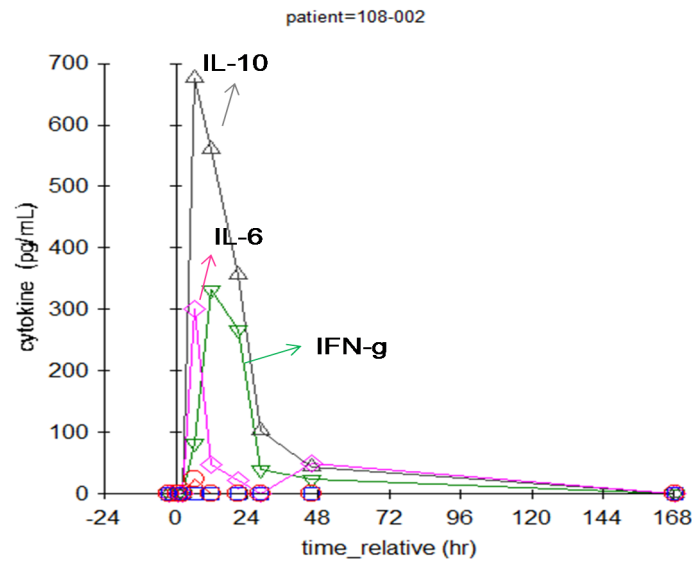
Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: [REDACTED]

3.2.1.3 サイトカイン動態

サイトカインとして TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-4、又は IFN- γ を測定した。一部の被験者において、ブリナツモマブを IV 投与開始後の 2 日間に一過性のサイトカイン（主に IL-10、IL-6 及び IFN- γ ）の上昇がみられた。NHL 患者 1 例のサイトカインの動態プロファイルを図 12 に示した。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（図 12）。その後のサイクルでは、より少数の被験者で、より低いサイトカイン上昇が認められた（表 21）。サイトカインの動態は評価した NHL 及び ALL 患者において類似していた。サイトカインの動態に対するブリナツモマブの用量の影響の評価について第 3.3.3 項に示す。

図 12 ブリナツモマブ cIV 投与後の血中サイトカイン濃度-時間プロファイル



IFN-g = interferon gamma; IL = interleukin; cIV = continuous intravenous

Source: Individual cytokine data from Study MT103-104 Supplemental CSR (Module 5.3.5.4)

表 21 R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブ cIV 投与後、投与中の血清中サイトカインの最高血中濃度の平均値 (±SD、pg/mL)

Cycle/ week	Dose ($\mu\text{g}/\text{d}$)	No. of subjects	IL-10 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
C1/W1	9	184	589 $\pm$ 822	826 $\pm$ 2390	93 $\pm$ 409	25 $\pm$ 45	30 $\pm$ 125
C1/W2	28	175	96 $\pm$ 136	234 $\pm$ 681	27 $\pm$ 83	11 $\pm$ 5	10 $\pm$ 3
C2/W1	28	95	397 $\pm$ 633	315 $\pm$ 952	23 $\pm$ 46	11 $\pm$ 5	12 $\pm$ 15
C3/W1	28	41	428 $\pm$ 941	69 $\pm$ 114	22 $\pm$ 28	10 $\pm$ 2	12 $\pm$ 7.8

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C = cycle; W=week; IL = interleukin; IFN- γ = interferon-gamma; cIV = continuous intravenous; R/R = relapsed/refractory; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; SD = standard deviation

Cytokine assay lower limit of detection (LOD) was 20 ng/mL and lower limit of quantitation (LLOQ) was 125 pg/mL. Data below LOD were set to 10 pg/mL for calculation while data > LOD were used as measured in the summary statistics.

Source: Table 11-1 in MT103-211 PA CSR (Module 5.3.5.2)

R/R B-ALL 患者において、1 週目の初回投与後に認められたサイトカインの最高血中濃度を表 22 に示す。R/R B-ALL 患者に対して、初回用量 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 又は 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与後のサイトカインの最高血中濃度は類似していると思われた。サイトカインの最高血中濃度は個体間で大きく異なっていた。

表 22 R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブ cIV 投与後の 1 サイクル目、1 週目の
サイトカインの最高血中濃度の平均値 (±SD)

Study Initial Dose	N	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
MT103-206 (R/R B-ALL)							
5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	29	143 (217)	25 (26)	< LOD	1248 (2937)	895 (1222)	48 (116)
15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	7	1804 (4007)	78 (90)	< LOD	8067 (8551)	3150 (5150)	168 (193)
MT103-211 (R/R B-ALL)							
9 $\mu\text{g}/\text{day}^a$	220	86.5 (376)	25.3 (44.3)	< LOD	1005 (3358)	598 (801)	32.5 (120)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; cIV = continuous intravenous; LOD = lower limit of detection; R/R = relapsed/refractory; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; SD = standard deviation

Lower limit of detection (LOD) = 20 pg/mL; Lower limit of quantitation (LOQ) = 125 pg/mL.

^a 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ dose is equivalent to 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ dose.

Only studies with available data were summarized.

Source: Study MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2), Study MT103-211 SA CSR (Module 5.3.5.2)

3.2.2 小児における薬力学

MT103-205 試験では、サイトカイン値を測定したが、末梢血中のリンパ球のサブセットは定期的に測定しなかった。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、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（表 9）。多くの被験者においてサイトカインのピーク濃度は、1 サイクル目の 1 日目又は 2 日目に認められた。測定したサイトカインのうち IL-6、IL-10 及び IFN- γ は大きく上昇し、IL-2 及び TNF- α についてはベースラインからの変動は限定的であった（表 9）。

3.2.3 成人と小児における薬力学的類似性

上述のとおり、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 細胞については測定しなかった。このため、小児及び成人の R/R B-ALL 被験者（それぞれ MT103-205 試験及び MT103-211 試験）におけるサイトカイン値のみを比較した。

成人及び小児の R/R B-ALL 被験者に対して推奨用法・用量（すなわち曝露量の観点で同等である小児用量 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 及び成人用量 9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）でブリナツモマブを投与したときのサイトカイン上昇の程度を表 23 に示す。限られた小児被験者のデータではあるが、IL-10 及び IL-2 の上昇の程度は小児と成人で類似していると考えられ、また、IL-6、IFN- γ 及び TNF- α の上昇の平均については、小児でより大きいと考えられた。サイトカインの放出の程度には、エフェクター T 細胞の活性、ベースラインの腫瘍量、個々の被験者の疾患因子、投与に関連した因子、投与期間（例えば 1 週目にサイトカインが最も上昇する）及びブリナツモマブの投与量等、複数の因子が影響する可能性がある。

表 23 成人及び小児の R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブ cIV 投与後の
サイトカインの最高血中濃度の平均値 (±SD、pg/mL)

Cycle/ week	Dose*	No. of subjects	IL-10 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Pediatric Study: MT103-205							
C1/W1	5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$	31	562 $\pm$ 710	4970 $\pm$ 17000	207 $\pm$ 516	23 $\pm$ 23	87.3 $\pm$ 241
C2/W1	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$	14	432 $\pm$ 692	892 $\pm$ 2370	47.6 $\pm$ 51.5	14 $\pm$ 9	10 $\pm$ 0
C3/W1	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Adult Study: MT103-211							
C1/W1	9 $\mu\text{g}/\text{d}$	184	589 $\pm$ 822	826 $\pm$ 2390	93 $\pm$ 409	25 $\pm$ 45	30 $\pm$ 125
C2/W1	28 $\mu\text{g}/\text{d}$	95	397 $\pm$ 633	315 $\pm$ 952	23 $\pm$ 46	11 $\pm$ 5	12 $\pm$ 15
C3/W1	28 $\mu\text{g}/\text{d}$	41	428 $\pm$ 941	69 $\pm$ 114	22 $\pm$ 28	10 $\pm$ 2	12 $\pm$ 8

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C = cycle; d = day; W=week; IL = interleukin; IFN- γ = interferon gamma; cIV = continuous intravenous; R/R = relapsed/refractory; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; SD = standard deviation

Cytokine assay lower limit of detection (LLOD) was 20 ng/mL and lower limit of quantitation (LLOQ) was 125 pg/mL. Data below LLOD were set to 10 pg/mL for calculation while data > LLOD were used as measured in the summary statistics. *5 and 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ doses are equivalent to 9 and 28 $\mu\text{g}/\text{d}$ doses

Source: Table 11-1 of Study MT103-205 PA CSR (Module 5.3.5.2) and Table 11-1 of Study MT103-211 PA CSR (Module 5.3.5.2)

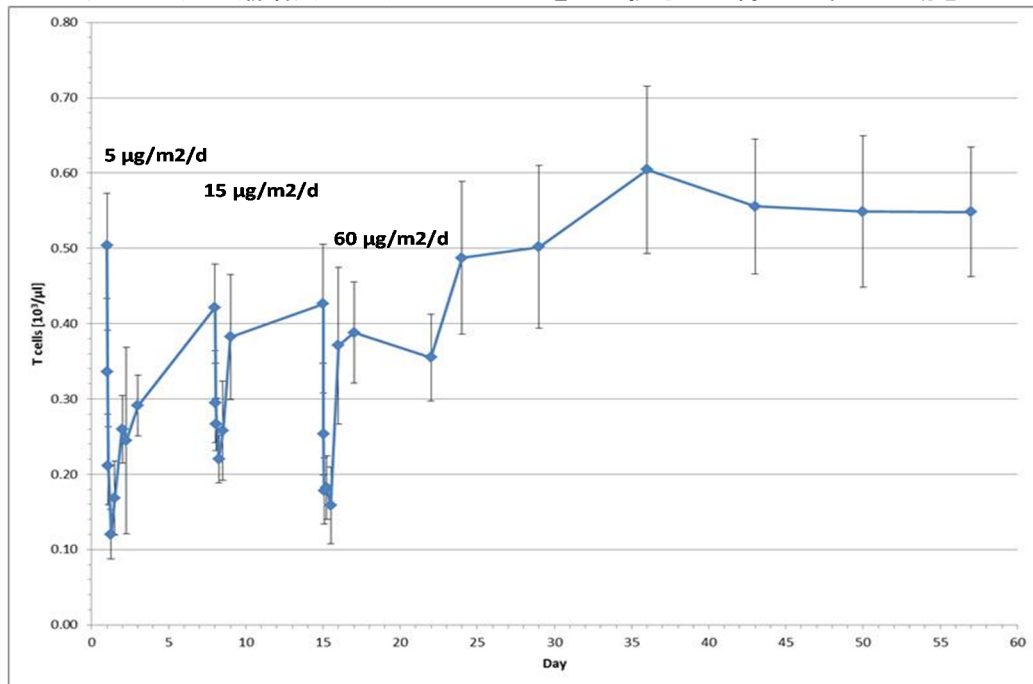
3.3 薬物動態と薬力学との関係

3.3.1 ブリナツモマブの曝露量と T 細胞との関係

T 細胞の再分布は投与開始時、又は増量時に認められた (図 13)。T 細胞の増殖はブリナツモマブ投与中に認められている (図 14)。T 細胞の再分布及び増殖は、ブリナツモマブの用量と関連している可能性がある (表 24)。表 24 に示したとおり、初回投与量が高用量であったコホートの T 細胞数の最低値の平均は低かった。これらのデータから、T 細胞数の個体間変動は大きいものの、T 細胞の分布が用量と関連している可能性が示唆された。低い開始用量から目標用量である高用量への漸増した投与方法レジメン (図 13) では、T 細胞数の最低値はブリナツモマブの投与量及び漸増のタイミングに依存していた (表 24 の最終行)。

非臨床試験において、T 細胞活性をサイトカイン放出及び T 細胞表面活性マーカーである CD69 及び CD25 発現の測定により評価した結果、T 細胞活性は、標的である CD19+B 細胞の存在に強く依存していることが明らかとなった (Brischwein et al, 2007)。MT103-104 試験では、T 細胞 CD4+ 及び CD8+ T 細胞上の活性マーカーである CD69 の発現が、投与開始直後及び増量時に亢進することが明らかとなった。

図 13 用量漸増法でブリナツモマブを cIV 投与した際の T 細胞の動態

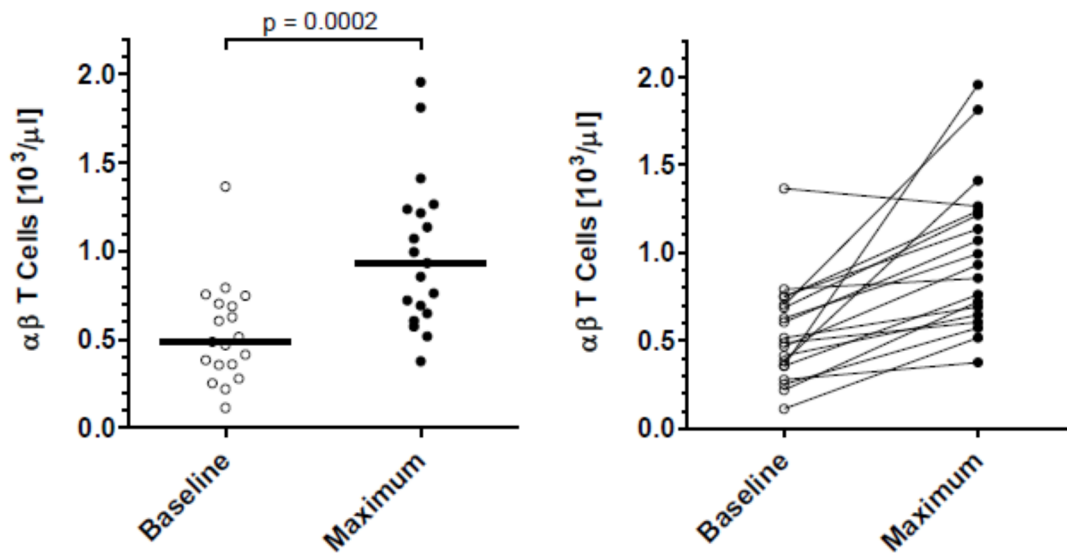


cIV = continuous intravenous

Blinatumomab was administered via continuous IV infusion at 5 µg/m²/day on Days 1-7, 15 µg/m²/day on Days 8-14 and at 60 µg/m²/day on ≥ Day 15.

Source: MT103-104 supplemental CSR

図 14 ブリナツモマブ投与時の T 細胞の増殖



Source: Klinger et al, 2012

表 24 T細胞の動態パラメータ

Dose (N)	Time (day)		Mean ($\pm$ SEM) T-Cells ($10^{-3}/\mu\text{l}$)		
	Nadir	Maximum	Baseline	Nadir	Maximum
0.5 - 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (N=12)	1.25	29	0.411 ± 0.059	0.098 ± 0.029	0.500 ± 0.113
15 - 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (N=19)	1.5	22	0.342 ± 0.056	0.068 ± 0.028	0.729 ± 0.175
60 - 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ (N=13)	1.1	8	0.644 ± 0.173	0.034 ± 0.014	0.770 ± 0.243
60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ target dose achieved with dose stepping ^a (N=32)	1.25	36	0.503 ± 0.070	0.120 ± 0.033	0.605 ± 0.111
	8.25			0.220 ± 0.031	
	15.5			0.158 ± 0.051	

SEM = standard error of the mean

^a Dose stepping includes 5 to 60, 15 to 60 and 5 to 15 to 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ with 1 week interval between dose steps.

Source: MT103-104 Supplemental CSR (Module 5.3.5.4)

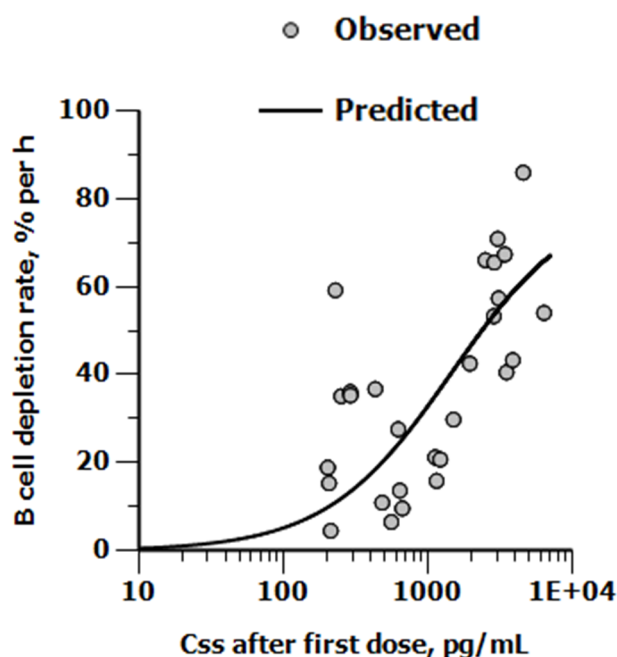
T細胞の経時的推移は試験間で同様であり、病型（すなわち NHL 及び ALL）の影響は認められなかった（MT103-104 CSR、MT103-202 PA CSR）。T細胞の動態はベースラインのT細胞数に関係する可能性があるため、各試験におけるT細胞のベースライン値を要約し（表 19）、ベースラインのT細胞数と人口統計学的特性との関係を検討した。その結果、各試験で同様に、ベースラインのT細胞数における大きな個体間変動が認められた。また、ベースラインにおけるT細胞数にはいずれの人口統計学的特性との関係は認められなかった（図 7）。

3.3.2 ブリナツモマブの曝露量とB細胞との関連性

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

R/R B-ALL患者集団において収集されたデータ（MT103-206 及び MT103-211 試験）の開始用量は 3 用量（5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 又は 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 又は 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、及び 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）に限られ、また多くの患者に対して増量投与（例えば、開始用量 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ から 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ への増量、又は 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ から 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ への増量）をした。これらの試験においてはスパースサンプリングによりB細胞数測定用試料を採取したため、急速なB細胞の枯渇の推移を評価することはできなかった。これらの理由から、5～90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ と広範囲の開始用量を評価した MT103-104 試験の NHL 患者のデータを用いて曝露量とB細胞との関連性を評価した。

MT103-104 試験では、用量範囲 5～90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ で投与開始後、早期（0～6 時間）のB細胞の枯渇の割合を検討した。初回投与後の C_{ss} と時間ごとのB細胞の枯渇の割合（ K_{dep} ）との関係を図 15 に示した。B細胞の枯渇の割合は C_{ss} の増加に伴い上昇したことから、高いブリナツモマブ濃度は、末梢血中のB細胞及びおそらくは骨髄B細胞のより早期の消失と関連していることが示唆された。

図 15 B 細胞の枯渇の割合と C_{ss} との関係

C_{ss} = 定常状態での血清中濃度

Source: Hijazi et al, JCO 2013 (ASCO poster 3051)

末梢血中の B 細胞の動態はベースラインにおける B 細胞数と関係する可能性があると考えられたため、各試験のベースラインにおける B 細胞数を要約し（表 20）、その他のベースラインにおける人口統計学的特性の因子との関係について検討した（図 10、図 11）。その結果、ベースラインにおける B 細胞数に大きな個体間変動が認められ、平均値で最も高い値は MT103-211 試験で認められた。MT103-206 及び MT103-211 試験での同一の病型（例えば R/R B-ALL）において、MT103-211 試験のベースラインにおける B 細胞数は、MT103-206 に比較して有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。これは被験者のベースライン特性の違い（例えば、過去の再発回数が多い被験者の割合は、MT103-211 試験でより高かったこと [モジュール 2.7.3 有効性の概要、表 32、表 36]）を反映している可能性があった。このような違いが完全寛解率（すなわち CR/CRh*）に関連する可能性がある（表 25）。ベースラインにおける B 細胞数は、いずれの人口統計学的特性にも関連していないと考えられた（図 10、図 11）。

表 25 R/R B-ALL 被験者におけるベースラインの末梢血中の B 細胞数と臨床的抗腫瘍効果との関係

Study	Dose	N	CD19 ⁺ B Cells ($10^9/L$)		N	CR/CRh*
			Mean (SD)	Median (range)		
MT103-206	5-30 $\mu g/m^2/day^a$	27	0.232 (0.475)	0.0780 (0.00-2.03)	36	69.4%
MT103-211	9-28 $\mu g/day$	207	4.56 (11.5)	0.204 (0.00-75.5)	189	43.9%

ALL = acute lymphoblastic leukemia; CR/CRh* = complete remission or complete remission with partial hematological recovery; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation

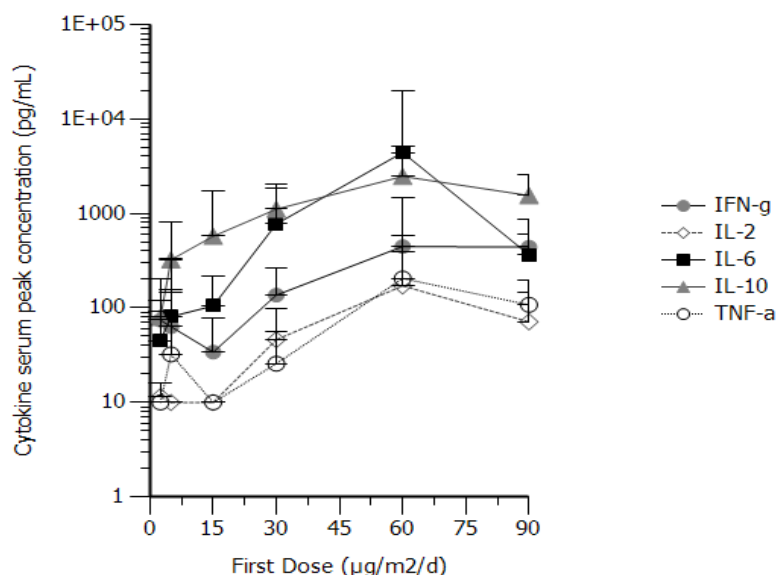
^a Dose regimens in Study MT103-206 were 15 $\mu g/m^2/day$, or dose steps from 5 to 15 $\mu g/m^2/day$, or 5 to 15 to 30 $\mu g/m^2/day$.

Source: [REDACTED]; MT103-206 CSR (Module 5.3.5.2) and MT103-211 CSR (Module 5.3.5.2)

3.3.3 ブリナツモマブの曝露量とサイトカインとの関係

ブリナツモマブの曝露量とサイトカインとの関係を検討した結果、B細胞の存在下において、被験者集団（例えば NHL、ALL）にかかわらず、高い開始用量は一過性のサイトカイン上昇の程度が大きいことと関連する可能性が考えられた。ブリナツモマブの曝露量と B 細胞との関係を検討した結果については上述したとおり、R/R B-ALL 被験者集団のデータは 3 用量（主に $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 又は $9 \mu\text{g}/\text{day}$ 、 $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 又は $28 \mu\text{g}/\text{day}$ 、及び $30 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の少数データ）に限られていた。そのため用量依存的なサイトカインの上昇については、広範囲の用量（ $5 \sim 90 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）のブリナツモマブが投与された MT103-104 試験の NHL 被験者から得たデータを用いて評価した。NHL 被験者に初回投与した後のサイトカインのピーク濃度を図 16 に示した。サイトカインのピーク濃度は、用量 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 以上で頭打ちしたと考えられた。個体間変動は大きかった（表 26）。その後のサイクルにおけるサイトカインの上昇の程度は小さく、上昇が認められた被験者数も少なかった（表 21）。このことから、ブリナツモマブが結合可能な末梢における標的細胞数が多いこともまた顕著なサイトカイン上昇の条件であることが示唆された。

図 16 ブリナツモマブ投与開始後の血清中サイトカインのピーク濃度の平均値（SD）



IFN-g = interferon-gamma; IL = interleukin; SD = standard deviation; TNF-a = tumor necrosis factor-alpha

Source: Study MT103-104 CSR (Module 5.3.5.4)

3.3.4 用量とサイトカインとの関係

NHL 及び ALL 被験者について、開始用量ごとのサイトカインの上昇の程度を、それぞれ表 26 及び表 27 に示した。

MT103-104 試験及び MT103-206 試験で示したように、サイトカインのピーク濃度は、開始用量が高くなるにしたがってより高値を示した。本結果は一過性のサイトカインのピーク濃度及びそれに伴って発現する反応を低減する目的で開始用量を低くすることを支持した。

開始用量が同一のとき、サイトカインの上昇の程度は MT103-202 試験の MRD+ALL 被験者と比較して MT103-206 及び MT103-211 試験の R/R B-ALL 被験者でより高い傾向が認められた。これは MT103-202 試験（MRD+ALL）で認められたように芽球数が少ない被験者では、芽球数が多い被験者と比較してサイトカイン上昇が顕著でない（MT103-206 試験 [R/R B-ALL]）という知見と一致していた（表 27）。

表 26 NHL 被験者におけるブリナツモマブ cIV 投与 1 週目の血清中サイトカインのピーク濃度の平均値 (SD)

Dose (n)	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-12 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
< 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=9)	74.2 $\pm$ 127	< LOD	< LOD	45.2 $\pm$ 47.2	79.4 $\pm$ 40.1	< LOD	< LOD
5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=36-37)	63.3 $\pm$ 94.3	< LOD	< LOD	80.9 $\pm$ 255	323 $\pm$ 488	< LOD	32.2 $\pm$ 116
15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=18)	34.1 $\pm$ 42.9	< LOD	< LOD	105 $\pm$ 113	573 $\pm$ 1135	< LOD	< LOD
30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=7)	137 $\pm$ 130	46.1 $\pm$ 50.9	< LOD	773 $\pm$ 1081	1108 $\pm$ 917	< LOD	25.7 $\pm$ 31.1
60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=15)	446 $\pm$ 1013	171 $\pm$ 224	< LOD	4409 $\pm$ 15177	2460 $\pm$ 2643	< LOD	205 $\pm$ 370
90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (n=4)	440 $\pm$ 417	71.3 $\pm$ 72.4	< LOD	365 $\pm$ 233	1545 $\pm$ 1032	< LOD	108 $\pm$ 89.9

d = day; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; cIV = continuous intravenous; LOD = lower limit of detection; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; SD = standard deviation; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha

Doses < 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ includes 0.5 and 1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

LOD = 20 pg/mL, half LOD was used in the calculation if LOD was reported.

Source: Study MT103-104 CSR (Module 5.3.5.4)

表 27 MRD+ALL 及び R/R ALL 被験者におけるブリナツモマブ cIV 投与 1 週目の血清中サイトカインのピーク濃度の平均値 (SD)

Study	Daily Dose	N	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
MT103-202 (MRD ⁺ ALL)								
	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	21	410 $\pm$ 613	< LOD	< LOD	726 $\pm$ 1038	1168 $\pm$ 1175	< LOD
MT103-206 (R/R ALL)								
	5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	29	143 $\pm$ 217	25 $\pm$ 26	< LOD	1248 $\pm$ 2937	895 $\pm$ 1222	48 $\pm$ 116
	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	7	1804 $\pm$ 4007	78 $\pm$ 90	< LOD	8067 $\pm$ 8551	3150 $\pm$ 5150	168 $\pm$ 193
MT103-211 (R/R ALL)								
	9 $\mu\text{g}/\text{day}$ ^a	220	86.5 $\pm$ 376	25.3 $\pm$ 44.3	< LOD	1005 $\pm$ 3358	598 $\pm$ 801	32.5 $\pm$ 120
MT103-205 (pediatric R/R ALL)								
	5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	31	207 $\pm$ 516	23 $\pm$ 23	< LOD	4970 $\pm$ 17000	562 $\pm$ 710	87 $\pm$ 241
	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	13	539 $\pm$ 1240	94 $\pm$ 150	< LOD	1780 $\pm$ 2620	1400 $\pm$ 2030	60 $\pm$ 127
	30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$	5	2260 $\pm$ 1540	900 $\pm$ 1390	< LOD	23400 $\pm$ 24100	3170 $\pm$ 1720	285 $\pm$ 306

ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; MRD = minimal residual disease; R/R = relapsed/refractory; SD = standard deviation; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha

Note: Lower limit of detection (LOD) = 20 pg/mL; Lower limit of quantitation (LLOQ) = 125 pg/mL.

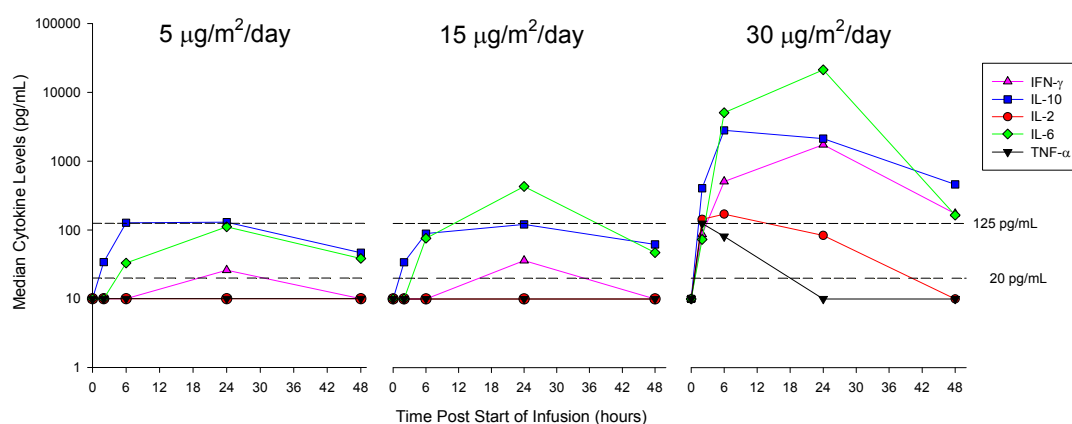
^a 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ dose is equivalent to 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ dose.

Source: MT103-202 CSR (Module 5.3.5.4), MT103-206 PA CSR (Module 5.3.5.2), MT103-211 SA CSR (Module 5.3.5.2), and MT103-205 PA CSR (Module 5.3.5.2)

同様に、小児におけるサイトカイン値と用量との関係は、1 サイクル目の 1 週目において明らかであった（表 27）。サイトカインと用量を簡便に比較するため、用量 5、15 及び 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を小

児の被験者に投与開始後3日間のIL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-2及びTNF- α の中央値の経時的推移を図17に示した。開始用量が30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ のときのサイトカインの上昇は、5及び15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の場合に比較して非常に高いことが示された。DLTの発現頻度を踏まえると、小児のR/R B-ALL患者に対する初回開始用量として、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ はMTDを超えることも明らかになった（第3.4.2項）。

図17 小児のR/R B-ALL被験者にブリナツモマブ5、15及び30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ をcIV投与開始後3日間の血清中サイトカイン濃度推移の中央値



ALL = acute lymphoblastic leukemia; cIV = continuous intravenous; IFN- γ = interferon-gamma; IL = interleukin; R/R = relapsed/refractory; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha

Note: Cytokine assay: Limit of Detection (LOD) = 20 pg/mL; Lower limit of quantification = 125 pg/mL; 1/2 LOD value (ie, 10 pg/mL) was used in data summary and plotting when cytokine values was recorded

3.4 再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者に対する臨床用法・用量の設定根拠

3.4.1 成人における用法・用量

成人 R/R B-ALL 患者に対して推奨された臨床の用法・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 $\mu\text{g}/\text{day}$ で投与を開始し、2、3 及び 4 週目に 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ に増量して投与する。その後の全サイクルで 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与する。

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 ($t_{1/2,z}$ の平均値 [SD] は 2.14 [1.46] 時間、表 14)、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 $\mu\text{g}/\text{day}$ (又は 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) 以上の用量で末梢血中の B 細胞がほぼ枯渇した (第 3.3.2 項) ことから、用量漸増法における開始用量 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ が支持された。成人に対して 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) の目標有効用量を投与した時、 C_{ss} の平均値は 592~907 pg/mL であり (表 18)、関連するヒト悪性腫瘍細胞株の B 細胞の抑制のための in vitro EC_{90} 値 (470 pg/mL) を上回った (報告書 103-PCD-0100) (図 5)。

臨床的有効性の観点では、ブリナツモマブは、推奨用法・用量での投与開始後 2 サイクル以内で、R/R B-ALL 被験者に対して CR/CRh*率 43.9%を示し (Study MT103-211 SA CSR)、臨床的に意

義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 週間の休薬期間中も維持されたことから、28 $\mu\text{g/day}$ の 4 週間の投与及び 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（例えば CRS）は、主として 1 サイクル目に認められた。1 週目に 9 $\mu\text{g/day}$ の低用量で投与開始することで、より高い開始用量（例えば、15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ 、28 $\mu\text{g/day}$ と同等）に比較して初回投与に伴う事象（例えば、投与開始後 2 日以内に主に起こるサイトカインの上昇）の程度を軽減させた。R/R B-ALL の治療に対して推奨される用法・用量の安全性プロファイルは管理可能と考えられた（Study MT103-211 SA CSR）

成人患者におけるブリナツモマブの CL に体型（体重又は BSA）は臨床的に意義のある影響を及ぼさない（第 3.5.1 項）ことから、主要な第 II 相試験である MT103-211 試験、その後に実施された第 III 相検証試験である 00103311 試験、及び 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 患者に対して、固定用量（すなわち 1 週目に 9 $\mu\text{g/day}$ で投与開始し、残りの期間は 28 $\mu\text{g/day}$ を投与）を用いることができた。

以上をまとめると、R/R B-ALL の治療に対する臨床用法・用量として、4 週間の cIV 投与を行い、その後、各サイクルに 2 週間の休薬期間を設けることが推奨された。1 サイクル目では、1 週目における開始用量を 9 $\mu\text{g/day}$ とし、その後 2~4 週目では 28 $\mu\text{g/day}$ に増量する。その後のサイクルにおいては、サイクル全体を通じて 28 $\mu\text{g/day}$ を投与する。この用法・用量は、ブリナツモマブが R/R B-ALL の治療薬として多くの国／地域で承認されている。

3.4.2 小児における用法・用量

小児 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 投与後の各サイクルに 2 週間の休薬期間を設定した。1 サイクル目においては、1 週目にブリナツモマブを 5 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ で投与を開始し、その後の週及びサイクルでは、15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ に増量した（すなわち、5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ ）。

成人 R/R B-ALL 患者を対象とした試験において、同等用量である固定用量（9-28 $\mu\text{g/day}$ 、MT103-211 試験）と BSA 補正用量（5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ 、MT103-206 試験）における C_{ss} は同程度であることが明らかとなった（表 16）。成人（MT103-206 試験）及び小児（MT103-205 試験）被験者における 5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ の BSA 補正用量を投与したときの C_{ss} は類似していることが明らかとなった（表 16、表 17）。小児の年齢範囲における体型には大きな個体差があるため、小児患者に対して BSA 補正用量を使用することはより適切であると考えられ、これは MT103-205 試験の結果からも支持された。体重を踏まえた BSA 補正用量と固定用量の切り替えについては、第 3.4.3 項でさらに考察する。

MT103-205 試験にて推奨された小児 R/R B-ALL 患者における用法・用量は、データ評価委員会による用量漸増パート（パート 1）から得られたデータの臨床評価を踏まえて判断され、データ安全性モニタリング委員会により確認された。その結果、MTD（目標用量にて開始した場合）は、15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ と決定された。サイトカイン放出に関連する有害事象は、主として投与開始時に認められ、1 週目での開始用量 5 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ は、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明らかとなった。また、治療のための目標用量は 15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ である

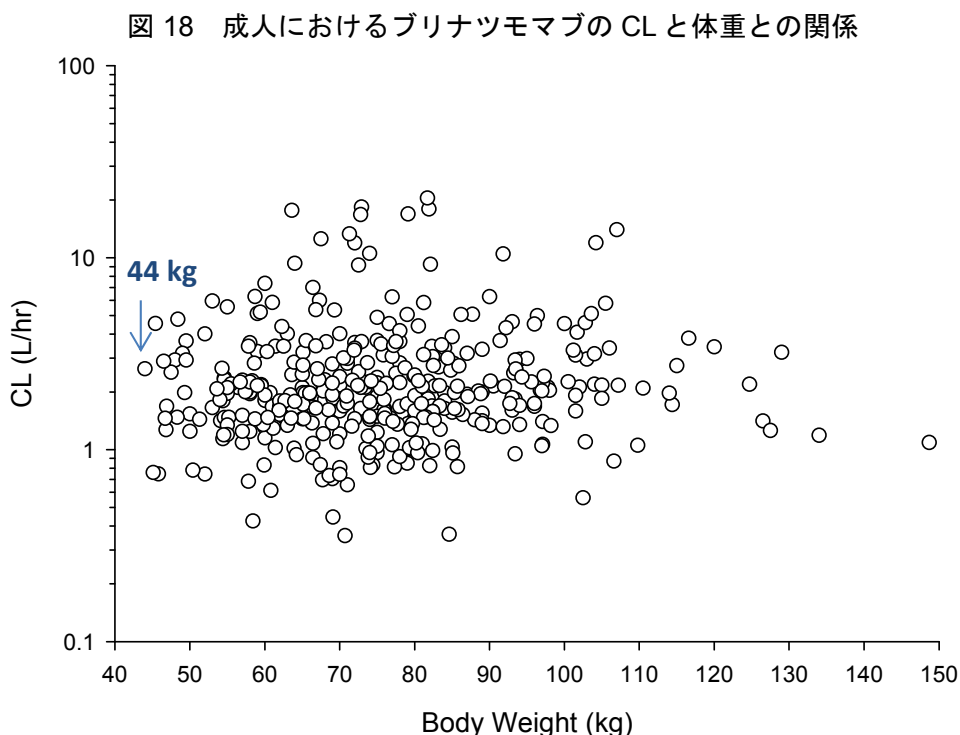
と判断された。また、 $5\text{--}15\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用法・用量にて認められた有効性及び MTD ($15\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) を超える用量にて認められた安全性の事象を踏まえ、 $5\text{--}15\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用法・用量を最終的に選択した。

3.4.3 固定用量及び BSA 補正用量のための体重カットオフ値の選択における考察

現在の米国添付文書において、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時、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））に基づいて主に決定された。成人及び小児被験者に対する適切な用法・用量を確認するため、MT103-205 試験にて用いられた BSA 補正用量を含め、直近に得られた PK、有効性及び安全性データについて検討し、下記に示した。

薬物動態学的考察

米国の成人の Ph-R/R B-ALL 患者における初回承認申請時、体重はブリナツモマブの曝露量に影響する因子ではなかった。図 18 に示したように、 44 kg の最低体重の被験者における CL 値は、広範囲の体重の被験者における CL の範囲内であった。

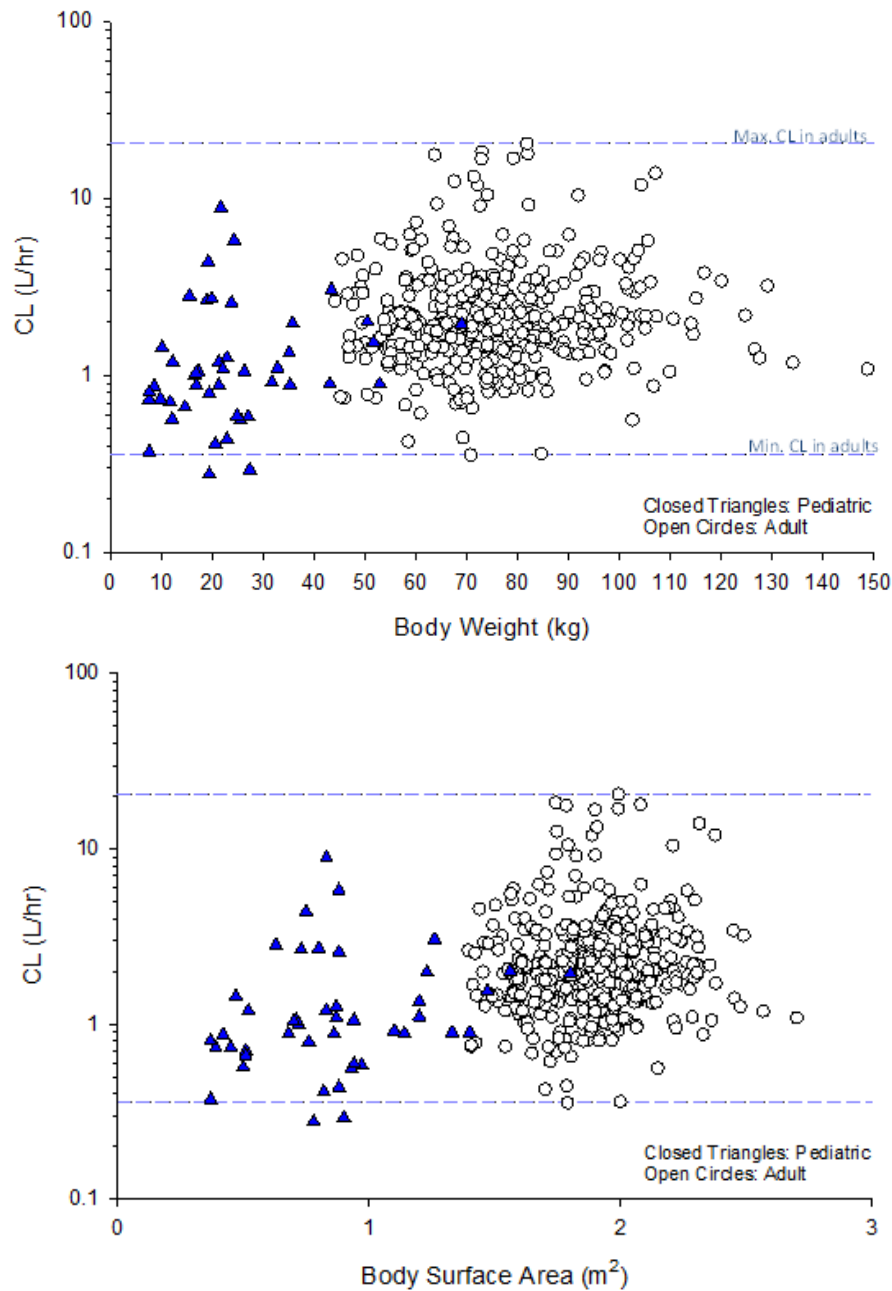


CL = clearance

CL に対する体重及び BSA の影響をさらに検討するため、小児及び成人被験者のデータを併合した。図 19 に示したように、小児被験者の CL の多くは、体重及び BSA にかかわらず、成人被験者における CL の範囲内であった。このことから、体型（体重又は BSA）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た。その結果、固定用量、又は同等量の BSA 補正用

量のいずれかを投与したとき、小児及び成人被験者のブリナツモマブの曝露量は同程度であると考えられた。

図 19 小児及び成人被験者におけるブリナツモマブの CL と体重又は BSA との関係



BSA = body surface area; CL = clearance

実臨床の観点から、体重は BSA に比較して測定が簡便であるため、BSA の代わりに体重が、固定用量と体型に基づいた用量とのカットオフ値の設定によく用いられている。ブリナツモマブの開発において、BSA 補正用量及び固定用量のいずれも試験で効果を示し、また、それらのブリナツモマブの曝露量は同程度であった。小児患者における最高用量（BSA 補正用量）は、成人で検討された

固定用量（すなわち成人及び小児対象の両試験で示された臨床的ベネフィットを踏まえ、1週目に 9 µg/day その後 28 µg/day を投与）を超えるべきではない。

有効性の考察

MT103-205 試験での評価に基づき推奨された BSA 補正用量は、5-15 µg/m²/day であった。本用法・用量にて投与された被験者（70 例）の年齢層ごとの CR 率及び BSA を表 28 に示す。得られた CR 率は、2 歳未満の被験者で 60%（10 例中 6 例、BSA 平均値 = 0.45 ± 0.05 m²）、2～6 歳で 40%（20 例中 8 例、BSA 平均値 = 0.81 ± 0.13 m²）及び 7～17 歳で 32.5%（40 例中 13 例、BSA 平均値 = 1.34 ± 0.34 m²）であった。

表 28 MT103-205 試験の年齢層ごとの CR 率（5-15 µg/m²/day）

Age Group (year)	N	BSA (mean ± SD)	CR Rate (%)
7 to 17	40	1.34 ± 0.34	32.5% (13/40)
2 to 6	20	0.81 ± 0.13	40.0% (8/20)
< 2	10	0.45 ± 0.05	60.0% (6/10)

BSA = body surface area; CR = complete remission; SD = standard deviation

より年齢が高い（より高体重）被験者に対する高用量投与によりベネフィットが得られるか、あるいは本結果が原疾患に関連した予後変数を反映するかを判断することはできない。臨床的抗腫瘍効果は、骨髄芽球の割合、年齢、HSCT 歴、救援療法歴、HSCT 歴のない再発回数、ベースラインにおける疾患ステージ等、BSA 以外の多くの因子と関連していることが知られている。

安全性の考察

MT103-205 試験の用量漸増相において、MTD は 15 µg/m²/day に決定された。また、初回用量の影響に関連する安全性の事象を最小限に抑えるため、より低い開始用量である 5 µg/m²/day が投与された。30 µg/m²/day の投与を受けた被験者数（5 例）が限られていたこと、5-30 µg/m²/day、又は 15-30 µg/m²/day の漸増投与が検討されなかったこと、また、30 µg/m²/day を投与されたある被験者の曝露量が 15 µg/m²/day を投与された被験者に比較して低い場合があったようにブリナツモマブの曝露量に大きなばらつきが認められたこと、といった様々な因子により、小児被験者において検討された最高用量である 30 µg/m²/day の安全性評価が制限された。そのため、最高用量にて認められた安全性所見（5、15 及び 30 µg/m²/day を比較したときに認められた有害事象による投与中止率の増加、グレード 3 以上の TEAE の割合の増加）が安全性シグナルであるか偶発的なものであるかは被験者数が少数であったことから明らかではない。PK 及び有効性評価に基づいて 9-28 µg/day の固定用量への切り替えのための体重のカットオフ値をより低く設定することを検討したが、結果として投与される用量は、MTD としての目標用量である 15 µg/m²/day を大きく超える用量（安全性情報も限られている）であることが予想された。固定用量 9-28 µg/day を BSA 補正用量に変換すると、体重 45 kg の患者の場合、6-20 µg/m²/day となり、小児患者における推奨用量 5-15 µg/m²/day より高用量となる。漸増法により 30 µg/m²/day の目標用量が投与された小児被験者は 6 例のみである。そのため、小児の被験者で得られた目標用量である 15 µg/m²/day は、体重 45 kg 未満の患者において、最も安全かつ効果的な用量と考えられる。

まとめ

PK、有効性及び安全性を併合評価した結果、45 kg は BSA 補正用量から固定用量に切り替える体重のカットオフ値とすることが可能であると考えられた。体重 45 kg 未満の患者において、BSA 補正用量（すなわち、1 サイクル目の 1 週目に $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与し、残りの投与期間では $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量）が推奨された。また、体重 45 kg 以上の患者では固定用量（すなわち、1 サイクル目の 1 週目に $9 \mu\text{g}/\text{day}$ 投与し、残りの投与期間では $28 \mu\text{g}/\text{day}$ に増量）が推奨された。

3.5 内因性因子及び特別な集団

3.5.1 薬物動態に対する人口統計学的特性の影響

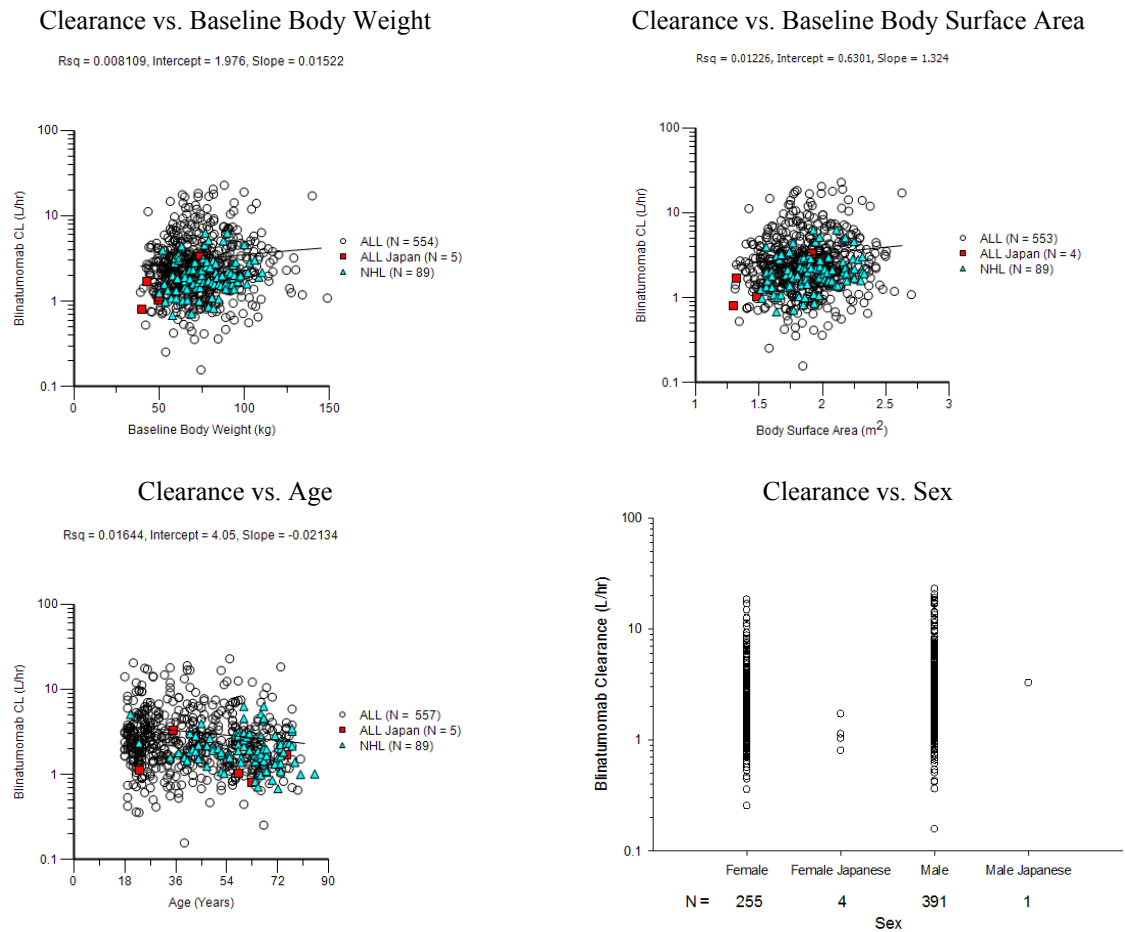
ブリナツモマブの PK に対する人口統計学的特性の影響を評価した。本項はノンコンパートメントモデル解析及びベースラインの人口統計学的特性から算出したブリナツモマブの個体別の CL 値の評価を含んでいる。追加評価を母集団 PK 解析により実施した（第 3.6 項）。

本項で評価した人口統計学的特性は体重、BSA、年齢、性別及び人種であった。成人被験者の統合データセットにおいて、体重 39.0～149 kg、BSA 1.31～2.70 m^2 、年齢 18～85 歳、また男性 392 例及び女性 259 例であった。

成人及び小児被験者の統合データセットでは、体重 7.50～149 kg、BSA 0.367～2.70 m^2 、年齢 乳児（2 歳未満）～85 歳、また男性 421 例及び女性 284 例であった（非日本人男性 416 例、非日本人女性 275 例、日本人男性 5 例及び日本人女性 9 例）。本データセットでは、白人 532 例（75.5%）、ヒスパニック／ラテン系 80 例（11.3%）、非日本人のアジア人 23 例（3.3%）、黒人 14 例（2.0%）、日本人 14 例（2.0%）及びその他の人種 42 例（6.0%）であった。

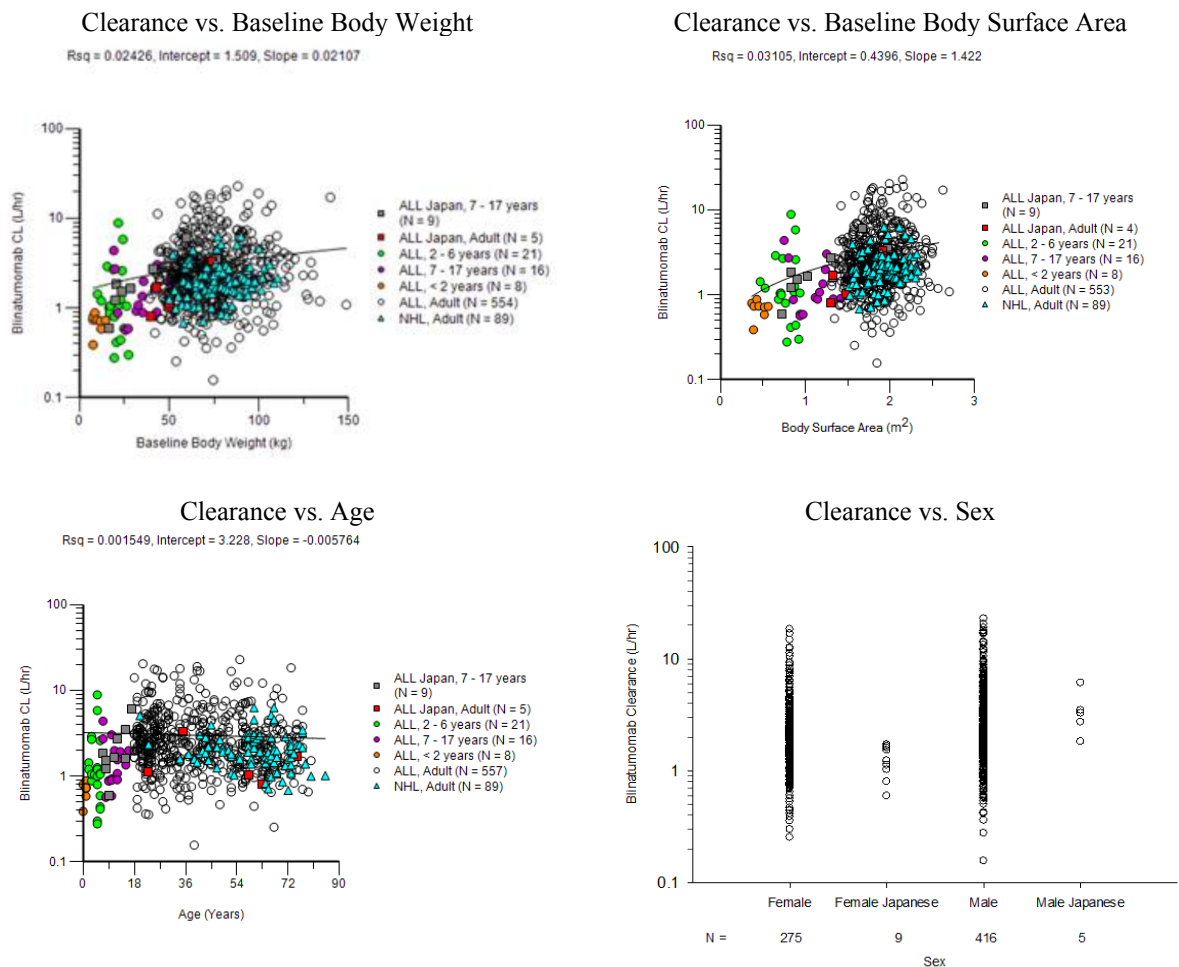
成人被験者におけるブリナツモマブの CL と人口統計学的特性との関係を図 20 に、成人と小児被験者の統合データについては図 20、図 21 に示す。本結果から、成人被験者で検討したあらゆる因子について、ブリナツモマブの CL に対して臨床的に明らかに意味のある影響を及ぼす因子はないと考えられた。小児データを含めた場合、CL と体型（体重及び BSA）との間にわずかに正の相関関係の傾向が認められたが、小児における CL の範囲は成人の範囲内であった。

図 20 成人の ALL 及び NHL 被験者におけるブリナツモマブの CL に対する人口統計学的特性の影響



Source:

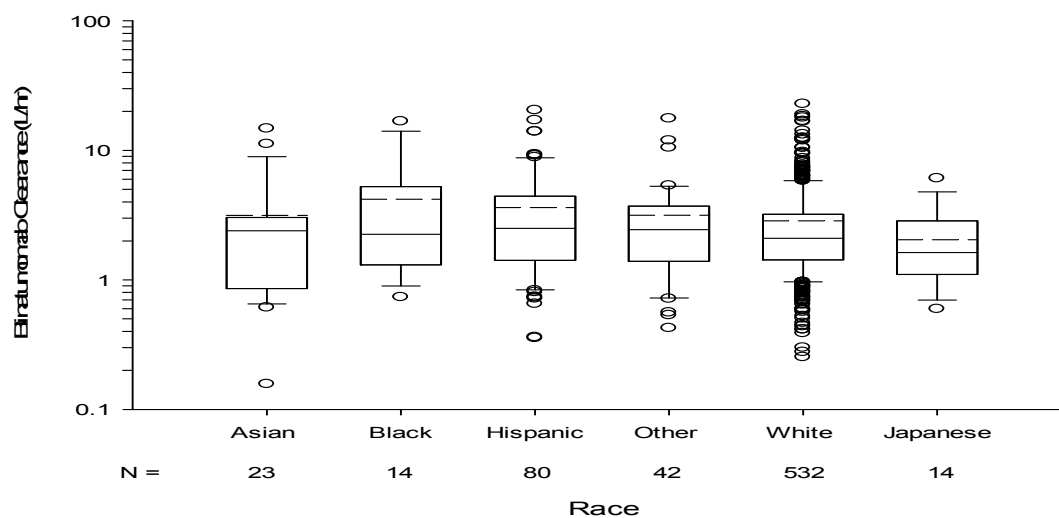
図 21 成人及び小児の ALL 又は NHL 被験者におけるブリナツモマブの CL に対する人口統計学的特性の影響



ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance; NHL = non-Hodgkin's lymphoma

Source:

図 22 人種ごとのブリナツモマブの CL



CL = clearance

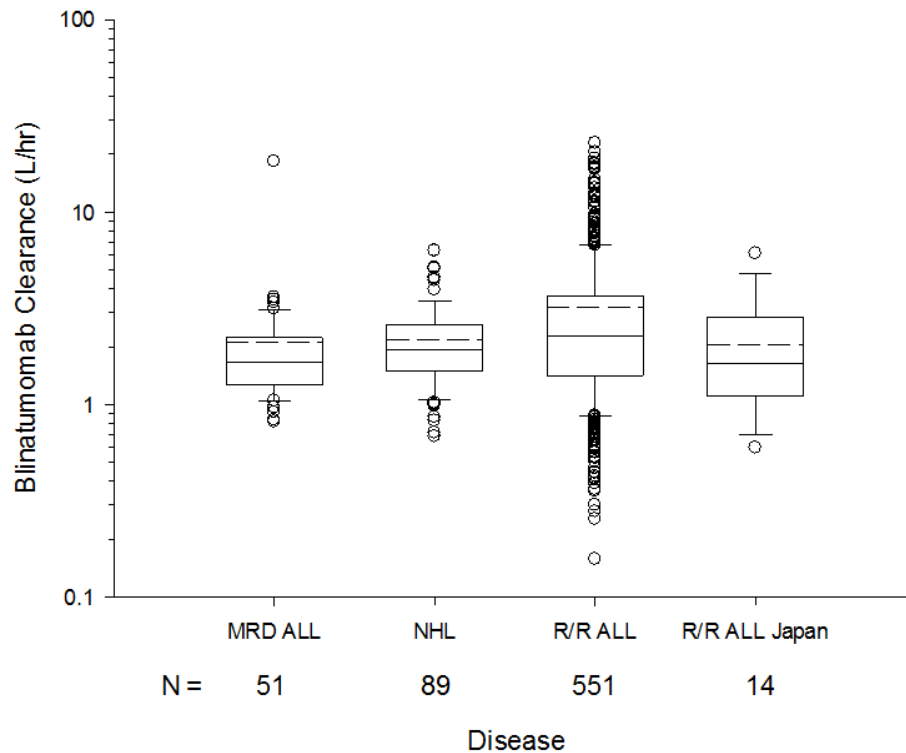
Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source:

3.5.2 薬物動態に対する病型の影響

NHL 及び ALL 被験者におけるブリナツモマブの CL を比較した。これらの被験者における CL 値は類似していた（図 23）。ノンコンパートメントモデル解析の結果、 V_z 及び $t_{1/2,z}$ についてもこれら被験者で同様であった（表 14）。

図 23 MRD+B-ALL、R/R B-ALL 又は NHL 被験者におけるブリナツモマブの CL



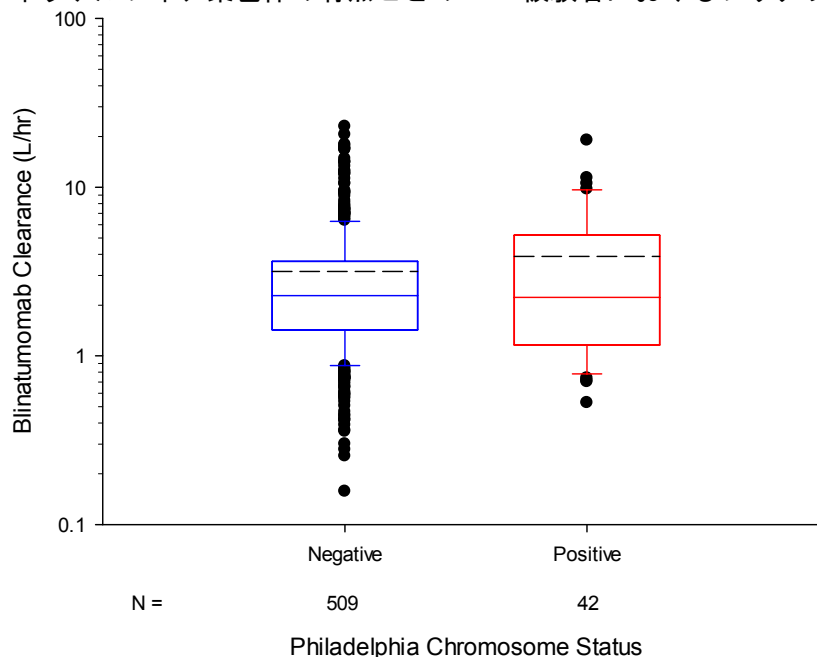
ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; R/R = relapsed/refractory

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

Source: [REDACTED]

ブリナツモマブの CL に対する ALL のフィラデルフィア染色体の影響を検討した。図 24 に示したようにフィラデルフィア染色体の有無は、本剤の CL に明らかな影響を及ぼさなかった。

図 24 フィラデルフィア染色体の有無ごとの ALL 被験者におけるブリナツモマブの CL



ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance

Note: Boxes display mean (dashed lines), median (solid lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the 10th (bottom) and 90th (top) percentiles.

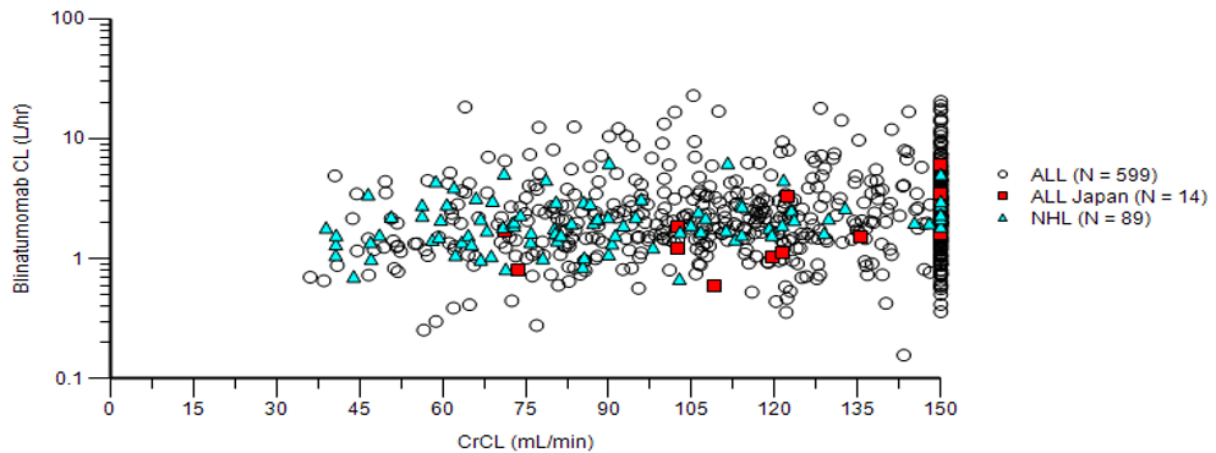
Source:

3.5.3 薬物動態に対する腎機能の影響

ブリナツモマブの CL に対するクレアチニンクリアランス (CrCL) の影響をノンコンパートメントモデル解析により評価した結果を図 25 に示す。また、腎機能群 (すなわち、正常、軽度、又は中等度の腎機能障害) ごとの CL の要約を表 29 に示す。CrCL を Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。成人及び小児被験者から得られた CL データにおいて、518 例は腎機能正常被験者 (CrCL 90 mL/min 以上)、139 例が軽度腎機能障害被験者 (CrCL 60~89 mL/min)、また 45 例は中等度腎機能障害被験者 (CrCL 30~59 mL/min) であった。重度腎機能障害被験者 (CrCL 30 mL/min 未満) は、ブリナツモマブの試験に組み入れられなかった。

本解析の結果、腎機能正常群と中等度腎機能障害群とのブリナツモマブの CL の平均値の差は 2 倍未満であった (表 29)。すべての群における個体間変動は大きく (CV% 65.4%~96.8%)、また軽度及び中等度腎機能障害被験者の CL は、基本的に正常腎機能被験者の値の範囲内であった。腎機能が臨床における有効性及び安全性と関連性があるというエビデンスは認められなかった。よって、軽度及び中等度腎機能被験者を有する患者での用量調整は推奨されなかった。

図 25 ALL 及び NHL 被験者におけるブリナツモマブの CL に対する CrCL の影響



ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance; CrCL = creatinine clearance; NHL = non-Hodgkin's lymphoma

Note: Clearance values estimated from non-compartmental analyses were used in the plot; creatinine clearance values > 150 mL/min were set to 150 mL/min.

Source: [REDACTED]

[REDACTED]; MT103-104, MT103-202, MT103-203, MT103-205, MT103-206, MT103-208, MT103-211, 20120216, 20130265 interim and 00103311 PA CSRs

表 29 腎機能ごとのブリナツモマブの CL

CrCL	N	Blinatumomab Clearance (L/hr)			
		Median (Range)	Mean	SD	%CV
Normal (CrCL: ≥ 90 mL/min)	518	2.24 (0.157– 22.9)	3.22	3.12	96.8
Mild (CrCL: 60-89 mL/min)	139	1.93 (0.278– 18.4)	2.51	2.36	94.0
Moderate (CrCL: 30-59 mL/min)	45	1.38 (0.254– 4.90)	1.77	1.16	65.4

CrCL = creatinine clearance; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation

Note: Clearance values estimated from non-compartmental analysis are summarized in this table.

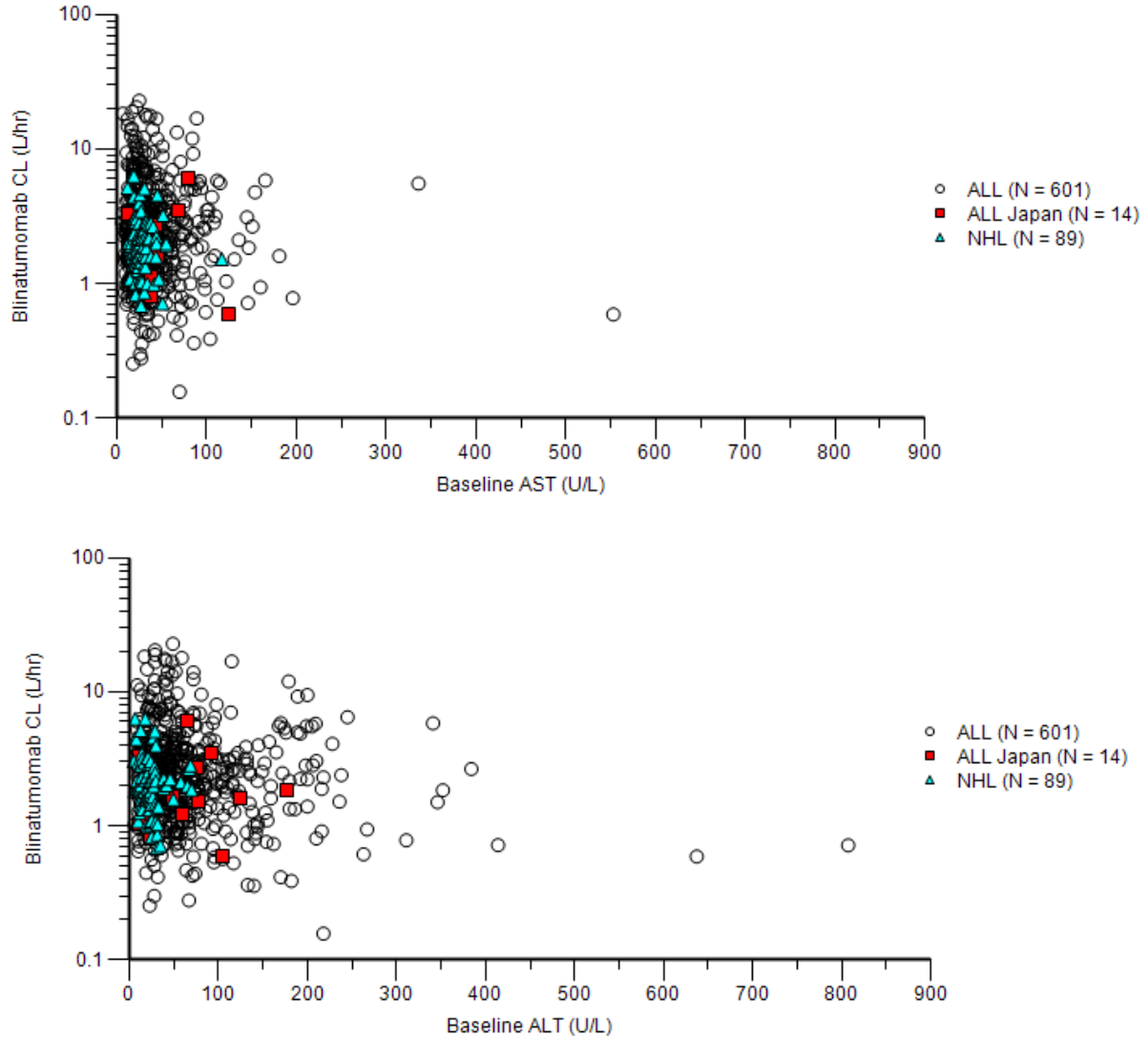
Source: [REDACTED]

[REDACTED]; MT103-104, MT103-202, MT103-203, MT103-205, MT103-206, MT103-208, MT103-211, 20120216, 20130265 interim and 00103311 PA CSRs

3.5.4 薬物動態に対する肝機能の影響

ブリナツモマブはタンパク製剤であり肝酵素により代謝されないことから、本剤の CL に対する肝機能の影響はないと考えられる。ブリナツモマブの CL とベースラインにおけるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) との関係を評価した。図 26 に示すようにブリナツモマブの CL と広範囲の値を示した ALT 又は AST との間に明らかな関係は認められなかった。

図 26 ALL 及び NHL 被験者における AST 又は ALT とブリナツモマブの CL との関係



ALL = acute lymphoblastic leukemia; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CL = clearance; NHL = non-Hodgkin's lymphoma

Source: [REDACTED]

3.5.5 薬物動態に対する免疫原性の影響

タンパク製剤を投与する際の懸念の一つとして、免疫系が外来性の抗原に対する反応性を高め、ADAがタンパク製剤の曝露量を変化させる可能性があげられる。これまでにADAは、ブリナツモマブの臨床試験において9例に検出されている。そのうち7例にはin vitro中和活性を有するADAが確認されている（表30）。20130265試験の第Ib相パートにおいては、いずれの日本人被験者からもADAは検出されなかった。

表 30 ADA の発現率及び臨床的抗腫瘍効果

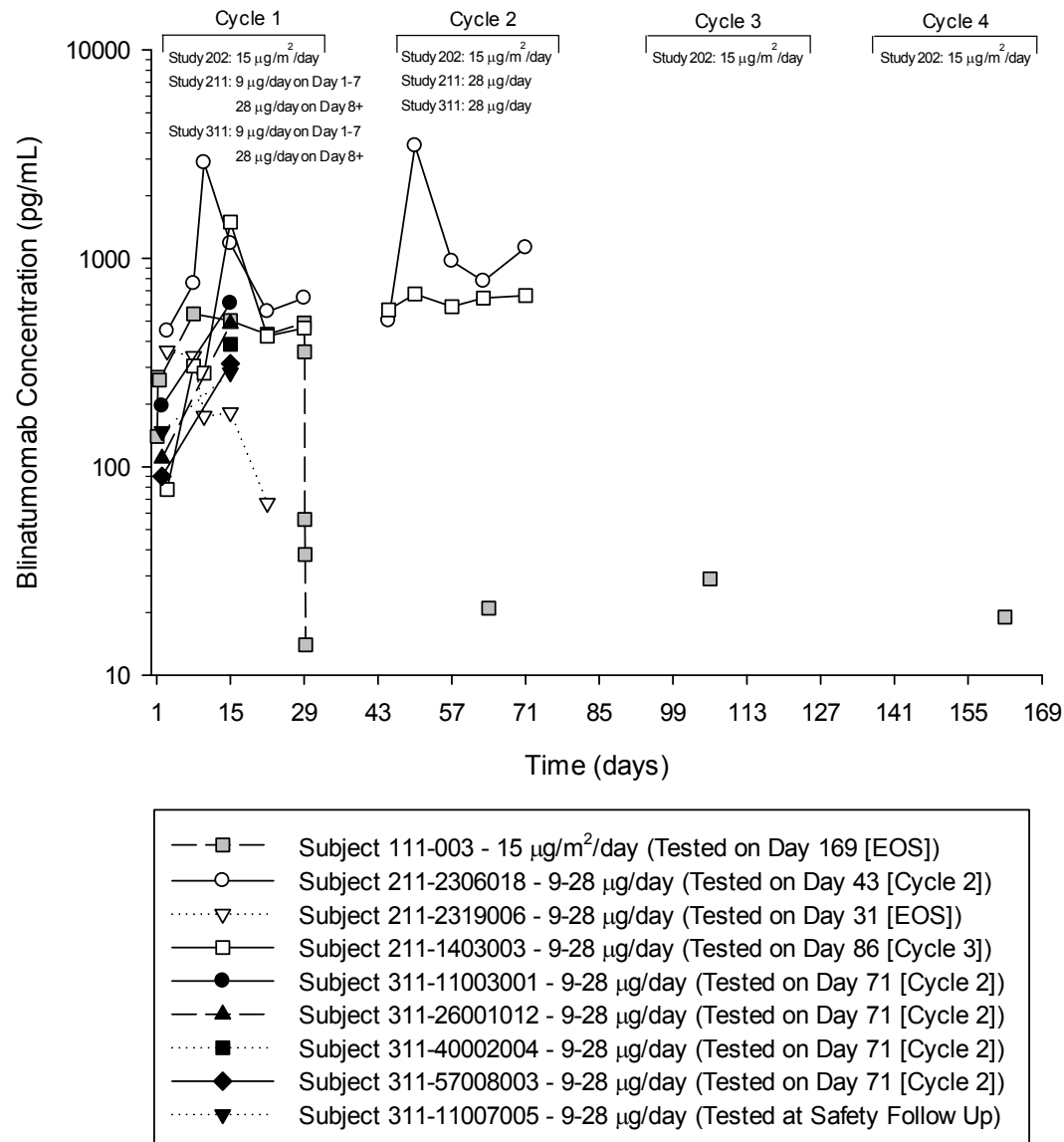
Study (disease)	Number of subjects with available data under blinatumomab treatment	Binding ADA (+), Neutralizing ADA (-)	Achieved CR/CRh*	Binding ADA (+), Neutralizing ADA (+)	Achieved CR/CRh*	Incidence of ADA (%)
MT103-104 (NHL)	76	0	-	0	-	0
MT103-208 (NHL)	23	0	-	0	-	0
MT103-202 (MRD*B-ALL)	20	0	-	1	1/1	5
MT103-203 (MRD*B-ALL)	106	0	-	0	-	0
MT103-205 (R/R B-ALL)	75	0	-	0	-	0
MT103-206 (R/R B-ALL)	35	0	-	0	-	0
MT103-211 (R/R B-ALL)	175	0	-	3	2/3	1.7
00103311 (R/R B-ALL)	171	2	2/2	3	2/3	2.9
20120216 (R/R B-ALL)	31	0	-	0	-	0
20130265 (R/R B-ALL)	14	0	-	0	-	0

ADA = anti-drug antibody; ALL = acute lymphoblastic leukemia; CR/CRh* = complete remission or complete remission with partial hematological recovery; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; R/R = relapsed/refractory
Source: MT103-104, MT103-202, MT103-203, MT103-205, MT103-206, MT103-208; MT103-211, 20120216, 20130265 (interim analysis) and 00103311 (PA) CSRs

ADA が検出された 9 例におけるブリナツモマブの血中濃度推移を図 27 に示す。9 例中 2 例の血清中ブリナツモマブ濃度は ADA 発現後、LLOQ 未満となったが、PK に対する ADA の影響の評価は、PK 及び ADA 用試料の採取計画によっても影響された。

9 例中 7 例は、各試験の治験実施計画書で定義された臨床的抗腫瘍効果（CR/CRh*）を得た。臨床的抗腫瘍効果に対する ADA の影響は、ADA の発現時期と関連する可能性がある。例えば、最初の 2 サイクル以内で CR/CRh* 達成の有無を評価し、一方で ADA 試料を 2 サイクル目以降に採取した場合、2 サイクル目以降に ADA を発現した場合であっても、当該被験者は CR/CRh* を達成する可能性がある。

図 27 ブリナツモマブに対する ADA 陽性被験者におけるブリナツモマブの血中濃度推移



ADA = anti-drug antibody; EOS = end of study; PK = pharmacokinetics

Note: Subject 111-003 was from study MT103-202, subjects 211-2306018, 211-2319006, and 211-1403003 were from study MT103-211 and subjects 311 11003001, 311 26001012, 311 40002004, 311 57008003, and 311-11007005 were from study 00103311.

Source: Study MT103-202 PA CSR (Module 5.3.5.4), MT103-211 SA CSR (Module 5.3.5.2), and 00103311 PA CSR (Module 5.3.5.1);

3.6 母集団薬物動態解析

母集団 PK 解析 (Report 122196) の目的、方法及び主な結果の概要を下記に示す。

3.6.1 目的

再発 NHL、MRD+B-ALL、R/R B-ALL（小児及び成人）及び Ph+R/R B-ALL 患者を含む小児及び成人の血液悪性腫瘍患者におけるブリナツモマブの母集団 PK 解析の主な目的を以下に示す。

- 1) cIV 投与後のブリナツモマブの PK の特徴を明らかにするとともに個体間変動を定量化すること
- 2) ブリナツモマブの PK パラメータに対する被験者の人口統計学的特性及びその他の共変量の影響を評価すること

3.6.2 母集団薬物動態解析に含まれるデータ

本母集団 PK 解析では、成人の再発 NHL 患者を対象とした第 I 相試験 1 試験（MT103-104 試験）、成人の MRD+B-ALL（MT103-202 試験及び MT103-203 試験）、又は R/R B-ALL（MT103-206 試験及び MT103-211 試験）、あるいは Ph+R/R B-ALL（20120216 試験）患者を対象とした第 II 相試験 5 試験、小児の R/R B-ALL 患者を対象とした第 I/II 相試験 1 試験（MT103-205 試験）及び成人の R/R B-ALL 患者を対象とした第 III 相試験 1 試験（00103311 試験）の 8 試験からのデータを用いた。各試験の詳細はそれぞれの CSR に示した。

第 I 相試験（MT103-104 試験）及び第 II 相試験（MT103-202 試験）ではブリナツモマブ投与後に PK 試料を集中的に採取した。一方 6 試験（MT103-203、MT103-205、MT103-206、MT103-211、20120216 及び 00103311 試験）においては、スパースサンプリングにより PK 試料を採取した。使用したデータセットでは、ブリナツモマブ 0.5~90 µg/m²/day、又は固定用量（9-28 µg/day）の cIV 投与を受けた被験者 674 例から採取した計 3629 血清試料のデータを用いた。

被験者の平均年齢は 41 歳（範囲：0.6~80 歳）であった。体重の平均値は 71 kg（範囲：7.5~149 kg）、BSA の平均値は 1.8 m²（範囲：0.4~2.7 m²）であった。合計で男性 406 例及び女性 268 例を解析に含めた。人種については、白人 86%、黒人 2%、アジア人 3%、その他 9%であった。CrCL の中央値は 121 mL/min（36~150 mL/min）であった。典型的な被験者の肝機能値（中央値）は、AST 28.2 IU/L、ALT 41 IU/L、アルブミン 37.1 g/L 及び総ビリルビン 0.0082 mmol/L であった。乳酸脱水素酵素（LDH）及びヘモグロビンの平均値は、それぞれ 297 IU/L 及び 10.1 g/dL であった。

3.6.3 母集団薬物動態モデルの開発

ブリナツモマブの PK の特徴を明らかにするために線形 1-コンパートメント PK モデルを用いた。本モデルは CL 及び分布容積に関してパラメータ化された。PK パラメータは対数正規分布すると考えられ、CL の指数関数的な個体間変動を評価した。残差変動を対数領域の付加誤差モデルを用いてモデル化した。

上記のベースモデルをブリナツモマブの PK パラメータに対する共変量の影響を評価する目的で使用した。選択した共変量は、人口統計学的特性（年齢、BSA、性別）、腎機能（CrCL、成人被験者では Cockcroft-Gault 式、小児被験者では Schwartz 式により算出）、肝機能（AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン）及び疾患の状態（LDH、ヘモグロビン）等であった。がん腫（NHL、MRD+B-ALL 又は R/R B-ALL）及びフィラデルフィア染色体の有無（Ph+又は Ph-）による PK の差異は認められず、また、それらの影響は試験（例えば、被験者集団、試験デザイン及び PK 試料採取

法)によって複雑化する可能性があるため、それらを共変量として検討しなかった。共変量の選択に定数増加法 ($P < 0.005$) 及び変数減少法 ($P < 0.001$) を用いた。検討したパラメータと臨床との関連性については、共変量と母集団 PK パラメータの相関の強さ、結果として得られるパラメータ、及び推定精度 (漸近的標準誤差) に基づいて推定した。

3.6.4 主な結果

線形-1-コンパートメントモデルは、再発 NHL、MRD+B-ALL、R/R B-ALL (小児及び成人) 及び Ph+R/R B-ALL を含む血液悪性腫瘍患者に対して異なる用量を cIV 投与したときのブリナツモマブ濃度の経時的推移を示すのに適していた。求めたブリナツモマブの母集団 PK パラメータを表 31 に示す。

表 31 ブリナツモマブの母集団 PK パラメータ

Parameter (Units)	Typical Value	95%CI
Volume of distribution (V, L)	5.98	5.14 – 6.98
Clearance (CL, L/h/1.88 m ²) ^a	2.22	2.08 – 2.35
Effect of BSA on CL (θ)	0.62	0.46 – 0.76
Interindividual variability (CV%)		
ω_{CL}	47.6	38.1 – 54.2
ω_{EPS}	64.3	55.0 – 73.0
Residual variability (CV%)	55.9	52.6 – 61.5

BSA = body surface area; CI = confidence interval; CL = clearance; CV = coefficient of variation

^aCL_i = CL · (BSA/1.876)⁰

Source: Population PK Report 122196

ブリナツモマブの分布容積 (幾何平均) は、血漿量に非常に近く、他のタンパク製剤の既報告値と同様の 5.98 L と推定された。CL の推定値は 2.22 L/h であった。CL に対するすべての共変量の相関係数は 0.05 を下回ったことから、臨床上関連性のある共変量がないことが示唆された。しかし、適合度プロットを検討した結果、本モデルでは小児被験者について十分に説明できていないことが示された。CL に BSA を含めることにより、小児被験者に対するモデルの適合性を著しく改善した。小児における BSA の最小値 (0.37 m²) である被験者の場合、BSA の中央値 (1.88 m²) の場合と比較してブリナツモマブの CL が 63% 低下すると考えられた。成人における BSA の最小値及び最大値 (それぞれ 1.31 m² 及び 2.70 m²) は、BSA の中央値 (1.88 m²) の被験者と比較して、ブリナツモマブの CL がそれぞれ 20% 減少及び 25% 上昇すると考えられた。しかしこの変動の程度は、CL において説明できない 48% の個体間変動やブリナツモマブの PK における 64% の個体間変動がみられる 56% の残差変動と比較して小さかった。そのため成人被験者においては、BSA による用量調整は必要ではないと考えられた。

BSA 0.37、1.31、1.88 及び 2.70 m² の成人被験者におけるブリナツモマブの消失半減期は、それぞれ 5.11、2.34、1.86 及び 1.49 時間と推定された。そのため、ほとんどの被験者が BSA と関係なく 28 日間のサイクルの 1 日目に C_{ss} に到達した。

BSA の他に、検討した共変量（年齢、CrCL、性別、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、LDH 及びヘモグロビン）でブリナツモマブの CL の個体間変動との関連が認められたものはなかった。

3.6.5 結論

線形-1-コンパートメントモデルは、再発 NHL、MRD+B-ALL、R/R B-ALL（小児及び成人）及び Ph+R/R B-ALL 患者を含む血液悪性腫瘍患者にブリナツモマブを $0.5\sim 90\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用量範囲又は 2 つの固定用量（9 及び $28\ \mu\text{g}/\text{day}$ ）で cIV 投与後の血清中ブリナツモマブ濃度の経時的推移を記述するのに適していた。

ブリナツモマブの分布容積は $5.98\ \text{L}$ と推定され、血漿量と非常に近かった。また、ブリナツモマブの CL は $2.22\ \text{L}/\text{h}$ であった。

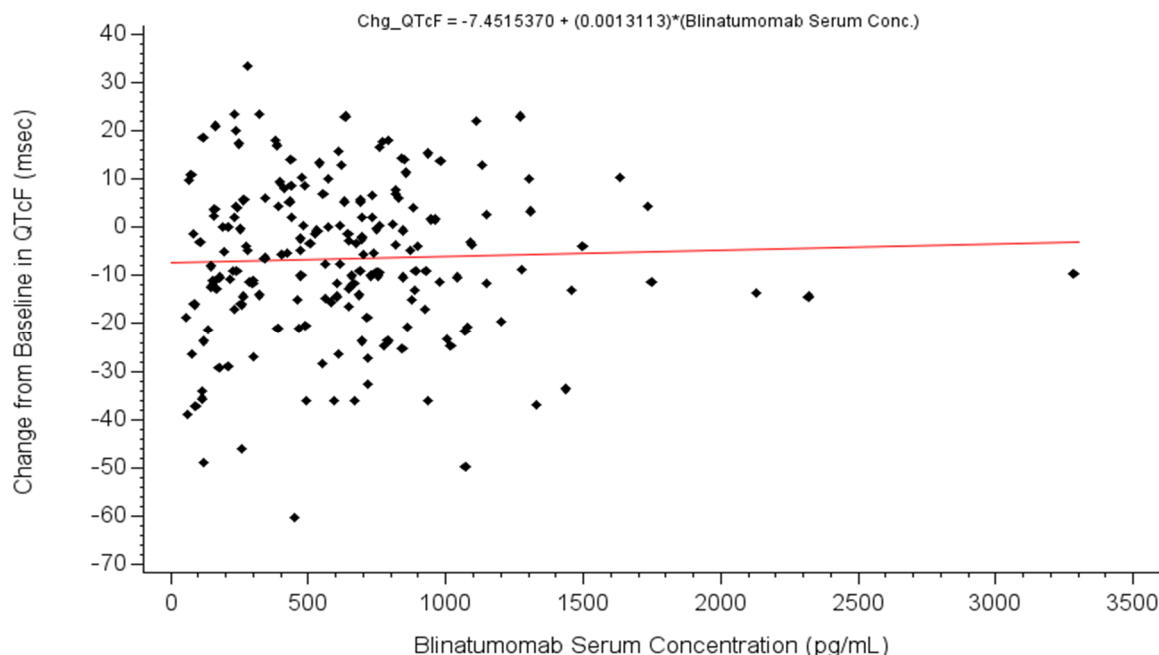
BSA の中央値（ $1.88\ \text{m}^2$ ）と比較して、BSA が最小（ $1.31\ \text{m}^2$ ）の成人被験者におけるブリナツモマブの CL は、20%低下すると考えられた。しかしながら、この変動の程度は、ブリナツモマブの CL において、説明できない 48%の個体間変動及びブリナツモマブの PK における 64%の個体間変動がみられる 56%の残差変動と比較して小さかった。そのため成人被験者においては BSA に基づく用量調整は必要ないと考えられた。また、本検討において母集団 PK 解析で検討した共変量（年齢、CrCL、性別、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、LDH 及びヘモグロビン）の範囲内では、ブリナツモマブの PK パラメータのいずれかの個体間変動を十分に説明するものは認められなかった。従って、これらの共変量に基づいてブリナツモマブの曝露量をコントロールするために PK に基づいて用量調整する必要はないと考えられ、成人の R/R B-ALL 患者に対する用量として、固定用量である $28\ \mu\text{g}/\text{day}$ の 28 日間投与が推奨される。

3.7 QT 延長に対するブリナツモマブの曝露の影響

ブリナツモマブはタンパク製剤であり、in vivo の心ミオシンの細胞内コンパートメントへの分布は限定的であることが予測される。hERG のカリウムチャネルを阻害する低分子とは異なり、ブリナツモマブが hERG チャネル機能を直接的に阻害することは予測されていない（Vargas et al, 2008）ことから、Thorough QT/QTc 試験は実施していない。心電図（ECG）のモニタリング結果を含む臨床評価及びその評価結果をモジュール 2.7.4 に示す。

線形混合効果モデル法を用い、ベースライン調整／補正 QTc 間隔の変動と血清中ブリナツモマブ濃度の関係を検討した。ブリナツモマブ濃度と QTcF（ $P=0.75$ ）又は QTcB（ $P=0.73$ ）間に線形性の関係は認められなかった（Blinatumomab Combined Cardiac Summary Report）。個々の被験者におけるブリナツモマブ濃度の時間を一致させた QTc データのプロットを作成した（図 28）。水平もしくはわずかに正の勾配がみられ、心再分極にブリナツモマブ曝露量の有意な影響は認められなかった。

図 28 血清中ブリナツモマブ濃度とベースラインからの QTcF の変動との関係



Source: Figure 6, Blinatumomab Cardiac Summary Report

3.8 CYP450 に対するブリナツモマブ曝露の影響

CYP450 に対するブリナツモマブ曝露の直接的な影響の評価

ブリナツモマブはタンパク製剤であり、主に非特異的液相エンドサイトーシス及びタンパク分解によって排除される。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて CYP450 に対するブリナツモマブの直接的な影響を評価した結果、ブリナツモマブは CYP450 の酵素活性に影響を及ぼさなかった (Report NSX0011)。よって、CYP450 により代謝される薬剤の PK に対するブリナツモマブの直接的な影響はないと考えられた。

CYP450 に対するブリナツモマブ曝露による間接的な影響の評価

投与開始日又は増量時における T 細胞の活性化は、一過性のサイトカインの上昇（主に IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-2 及び TNF- α ）をもたらす可能性がある。IL-6 のようないくつかの炎症性サイトカインは、CYP450 の活性を抑制する可能性がある。CYP450 活性に対する一過性のサイトカイン上昇の *in vivo* での影響を PBPK モデル及びシミュレーションにより評価した。詳細を Report 117730 に示す。

サイトカインが基準値に比較して高い場合、CYP450 活性を部分的に阻害する可能性がある (Huang et al, 2010)。CYP450 へのブリナツモマブの間接的な影響は、最初のサイクルでのブリナツモマブ投与開始 1～2 日後に数例で認められた一過性のサイトカイン上昇により生じる可能性がある。PBPK モデルを用いて、CYP450 に対してサイトカインが影響する可能性を評価した。その結果、ブリナツモマブによる一過性のサイトカイン上昇に伴って薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いことが示唆された。PBPK 解析の概要を以下に示す。

目的

- ブリナツモマブによる一過性のサイトカイン上昇が CYP450 に影響しうる期間及び程度の評価
- CYP450 特異的基質の PK に対するサイトカインによる CYP450 阻害の影響の検討
- 臨床的に意義のある薬物間相互作用発現の可能性の評価

方法

In vitro スクリーニング試験については、サイトカインによりいずれの CYP450 が影響を受けるか特定する目的で実施された。次に in vivo 試験における PBPK 法により特定した CYP450 及びその基質に対するサイトカインの影響を評価した。

In vitro スクリーニング試験を、凍結保存されたヒト肝細胞を用いて CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の酵素活性に対する IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-2 及び TNF- α から構成されるサイトカインカクテルの影響を評価する目的でデザインした (Report NSX0011)。サイトカインカクテルでは、ブリナツモマブの治験において認められた低 (125 pg/mL)、中 (500~2000 pg/mL) 及び高 (1000~20000 pg/mL) の 3 種類の血清中サイトカインのピーク濃度を設定した。肝細胞をサイトカインカクテルと共に 24 時間及び 48 時間インキュベーションした。

PBPK モデル評価では、CYP450 を阻害するサイトカインとして知られている IL-6 を選択した。ブリナツモマブを cIV 投与後、臨床における IL-6 濃度-時間プロファイルを、ノンコンパートメントモデルにより記述した。CYP450 に対する IL-6 の影響の期間及び程度を生理学的母集団シミュレーター (Simcyp, Version 12.0) を用いて評価した。シミュレーションは、生理学的システムから得たパラメータを用いてバーチャル患者集団 (100 例) で実施した。サイトカインによる酵素阻害のターゲットとして、in vitro 試験で影響のあることが特定された CYP450 基質を選択した。IL-6 を介した CYP450 阻害の経時的変化を評価した。プローブ基質の肝固有 CL の最大の阻害をシミュレーションした経時変化を基に算出した。

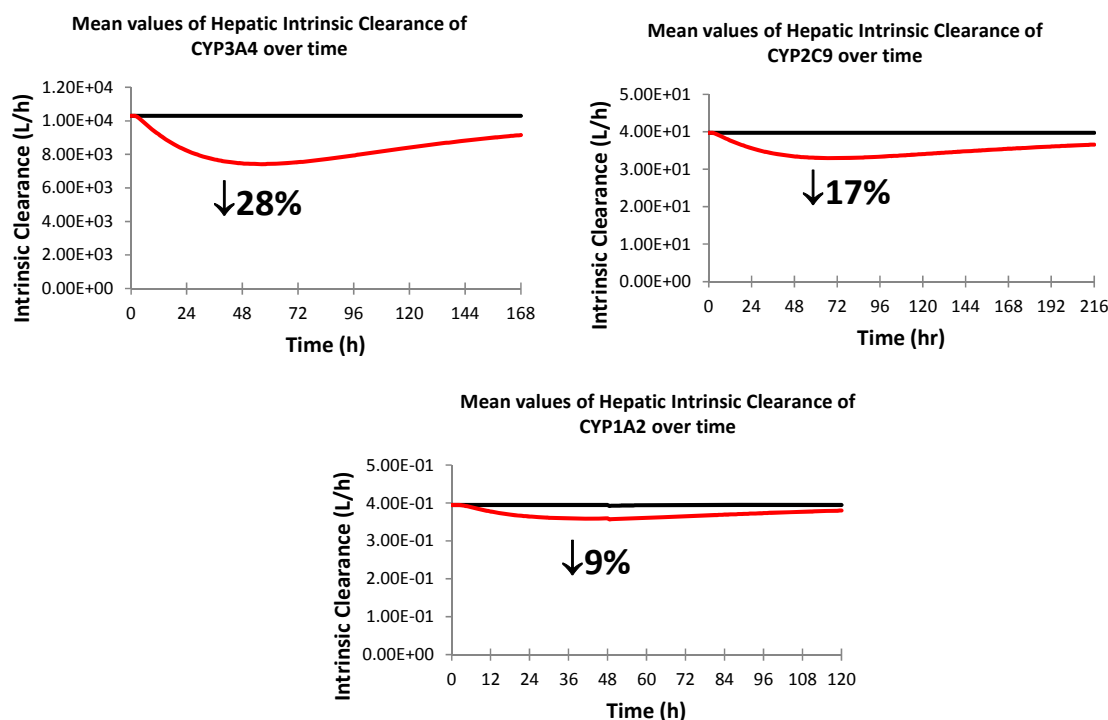
モデルの予測性を 1) in vitro 試験結果の予測及び 2) 関節リウマチ患者での IL-6 とシンバスタチンの相互作用の in vivo 試験結果の予測の 2 つの方法で評価した。シミュレーション結果に対するモデルパラメータの不確定度の影響及び個体間変動を評価するため、主なモデルパラメータ (すなわち最大抑制効果及び EC₅₀) を 3 倍に変更したときの影響を評価する感度解析を実施した。

結果

In Vitro 試験 (Report NSX0011) : サイトカインカクテルによって、時間及び濃度に依存して CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2C9 活性が阻害されたため、それらの酵素を PBPK モデルの検討に用いた。阻害の程度は 48 時間のインキュベーション時間及び中及び高濃度のサイトカインカクテルで、より大きかった。中及び高濃度グループ間の阻害の程度はわずかであったことから、サイトカインの影響は検討した濃度範囲で最大であると考えられた。なお、in vitro 試験では、24 又は 48 時間、ブリナツモマブ濃度を維持したときに CYP450 阻害に対するサイトカインの影響が認められた一方で、臨床で観察されたサイトカイン上昇は一過性でかつピーク濃度の持続時間は 1~2 時間であった。そのため in vitro 試験の結果は、in vivo 試験における影響を過大評価している可能性があり、解釈には注意が必要である。

PBPK 評価 (Report 117730) : 被験者に認められた IL-6 の動態プロファイルは、0 次注入速度及び 1 次消失速度に基づいた 1-コンパートメントモデルにより適切に記述された。CYP3A4、CYP2C9 及び CYP1A2 の活性に対する IL-6 による阻害の程度及び期間を予測するため、PBPK モデルを構築した。臨床で認められた IL-6 の動態プロファイルを用いて、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP1A2 基質の肝固有 CL の最大阻害率を評価した結果、それぞれ 28%、17%及び 9%であり、阻害作用はおおよそ 1 週間持続した (図 29)。

図 29 CYP3A4、CYP2C9 及び CYP1A2 の肝固有 CL の IL-6 による阻害の程度と期間の予測



CL = clearance ; CYP = cytochrome; IL = interleukin

Source: PBPK Report 117730

CYP3A4 基質 (シンバスタチン、ミダゾラム)、CYP1A2 基質 (テオフィリン、カフェイン) 及び CYP2C9 基質 (S-ワルファリン) の曝露量 (AUC) に対する IL-6 上昇の影響をさらに評価した。基質の曝露量の増加は最大 2 倍未満であり、影響の持続は 1 週間未満であることを示唆する結果となった。本モデルは、24 及び 48 時間インキュベーションでの *in vitro* 試験の結果及び報告された関節リウマチ患者での IL-6 とシンバスタチンの相互作用の結果の説明に用いることができ、優れた予測性を示した。感度解析は、一過性のサイトカイン上昇は CYP450 により影響される基質の作用を緩和する可能性があり、また臨床的に意義のある薬物間相互作用の可能性は低いことを支持した。

結論

ブリナツモマブ投与開始後 1~2 日に発現する一過性のサイトカインの上昇 (第 3.2 項及び第 3.3.3 項) は、ブリナツモマブ投与後の 1 週目において、CYP450 活性に対して軽度の影響を与える

可能性がある。CYP450 の肝固有 CL に対し推定された影響は最大で 30%未満であり、CYP450 の特異的基質に対するブリナツモマブの曝露量の影響は 2 倍未満と推定された。そのため、ブリナツモマブによるサイトカイン上昇が臨床的に意義のある薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。さらにブリナツモマブを投与したとき、サイトカインは常に上昇するわけではなく、また、その上昇の程度には大きなばらつきが認められた。そのため、CYP450 に対して極めて変動しやすい影響を引き起こす可能性があるため、用量調節などの情報を得るために薬物間相互作用試験を実施したとしても、その有用性は限定的であると考えられる。

3.9 成人における曝露量－反応解析

ブリナツモマブの有効性及び安全性に対する曝露量－反応解析は、ブリナツモマブ又は標準化学療法を投与された MT103-211 試験（ブリナツモマブ群のみ）、20120216 試験（ブリナツモマブ群のみ）及び 00103311 試験（ブリナツモマブ群、又は標準化学療法群）の R/R B-ALL 患者において、ブリナツモマブの目標用量投与後の C_{ss} と CR 達成率（Cheson et al, 2003 の定義による）、OS、神経学的事象の発現率（Exposure Response Report 122625 の付録 1 の定義による）及び CRS の発現率との関係性を評価した。これらの解析では、曝露量－反応関係に対する選択した共変量の影響も評価した。単一のブリナツモマブの投与レジメンを検討したことを考えると、これらの試験は R/R B-ALL 患者でのブリナツモマブの用量－反応関係を評価する目的ではデザインされていない。

3.9.1 方法

CR 達成率、OS、神経学的事象の発現率及び CRS の発現率を評価項目として用いた。各評価項目について個別の解析を実施し、OS については Cox 比例ハザードモデル、CR 達成率、神経学的事象及び CRS についてはロジスティック回帰モデルを用いて解析した。CRS は標準化学療法を受けた被験者では発現しなかったため、CRS の発現率については、ブリナツモマブを投与された被験者に限定して解析された。すべての解析について、評価されたベースラインの共変量は、年齢、体重、BSA、性別、ヘモグロビン、血小板数、末梢血中の芽球数、CD3+T 細胞数、骨髓中の芽球比率及び骨髓浸潤の程度であった。ブリナツモマブの影響を治療（ブリナツモマブ又は標準化学療法）、又はブリナツモマブの曝露量（用量依存的なブリナツモマブ C_{ss} の平均値）により検討した。特に 1 週目に発現したイベント（例えば CRS）に関しては、1 サイクル目の 1 週目（用量 9 $\mu\text{g/day}$ ）に得られたブリナツモマブ C_{ss} 個別値を用いた。1 サイクル目の期間中及び 2 サイクル目の前に発現したイベント（例えば CR）については、1 サイクル目の 2 週目で得られたブリナツモマブ C_{ss} を用いた。2 サイクル目期間中又は残りの試験期間中に発現したイベントについては、2 サイクル目で得られたブリナツモマブ C_{ss} （用量 28 $\mu\text{g/day}$ ）を用いた。ただし、2 サイクル目のブリナツモマブ C_{ss} が得られない場合は、1 サイクル目の 2 週目（用量 28 $\mu\text{g/day}$ ）のブリナツモマブ C_{ss} を用いた。最も早く CR を達成した時期が 28 $\mu\text{g/day}$ 投与後の 1 サイクル目の 2 週目であったことから、9 $\mu\text{g/day}$ 投与後のブリナツモマブの C_{ss} と CR との関係については検討しなかった。有効性及び安全性の評価項目に対するブリナツモマブ C_{ss} の影響を評価する際に、これらの被験者を含めることができるように、 $\log C_{ss}$ を曝露－有効性／安全性解析に用いたため、標準化学療法を受けた被験者の曝露量の測

定基準を非常に小さい値（対数 [0.0001 pg/mL]）に設定した。各評価項目に関して、曝露－有効性／安全性の関係における選択した共変量の影響を単変量及び多変量逐次解析モデルを用いて検討した。注目したパラメータの推定値及び 95%CI を示した。単変量解析では $P < 0.1$ 、多変量解析では $p < 0.05$ の場合に影響は有意であるとした。比較の多重性に関して P 値を調整しなかったため解釈には注意が必要である。

3.9.2 結果

本解析に用いられた 646 例中 537 例がブリナツモマブの投与を受け、109 例は標準化学療法を受けた。ブリナツモマブの C_{ss} は、1 サイクル目の 1 週目に 9 $\mu\text{g/day}$ の投与を受けた 342 例、1 サイクル目の 2 週目に 28 $\mu\text{g/day}$ の投与を受けた 407 例及び 2 サイクル目に 28 $\mu\text{g/day}$ の投与を受けた 122 例から得た。

3.9.2.1 曝露量と完全寛解達成率

本解析に含まれた 3 試験において、ブリナツモマブを投与された 537 例中 178 例（33%）及び標準化学療法を受けた 109 例中 21 例（19%）が CR を達成した。単変量解析の結果、軽度の骨髄浸潤、末梢血中芽球数低値、 $\text{CD3}+\text{T}$ 細胞数高値、ヘモグロビン値高値、血小板数高値、同種 HSCT 歴なし、ブリナツモマブの投与及びブリナツモマブの曝露量（28 $\mu\text{g/day}$ 投与後）が、CR のより高い達成率と関連していた（ $P < 0.1$ ）ことから、それらの共変量を多変量解析によりさらに検討した。単変量解析で特定された共変量効果を段階的に組み入れた結果、末梢血中芽球数低値、軽度の骨髄浸潤、同種 HSCT 歴なしといった共変量が、多変量解析において CR のより高い達成率（ $P < 0.05$ ）と関連していた。特定された共変量に加え、治療（ブリナツモマブ又は標準化学療法）、又はブリナツモマブの C_{ss} （28 $\mu\text{g/day}$ 投与後）を組み入れた結果、ブリナツモマブ投与及び高いブリナツモマブの C_{ss} のいずれも CR のより高い達成率と有意な関係が認められた（ $P < 0.05$ ）。ブリナツモマブを投与した被験者におけるブリナツモマブの C_{ss} の影響を確認するため、標準化学療法を受けた被験者を除外した上で多変量解析を実施した。標準化学療法を受けた被験者を除外した後も、ブリナツモマブ曝露量と CR の達成率との間に有意な関係が認められた（ $P = 0.0025$ ）。

共変量効果及びブリナツモマブ投与の影響を含めた多変量解析の最終的な結果（オッズ比、95%CI 及び P 値）を表 32 に示す。

表 32 CR 達成率の解析結果（多変量解析、507 例）

Effect	Odds Ratio	95% Wald Confidence Limits		p-value
Peripheral blasts in blood (per %)	0.973	0.957	0.989	0.0008
Degree of bone marrow infiltration (per %)	0.981	0.975	0.988	< 0.0001
Prior allogeneic HSCT (No vs Yes)	1.927	1.223	3.035	0.0047
Blinatumomab treatment (blinatumomab vs SOC chemotherapy)	1.969	1.11	3.494	0.0205

CR = complete remission; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; SOC = standard of care

Of the 646 subjects included in the analysis dataset, 507 subjects were not missing any of the covariates included in the multivariate analysis.

Source: Study 122625

このように、疾患に関連した重要なベースライン共変量について調整をした後、標準化学療法及びブリナツモマブを投与した被験者を統合した場合、ブリナツモマブ投与及びブリナツモマブの高い C_{ss} は高い CR 達成率と関連していた。さらに、ブリナツモマブ群単独での治療効果を評価した結果、ブリナツモマブの曝露量と CR との間に有意な関係は認められた。このことから、ブリナツモマブの曝露量におけるばらつきが 28 $\mu\text{g/day}$ 投与後の高い CR 達成率に関係することが示唆された。

3.9.2.2 曝露量と生存期間

646 例中計 529 例（ブリナツモマブ群 420 例及び標準化学療法群 109 例、82%）から、OS の解析に利用可能なブリナツモマブの C_{ss} 値を得た。可能な場合 OS イベントに最も近い時点で得られた C_{ss} を用い、それ以外は 1 サイクル目で 28 $\mu\text{g/day}$ の投与期間中（2～4 週目）に得られた C_{ss} 値を用いた。28 $\mu\text{g/day}$ 投与後の C_{ss} 値がない被験者については本解析に含めなかった。ブリナツモマブを投与した 537 例における OS の中央値は、216 日（範囲：180～244 日）であった。標準化学療法を受けた 109 例における OS の中央値は 124 日（範囲：93～179 日）であった。単変量解析の結果、軽度の骨髄浸潤、末梢血中芽球数低値、CD3+T 細胞数高値、ヘモグロビン値高値、血小板数高値、初回難治ではない症例、ブリナツモマブの投与、及びブリナツモマブの C_{ss} 高値といった共変量が、OS の低いハザード比（ $P<0.1$ ）と有意に関連していることが明らかとなり、それらの共変量について多変量解析によりさらに評価した。

単変量解析で特定した共変量効果を段階的に組み入れた後、多変量解析を行った結果、末梢血中の少ない芽球数、軽度の骨髄浸潤、血小板数高値といった共変量が OS の低いハザード比と関連していた（ $P<0.05$ ）。特定された共変量に加えて治療（ブリナツモマブ又は標準化学療法）を組み入れた結果、ブリナツモマブの投与は、OS のハザードがより低いことと有意に関連していた

（ $P<0.05$ ）。特定した共変量に加えて治療（ブリナツモマブ又は標準化学療法）を組み入れた結果、ブリナツモマブの投与は、OS のハザードがより低いことと有意に関連しており（ $P<0.05$ ）、一方、骨髄浸潤の程度は有意ではなかった（ $P=0.1907$ ）。ブリナツモマブを投与した被験者におけるブリナツモマブの C_{ss} の影響を確認するため、標準化学療法を受けた被験者を除外して多変量解析を行った。これらの被験者を除外した結果においても、ブリナツモマブの高い C_{ss} は、OS の低いハザードと有意に関連していた（ $P<0.001$ ）。共変量効果及びブリナツモマブ投与又はブリナツモマブの C_{ss} を含む多変量解析の最終推定値（ハザード比、95%CI 及び P 値）を表 33 及び表 34 に示す。

表 33 ブリナツモマブ投与の多変量 Cox 比例ハザードモデル (466 例)

Effect	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		p-value
Peripheral blasts in blood (per %)	1.008	1.004	1.013	0.0003
Degree of bone marrow infiltration (per %)	1.006	1.001	1.01	0.0132
Platelets (per $\times 10^3/\text{mL}$)	0.994	0.992	0.997	< 0.0001
Blinatumomab treatment (blinatumomab vs SOC chemotherapy)	0.69	0.511	0.93	0.015

SOC = standard of care

Of the 646 subjects included in the analysis dataset, 466 subjects were not missing any of the covariates included in the multivariate analysis.

Source: Study 122625

表 34 ブリナツモマブの C_{ss} を用いた最終多変量 Cox ハザードモデル (348 例、標準化学療法群を除く)

Effect	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		p-value
Peripheral blasts in blood (per %)	1.011	1.006	1.015	< 0.0001
Platelets (per $\times 10^3/\text{mL}$)	0.996	0.994	0.998	< 0.0001
Blinatumomab C_{ss} (per log unit of C_{ss}) ^a	0.700	0.595	0.824	< 0.0001

C_{ss} = concentration at steady state; SOC = standard of care.

Of the 646 subjects included in the analysis dataset, 348 subjects were not missing any of the covariates included in the multivariate analysis.

^a Using closest observed C_{ss} to OS event, or cycle 1, week 2 to 4, C_{ss} if closest observed C_{ss} not available

Source: Study 122625

このように、疾患に関連したベースライン共変量について調整後、ブリナツモマブ投与又はブリナツモマブの高い C_{ss} (ブリナツモマブを投与した被験者において) は、OS の低いハザード比と関連していた。

3.9.2.3 曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率

本曝露量－反応解析のデータセットにおいて、ブリナツモマブを投与した 537 例中 76 例 (14%) に CRS が認められ、標準化学療法を受けた 109 例についてはいずれの被験者にも CRS は認められなかった。そのため、CRS は標準化学療法と比較して、ブリナツモマブ免疫療法特有の事象であると考えられた。CRS の多く (76 件中 59 件、78%) は、9 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与を受けている 1 サイクル目の 1 週目で認められた。残る 17 件の CRS は、1 サイクル目の残りの期間 (2～4 週目)、又はそれ以降のサイクルで 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与中に発現した。そのため、曝露量－CRS の発現率の解析については、ブリナツモマブを投与した被験者のデータを用いて解析した。1 週目のブリナツモマブの用量は残りの投与期間の用量と異なっていたことから、1 週目に発現した事象と試験期間中のあらゆる時点に発現した事象に着目し、それらを分けて解析した。

1 サイクル目の 1 週目に発現、又は試験期間中のあらゆる時点に発現した CRS の単変量解析では、高体重及び CD3+T 細胞数高値といった共変量が、高い CRS の発現率と関連していた

($P < 0.1$)。ここで得られた重要な知見として、ブリナツモマブの C_{ss} は、1 サイクル目の 1 週目の CRS の発現率と関連性がないことがあげられる。ブリナツモマブ投与と CRS との関連性が認められた一方、標準化学療法を受けた被験者には CRS が発現しなかったことから、用量漸増法 (すなわ

ち、1 サイクル目の 1 週目に 9 $\mu\text{g/day}$ を投与し、その後、残りの投与では 28 $\mu\text{g/day}$ を投与) は、ブリナツモマブの投与開始時に、ブリナツモマブの高い C_{ss} によって高い発現率で起こりうる CRS のリスクを軽減できると考えられる。単変量解析で特定された共変量因子を段階的に組み入れた後、1 サイクル目の 1 週目及び試験期間中に関して多変量解析を行った結果、高体重には CRS との関連性が認められなかったが ($P=0.2031$)、 $CD3^+T$ 細胞数の多さは CRS の高い発現率と関連性があることが示された ($P<0.05$)。多変量解析の結果を表 35 に示す。

表 35 1 サイクル目の 1 週目又は試験期間中の CRS イベントの発現率の多変量解析の結果 (494 例)

Multivariate Analysis and Effect	Odds Ratio	95% Wald Confidence Limits		p-value
Cycle 1 Week 1				
CD3 ⁺ T cells (per %)	1.018	1.007	1.028	0.0007
Anytime during the study				
CD3 ⁺ T cells (per %)	1.012	1.003	1.021	0.0077

CRS = cytokine release syndrome

Of the 537 subjects who received blinatumomab included in the analysis dataset, 494 subjects were not missing baseline CD3⁺T cells

Source: Study 122625

このように、ブリナツモマブ投与後のベースラインにおける $CD3^+T$ 細胞数の多さは CRS の高い発現率と関連していた。一方、ブリナツモマブの C_{ss} は CRS の発現率と関連していなかったことから、9 又は 28 $\mu\text{g/day}$ 投与後のブリナツモマブの曝露量のばらつきは、CRS の発現率と関連性がないことが示唆された。

3.9.2.4 曝露量と神経学的事象の発現率

本曝露－反応解析のデータセットにおいて、神経学的事象は、ブリナツモマブ群の 537 例中 353 例 (66%) 及び標準化学療法群 109 例中 53 例 (49%) に認められ、神経学的事象は標準化学療法と比較してブリナツモマブ投与に特有の事象ではなかった。神経学的事象の約半数 (406 件中 212 件、52%) が、ブリナツモマブ 9 $\mu\text{g/day}$ (185 例) 又は標準化学療法 (27 例) のいずれかを投与した 1 週目に発現した。残る 194 件の神経学的事象 (406 件中 194 件、48%) は、ブリナツモマブ 28 $\mu\text{g/day}$ (168 例) 又は標準化学療法 (26 例) のいずれかを投与した残りの期間に発現した。そのため、曝露量－神経学的事象の解析を、1 サイクル目の 1 週目の神経学的事象、又は試験期間中のあらゆる時点に発現した神経学的事象に基づいて行った。1 サイクル目の 1 週目に発現した神経学的事象に関する単変量解析の結果、性別 (女性)、プロ B-ALL サブタイプ (又はプレ B-ALL サブタイプ) に関連した再発歴、ブリナツモマブ投与 (又は標準化学療法) 及びブリナツモマブの高い C_{ss} が、神経学的事象の高い発現率と関係していたことから ($P<0.1$)、多変量解析にてさらに評価した。また、試験期間中に発現した神経学的事象について単変量解析した結果、性別 (女性)、ブリナツモマブ投与 (又は標準化学療法) 及びブリナツモマブの高い C_{ss} は、神経学的事象の高い発現率と関連しており ($P<0.1$)、多変量解析にてさらに評価した。

1 サイクル目の 1 週目又は試験期間中について単変量解析により特定された共変量効果を段階的に組み入れて多変量解析を行った結果、性別（女性）と神経学的事象のより高い発現率との関係性が認められた（ $P<0.05$ ）。性別（女性）に加え、投与（ブリナツモマブ又は標準化学療法）又はブリナツモマブの C_{ss} を組み入れた結果、ブリナツモマブの投与と 1 サイクル目の 1 週目における神経学的事象の高い発現率との間に関連性が認められたが（ $P<0.05$ 、表 36）、ブリナツモマブの C_{ss} との間に関連性は認められなかった（ $P=0.0540$ ）。試験期間中に発現した神経学的事象に関して、ブリナツモマブの投与、又はブリナツモマブの C_{ss} は、性別（女性）を考慮した後、神経学的事象発現の高い発現率との関係が認められた（ $P<0.05$ ）。ブリナツモマブを投与された被験者におけるブリナツモマブの C_{ss} の影響を確認するため、SOC 化学療法を受けた被験者を除外して、1 サイクル目の 1 週目に発現した神経学的事象について多変量解析を行った。これらの被験者を除外した結果、ブリナツモマブの曝露量と神経学的事象の発現率（ $P=0.3691$ ）との間には、1 サイクル目の 1 週目（ $P=0.3691$ ）、試験期間中（ $P=0.1512$ ）のいずれの場合にも関連性は認められなかった。

1 サイクル目、1 週目、又は試験期間中における共変量効果及びブリナツモマブ投与の効果を含む神経学的事象の多変量解析モデルの最終推定値（オッズ比、95%CI 及び P 値）をそれぞれ表 36 及び表 37 に示す。

表 36 1 サイクル目の 1 週目における神経学的事象の発現率の解析結果（多変量解析、646 例）

Multivariate Analysis: Effect	Odds Ratio	95% Wald Confidence Limits		p-value
Sex (female vs male)	1.451	1.039	2.027	0.0288
Blinatumomab treatment (blinatumomab vs SOC chemotherapy)	1.609	1.004	2.578	0.0482

SOC = standard of care

Source: Study 122625

表 37 試験期間中における神経学的事象の発現率の解析結果（多変量解析、646 例）

Multivariate Analysis: Effect	Odds Ratio	95% Wald Confidence Limits		p-value
Sex (female vs male)	1.569	1.123	2.193	0.0084
Blinatumomab treatment (blinatumomab vs SOC chemotherapy)	2.055	1.352	3.124	0.0007

SOC = standard of care

Source: Study 122625

性別を調整した結果、ブリナツモマブの投与（又は標準化学療法）と、1 サイクル目の 1 週目、又は試験期間中における神経学的事象の高い発現率との関連性が認められた（ $P<0.05$ ）。一方、1 サイクル目の 1 週目に発現した神経学的事象とブリナツモマブの C_{ss} との有意な関連性は認められなかった。性別を調整後に全例（ブリナツモマブを投与された被験者又は標準化学療法を投与された被験者）を統合した場合、ブリナツモマブの投与及びブリナツモマブの C_{ss} は試験期間中における神経学的事象の発現率と有意に関連していた。しかし標準化学療法を受けた被験者を除外した場合、ブリナツモマブの曝露量と試験期間中のあらゆる時点における神経学的事象の発現との間に関連性が認められなかったことから、検討したブリナツモマブの用法・用量においては、神経学的事象はブリナツモマブの C_{ss} に依存しないことが示唆された。

全体として、ブリナツモマブの投与は、標準化学療法と比較して神経学的事象の発現率が高いことと関連しており、一方、ブリナツモマブの高い C_{ss} は、ブリナツモマブを投与した被験者での神経学的事象の発現率が高いこととの関連性は認められなかった。

3.9.3 結論

曝露量－反応解析の結果、標準化学療法と比較し CR 及び長期間の OS をもたらすブリナツモマブ曝露量の範囲が示唆された。CRS はブリナツモマブ投与中にのみ発現し、神経学的事象の発現頻度はブリナツモマブを投与された被験者において高かったが、ブリナツモマブの推奨用法・用量である漸増レジメンは CRS 及び神経学的事象のコントロールに適していると考えられた。曝露量－有効性解析の結果、投与の効果を考慮した後、28 $\mu\text{g/day}$ 投与後のブリナツモマブの C_{ss} の範囲と CR の達成率との関係が認められ、また、ブリナツモマブの高い曝露と OS の延長との関係が示された。曝露量－安全性解析の結果、投与の効果を考慮した後、9 $\mu\text{g/day}$ 又は 28 $\mu\text{g/day}$ 投与後のブリナツモマブの C_{ss} の範囲は、漸増法における CRS、神経学的事象のいずれの発現率とも関連性がないことが示された。ブリナツモマブの投与は、CRS 及び神経学的事象と関連している一方、ブリナツモマブの用量漸増レジメンの使用は、CRS 及び神経学的事象のリスクの軽減のために適していると考えられた。

3.10 小児における曝露量－反応解析

R/R B-ALL と診断された小児被験者（MT103-205 試験）において、目標用量レジメン投与時の C_{ss} と CR、神経学的事象及び CRS との関連性を単変量解析により検討した。この解析では、曝露量と反応の関連性に対する選択した共変量の影響も検討した。対照群を設定しておらず、また、各用量群の被験者数が限られていることを考慮すると、MT103-205 試験は R/R B-ALL 患者における曝露量と用量の関連性について結論付けるには不十分であると考えられた。そのため、後述した解析は、基本的に探索的で、仮説を立てるために行われ、仮説の検証は目的としていない。

3.10.1 方法

CR 達成率及び CR 達成までの時間、神経学的事象発現までの時間（Exposure-Response Report 121483 の付録 1 に定義）及び CRS の発現率を評価項目として用いた。各評価項目に対し個別の解析を実施した。CR 達成率、神経学的事象及び CRS の発現率の解析にはロジスティック回帰モデルを、CR 達成及び神経学的事象発現までの時間の解析には、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。CRS の 80%超が投与の最初の週に発現したことから、CRS 発現までの時間の解析は実施しなかった。個々の被験者におけるブリナツモマブ C_{ss} の平均値を曝露量の基準として用いた。CR 及び神経学的事象の解析に関して、最初の 7 日間で減量投与し、その後増量したときのブリナツモマブの曝露量を考慮するため、用量依存性の C_{ss} を独立変数として用いた。CRS の解析では、多くの CRS が投与を開始した週に認められたことから、1 週目のブリナツモマブ投与の後に得られる C_{ss} を用いた。各評価項目については、曝露量－有効性／毒性の関連性に関して選択した共変量の影響を単変

量及び多変量解析モデルを用いて検討し、注目したパラメータの推定値及び95%信頼区間（CI）を得た。P値は比較の多重性を考慮しなかったため、解釈には注意が必要である。

すべての解析に関して、ベースラインの共変量は、年齢、体重、BSA、性別、混合血統白血病異常、骨髓芽球の割合、血球数（例えばヘモグロビン、血小板、末梢血中の芽球及びCD19+B細胞）、初回難治性（フロントライン治療に対して難治性）、過去の救援療法の回数（全体及び同種HSCT歴のない被験者）、最後の再発に関連したALLのサブタイプ、過去の再発回数（全体及び同種HSCT歴のない被験者）、早期再発（初回救援療法において初回寛解期間12カ月以内の再発、初回救援療法後の再発、又は同種HSCT後12カ月以内の再発）及びデキサメタゾンの前治療であった。

3.10.2 結果

小児被験者45例が有効性及び安全性の評価項目と共に曝露量との関連性を探索するためのブリナツモマブのC_{ss}の平均値のデータを有していた。

3.10.2.1 曝露量と完全寛解の達成率

ブリナツモマブのC_{ss}を得た小児被験者45例において、CRを達成した被験者の割合は37%（45例中17例）であった。CRを達成するまでの期間の中央値は18日（範囲：14～104日）であった。単変量解析の結果、MT103-205試験で用量5-15 µg/m²/dayの投与レジメンで得られたブリナツモマブのC_{ss}がCRの達成には十分であることが示唆されたことから、曝露量とCRの達成率（オッズ比 = 0.897/log [pg/mL]、95%CI : 0.262, 3.068/log [pg/mL]、P=0.8618）及び曝露量とCRまでの時間（ハザード比 = 0.661/log [pg/mL]、95%CI : 0.332, 1.318/log [pg/mL]、P=0.2401）の関係は一定であることが示された。CR達成率又はCRを達成するまでの時間と単変量解析で試験した共変量との間に有意な関連性は認められなかったことから、それ以上の多変量解析は実施しなかった。

3.10.2.2 曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率

ブリナツモマブのC_{ss}が得られた小児被験者においてCRSを発現した被験者の割合は24%（45例中11例）であった。曝露量とCRS発現との関係を検討した単変量解析の結果、ブリナツモマブのC_{ss}と1週目におけるCRSの発現との間に関連性は認められなかった（オッズ比 = 1.402/log [pg/mL]、95%CI : 0.724, 2.716/log [pg/mL]、P=0.3166）。CRSの発現と単変量解析で検討した共変量との間に有意な関係は認められなかったため、それ以上の多変量解析は実施しなかった。

3.10.2.3 曝露量と神経学的事象の発現率

ブリナツモマブのC_{ss}が得られた小児被験者において、1回以上神経学的事象を発現した被験者の割合は33%（45例中15例）であり、神経学的事象発現までの期間の中央値は6日（範囲：1～107日）であった。曝露量と神経学的事象との関係を単変量解析により評価した結果、ブリナツモマブのC_{ss}は、1週目（オッズ比 = 1.049/log [pg/mL]、95%CI : 0.512, 2.153/log [pg/mL]、

P=0.8953)、2週目以降(オッズ比=2.088/log [pg/mL]、95%CI: 0.336, 12.972/log [pg/mL]、P=0.4294)、又は神経学的事象発現までの時間(ハザード比=1.118/log [pg/mL]、95%CI: 0.628, 1.990/log [pg/mL]、P=0.7050)における神経学的事象の発現と関連しないことが示唆された。神経学的事象の発現率又は神経学的事象発現までの期間と単変量解析で評価した共変量との間に有意な関係は認められなかったことから、さらなる多変量解析は実施しなかった。

3.10.3 結論

C_{ss}の変動と選択した有効性及び安全性の反応との関係を、MT103-205試験において評価した投与レジメンにおいて実証的に検討した。ブリナツモマブのC_{ss}と神経学的事象の発現あるいは発現までの期間、又はCRSの発現との間に関連性は認められなかった。単変量解析では、選択した有効性及び安全性反応と検討した共変量との間に関連性は認められなかったため、さらなる多変量解析は実施しなかった。概して曝露量-反応解析の結果は、小児のR/R B-ALL患者における推奨用法・用量である5-15 µg/m²/dayを支持した。

3.11 日本人及び非日本人被験者におけるブリナツモマブの薬物動態及び用法・用量

3.11.1 日本人及び非日本人被験者における薬物動態

本邦で実施された臨床試験は1試験のみ(20130265試験)であり、成人及び小児のR/R B-ALL患者を本試験の対象患者とした。本項には、20130265試験の中間解析時のPKデータ(すなわち、第1b相パートにおける成人及び小児被験者のデータ)を、関連する海外試験のPKデータとともに記載した。

3.11.1.1 成人

日本人(20130265試験)と非日本人(MT103-211、20120216及び00103311試験)の成人R/R B-ALL被験者におけるブリナツモマブのPKパラメータを比較した(表38)。なお、MT103-211、20120216及び00103311試験ではPK試料をスパースサンプリングしたため、C_{ss}及びCL値のみを求めることができ、V_z及びt_{1/2,z}の値は得られなかった。これらのパラメータについては、MT103-104及びMT103-202試験のデータ(表14)を示した。また、被験者ごとのPKパラメータを図30及び図31に示す。

表38、図30及び図31から、日本人被験者におけるPKパラメータは海外試験における非日本人被験者の値の範囲内であった。

表 38 成人 R/R B-ALL 被験者に投与したときのブリナツモマブの C_{ss} 及び PK パラメータの平均値 (SD)

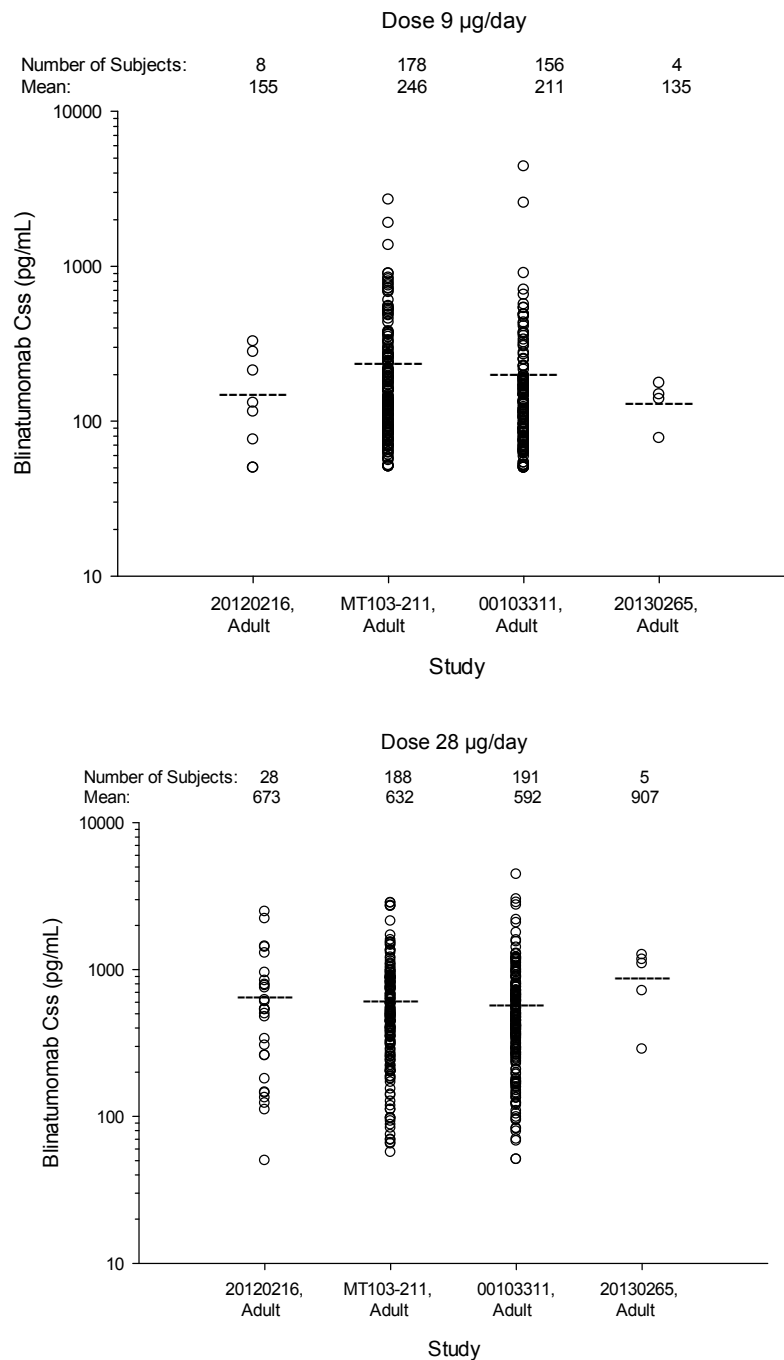
統計値	9 $\mu\text{g/day}$ での C_{ss} (pg/mL)	28 $\mu\text{g/day}$ での C_{ss} (pg/mL)	CL (L/hr)	V_z (L)	$t_{1/2,z}$ (hrs)
日本における 20130265 試験					
n	4	5	5	5	5
平均値 $\pm$ SD	135 (41.7)	907 (403)	1.59 (0.998)	8.22 (11.7)	2.60 (2.03)
日本以外における MT103-211、20120216 及び 00103311 試験					
n	342	407	470	51	51
平均値 $\pm$ SD	228 (356)	616 (537)	3.44 (3.29)	4.35 (2.45)	2.10 (1.41)

CL = クリアランス、 C_{ss} = 定常状態での血清中濃度、PK = 薬物動態、SD = 標準偏差、 $t_{1/2,z}$ = 最終相消失半減期 V_z = 最終相分布容積

C_{ss} 及び CL 値は MT103-211、20120216 及び 00103311 試験のデータ、 $t_{1/2,z}$ 及び V_z 値は MT103-104 及び MT103-202 試験のデータ

Source: Table 2-10, Table 3-1 and ;

図 30 日本人（20130265 試験）及び非日本人（MT103-211、20120216 及び 00103311 試験）の成人 R/R B-ALL 被験者における用量ごとのブリナツモマブの C_{ss}



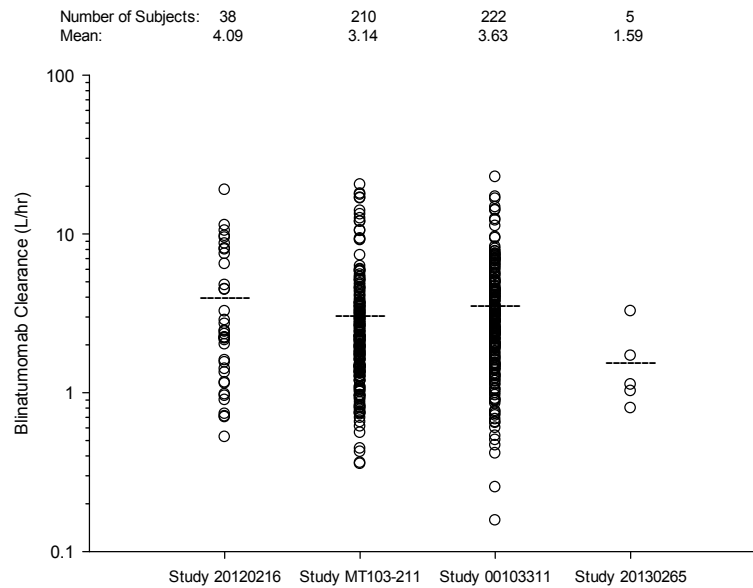
Y-axis is in logarithmic scale. Dashed lines indicate mean values.

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C_{ss} = steady state concentration; R/R = relapsed/refractory

Fixed dosing (9 $\mu\text{g/day}$ and 28 $\mu\text{g/day}$) was administered in the MT103-211, 20120216, 00103311 and 20130265 studies.

Source:

図 31 日本人（20130265 試験）及び非日本人（MT103-211、20120216 及び 00103311 試験）の成人 R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの CL



ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance; R/R = relapsed/refractory

Source:

3.11.1.2 小児

日本人（20130265 試験）と非日本人（MT103-205 試験）の小児 R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの PK パラメータを比較した（表 39）。また、被験者ごとの PK パラメータを図 32 及び図 33 に示す。日本人被験者における PK パラメータは非日本人被験者の値の範囲内であった。

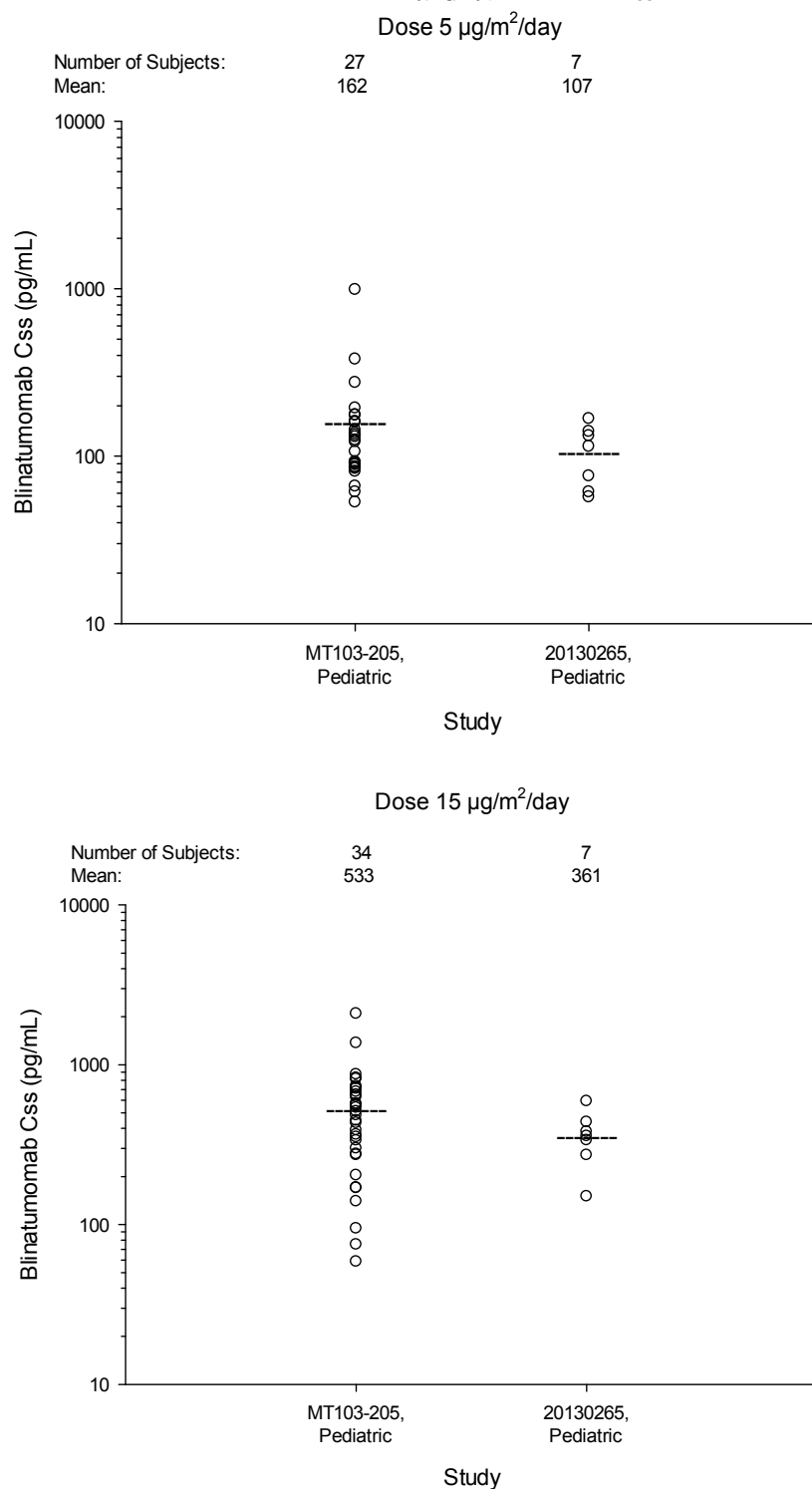
表 39 小児 R/R B-ALL に投与したときのブリナツモマブの C_{ss} 及び PK パラメータ

統計値	C_{ss} 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (pg/mL)	C_{ss} 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (pg/mL)	CL (L/ m^2 /hr)	V_z (L/ m^2)	$t_{1/2,z}$ (hrs)
日本における 20130265 試験					
n	7	7	9	5	5
平均値 $\pm$ SD	107 (42.7)	361 (137)	1.83 (0.801)	6.38 (3.95)	2.62 (1.67)
海外における小児試験 (MT103-205)					
n	27	34	45	20	20
平均値 $\pm$ SD	162 (179)	533 (392)	1.88 (1.90)	3.91 (3.36)	2.19 (1.53)

CL = クリアランス、 C_{ss} = 定常状態での血清中濃度、PK = 薬物動態、SD = 標準偏差、 $t_{1/2,z}$ = 最終相消失半減期、 V_z = 最終相分布容積

Source: Table 2-7, Table 2-8 and Table 2-10 of this document

図 32 日本人（20130265 試験）及び非日本人（MT103-205 試験）の
小児 R/R B-ALL 被験者における C_{ss}

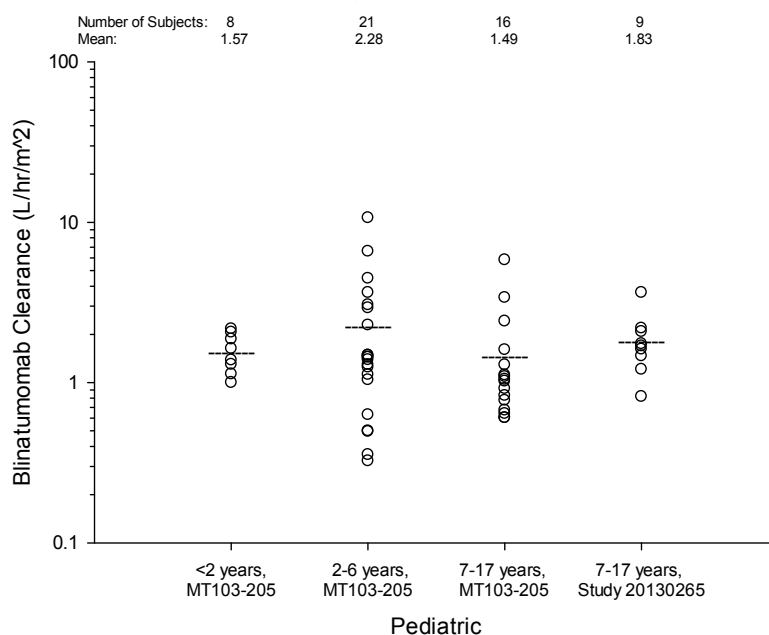


Y-axis is in logarithmic scale. Dashed lines indicate mean values.

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C_{ss} =steady state concentration; R/R = relapsed/refractory

Source:

図 33 日本人（20130265 試験）及び非日本人（MT103-205 試験）の小児 R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの CL



ALL = acute lymphoblastic leukemia; CL = clearance; R/R = relapsed/refractory

Source:

3.11.1.3 薬物動態の類似性

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。加えて、第 3.5 項では、ブリナツモマブの PK に対する内因性因子の影響をグラフによって評価し、日本人の成人及び小児被験者のデータを海外試験データとは異なる記号でプロットした

（図 20、図 21、図 25、図 26）。その結果、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被験者と非日本人被験者とで同等であることが示された。

3.11.2 日本人再発又は難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病患者に対する臨床用法・用量

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 サイクル目では 1 週目に 9 $\mu\text{g/day}$ 、1 サイクル目の 2～4 週目に 28 $\mu\text{g/day}$ 、その後のサイクルでは 28 $\mu\text{g/day}$ ）、体重 45 kg 未満の患者に対しては BSA 補正用量（1 サイクル目では 1 週目に 5 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ 、サイクル 1 の 2～4 週目に 15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ 、その後のサイクルでは 15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ ）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、成人患者を対象とした第 II 相試験（MT103-211 及び 20120216 試験）並びに第 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について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、日本人を対象とした 20130265 試験は、成人及び小児に対して、それぞれ固定用量（9-28 $\mu\text{g/day}$ ）及び BSA 補正用量（5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ ）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とで類似していることが示され、同様に、日本人と非日本人とで類似した安全性及び有効性が認められた。検討した用法・用量ではいずれの日本人被験者においても DLT の発現は認められず、成人及び小児における推奨用量はそれぞれ 9-28 $\mu\text{g/day}$ 及び 5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ と決定された。これらはそれぞれ、海外における成人及び小児に対する用法・用量と一致している。また、これらの用法・用量については、日本人の成人及び小児被験者の双方において有効性が認められた。

以上より、海外試験の用法・用量を日本における 20130265 試験で検討した結果、安全かつ有効であった。従って、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。

3.12 全体的な結論

- ブリナツモマブの PK は、検討した用量範囲内において線形性を示した。血清中ブリナツモマブ濃度推移は、9～112 $\mu\text{g/day}$ 又は 5～90 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ の用量範囲においてほぼ比例的に増加した。血清中ブリナツモマブ濃度は、投与後 1 日以内に定常状態に到達し、cIV 投与期間を通して同様であった。
- 体重、BSA、年齢、性別、人種、病型（すなわち NHL、ALL）、又はフィラデルフィア染色体の有無（Ph+又は Ph-）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与えなかった。軽度又は中等度の腎機能障害、又は肝機能障害を有する被験者に対し用量調整は推奨されなかった。結合 ADA 及び中和 ADA の発現率は低かったが、ADA はブリナツモマブの曝露量に影響する可能性が考えられる。
- 免疫-PD 反応は T 細胞の再分布、増殖及び活性化、B 細胞の枯渇及び一過性のサイトカイン上昇により特徴付けられた。PD プロファイルは NHL 及び ALL 患者で同様であった。
- CYP450 活性に対する影響は *in vitro* 試験では認められず、ブリナツモマブによって臨床的に意義のある薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。PBPK 解析の結果、ブリナツモマブ投与に伴う一過性のサイトカイン上昇により、CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2C9 活性を投与の最初の週に最大で 30%未満阻害し、CYP450 特異的基質の曝露量については、2 倍未満で増加する可能性が示唆された。
- QT 延長に対するブリナツモマブの影響は認められなかった。
- 臨床 PK、PD、有効性及び安全性の評価に基づき、R/R B-ALL 治療のための推奨用法・用量として、4 週間の cIV 投与後、サイクル間に 2 週間の休薬期間が設定された。1 サイクル目では、1 週目に開始用量として 9 $\mu\text{g/day}$ （体重 45 kg 以上）又は 5 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ （体重 45 kg 未満）を投与し、その後 2～4 週目では 28 $\mu\text{g/day}$ （体重 45 kg 以上）又は 15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ （体重 45 kg 未満）に増量する。以降の全サイクルでは、28 $\mu\text{g/day}$ （体重 45 kg 以上）又は 15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ （体重 45 kg 未満）を投与する。

- 母集団 PK 解析の結果は、R/R B-ALL 及び MRD+B-ALL（MRD+B-ALL については本承認申請には含まれない）の治療の推奨用量レジメンを支持した。評価した共変量に基づくと、検討した共変量を考慮した用量調整は推奨されない。
- 曝露量－反応解析の結果、ブリナツモマブ投与を考慮すると、ブリナツモマブの曝露量は用量漸増法においては、CRS 及び神経学的事象の発現率のいずれとも関連性が認められなかったが、CR の高い達成率及び OS との関連性が認められた。ブリナツモマブ投与は、CRS 及び神経学的事象と関連しているが、用量漸増法の使用は、CRS 及び神経学的事象のリスクを軽減するために適していると考えられる。
- 日本人における PK パラメータは非日本人の値の範囲内である。海外試験における用法・用量が日本人において検討され、安全かつ有効であることが明らかとなった。よって、日本人における R/R B-ALL 治療に対して、海外と同じ用法・用量が推奨される。

4. 付録

補遺 1. 参考文献

- Brischwein K, Parr L, Pflanz S, et al. Strictly target cell-dependent activation of T cells by bispecific single-chain antibody constructs of the BiTE class. *J Immunother*. 2007;30:798-807.
- Cheson BD, Bennet JM, Kopecky KJ, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Onc*. 2003;21:4642-4649.
- Hijazi Y, Klinger K, Schub A, et al. Exposure-Pharmacodynamic Response Relationship of Blinatumomab in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Amer Soc Clin Onco* 2013 (poster 3051).
- Huang SM, Zhao H, Lee J-I, et al. Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. *Clin Pharm and Ther*. 2010;87:497-503.
- Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*. 2012;119:6226-6233.
- Lin JH. Pharmacokinetics of Biotech Drugs: Peptides, Proteins and Monoclonal Antibodies. *Curr Drug Metab*. 2009;10:661-691.
- Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res*. 2011;317:1255-1260.
- Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, et al. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol*. 2006;43:763-771.
- Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58:72-76.

補遺 2. Methodology of Pharmacokinetic Sample Measurement

Blinatumomab serum concentrations were assessed using a bioassay (表 40). During blinatumomab-mediated cytotoxicity reaction, the CD69 activation marker is expressed on T cells in a blinatumomab concentration-dependent manner. In the assay, HPB-ALL cells (T cell line) were incubated with Raji cells (B cell tumor line) in the presence of serial blinatumomab dilutions in serum ranging from 3 pg/mL to 200 ng/mL. A blank value was used to measure background response. Serum samples with expected high blinatumomab concentrations were pre-diluted in pooled serum to ensure measurements in the linear range of the assay. Next, the serum calibration standard, blank value, QC sample or patient sample was added to the target and effector cells (50% serum in assay). After incubation, T cells were labeled with mouse anti-CD69-FITC mAB and measured in a FACS Canto unit. The FSC/SSC mode was used for the data analysis. The fluorescence values of FL1 were taken from the histogram and saved for later analysis. QC samples, as well as unknown blinatumomab concentrations in serum, were back calculated with the help of the blinatumomab calibration standard curve and the software [REDACTED].

The method and evaluation is detailed in SOP-019288.

Characteristics of the CD69 activation assay (see VR-BIA-103-002; release date: 04.08.2006 and VR-BIA-00-009; release date: 10.02.2009 and VR-BIA-103-007; release date: 10.08.2011):

Upper limit of quantitation (ULOQ): 1000 pg/mL blinatumomab (in 100% serum)

Lower limit of quantitation (LLOQ): 50 pg/mL blinatumomab (in 100% serum)

Lower limit of detection (LOD): 3 pg/mL blinatumomab (in 100% serum); defined by the first sample of the calibration standard curve with the lowest blinatumomab concentration.

表 40 Summary of Assays for Pharmacokinetic Sample Measurement

Study Number	Phase	Patient Population	Pharmacokinetics		
			Assay description	Validation Documents	Performing lab
MT103-104	1	NHL	Cell-based CD69 activation assay Sensitivity: 0.05-1 ng/mL MET-003434	VR-BIA-103-002	ARM BIA PK/PD
MT103-202	2	MRD+B-ALL		VR-BIA-00-009	
MT103-206	2	R/R B-ALL		VR-BIA-103-007	
MT103-211	2	R/R B-ALL			
00103311	3	R/R B-ALL			
20120216	2	Ph+R/R B-ALL			
MT103-205	1/2	R/R B-ALL			
MT103-203	2	MRD+B-ALL			
20130265	1b/2	R/R B-ALL			

ALL = acute lymphoblastic leukemia; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; R/R = relapsed/refractory.

補遺 3. Methodology of Pharmacodynamic Sample Measurement

Lymphocyte Analysis

Assay summary for clinical studies is provided in (表 41).

表 41 Summary of Assays for Lymphocyte Measurement

Study Number	Phase	Patient Population	Pharmacodynamics/Lymphocyte subtyping		
			Assay description: Flow cytometry	Qualification/ Validation Documents	Performing Lab
MT103-104	1	NHL	BIA-103-007 SP-GxP-005 SP-GxP-005-A1	n.d.	ARM BiTE Technology
			SOP-MU-IMM.M.0064.08 SOP-MU-IMM.M.0166	QR-BIA-00-001	■■■■■ / ARM BIA PK/PD
MT103-202	2	MRD ⁺ B-ALL	BIA-103-007 SR-GxP-0026	n.d.	ARM BiTE Technology
MT103-206	2	R/R B-ALL	SOP-MU-IMM.M.0064.08 SOP-MU-IMM.M.0166	QR-BIA-00-001	■■■■■ / ARM BIA PK/PD
MT103-211	2	R/R B-ALL	SOP-CT-BW-SS-SOP-304	ECTSS11038-VR-01-01	■■■■■ / ARM BIA PK/PD
				ECTSS11038-VR-01-02	

ALL = acute lymphoblastic leukemia; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; R/R = relapsed/refractory.

The analysis of lymphocyte subsets performed at ■■■■■ was based on 2 methods:

- 1) The blood cell count was analyzed according to a standard procedure which is constantly reviewed and certified by the lab's participation in round-robin tests organized by ■■■■■, ■■■■■. The analysis procedure is summarized in SOP-MU-LGM.M.0056.04. By using this procedure the absolute number of leukocytes (in leukocytes/nL) is determined.
- 2) The relative cellular composition of the blood sample was analyzed by flow cytometry. FACS analysis of lymphocytes and certain subpopulations thereof is performed by a customized procedure. The general procedure of blood sample handling and analysis of lymphocyte subsets (immune status) is constantly monitored and certified by the lab's participation in round-robin tests organized by the ■■■■■, ■■■■■. The general FACS analysis procedure, as it is performed at ■■■■■, is summarized in SOP-MU-IMM.M.0064.08.

The strategy and surface molecules used for lymphocyte characterization are sketched out in 表 42. The flow cytometric analysis quantifies the proportions of certain leukocytes populations. Then, together with the absolute leukocyte count derived from the blood cell count analysis, the absolute numbers for the various lymphocyte subpopulations are calculated (in cells/ μ L).

表 42 Overview of Lymphocyte Characterization via Flow Cytometry

Blood sample	Granulocytes (= 100% - Lymphocytes - Monocytes)			
	Monocytes (according to scatter or CD45 ⁺ , respectively)			
	Lymphocytes (according to scatter or CD45 ⁺ , respectively)	CD19 ⁺ B cells		
		CD3 ⁺ T cells	CD4 ⁺ CD8 ⁻ T helper cells	CD45 ⁺ CD197 ⁺ naïve
				CD45 ⁺ CD197 ⁺ TCM
				CD45 ⁺ CD197 ⁻ TEM
		CD3 ⁺ T cells	CD4 ⁺ CD8 ⁺ T suppressor cells	CD45 ⁺ CD197 ⁺ naïve
				CD45 ⁺ CD197 ⁻ TEMRA
				CD45 ⁺ CD197 ⁺ TCM
				CD45 ⁺ CD197 ⁻ TEM

In general, for lymphocyte analysis the blood samples were drawn into EDTA tubes. For FACS analysis, reagents and equipment from Beckman Coulter (BC) are used. FACS analysis was performed on a 3-laser cytometer (Navios, BC), which enables simultaneous detection of up to 10 different fluorochromes in 1 sample tube. By using this procedure, the lymphocyte population is characterized by the expression of CD45, which enables the determination of all T-cell subsets of interest for all patient samples. The analysis procedure is detailed in SOP-MU-IMM.M.0166 by [REDACTED] (see in the appendix of QR-BIA-00-001). The applied antibody panel is as follows:

α -CD45-KrO, α -CD3-ECD, α -CD4-PC5, α -CD8-PC7, α -CD19-APC, α -CD45RA-FITC, α -CD197-PE

Flow Cytometric Analysis of Lymphocyte Subpopulations

Analysis of lymphocyte subpopulations in the phase 1 clinical trial MT103-104 was performed as described in detail in SOP-019291. To this end, peripheral blood samples were collected from blinatumomab-treated patients at different time points prior to and throughout treatment. On site shipment of samples was done within 24-48 hours after collection at temperatures ranging from 4 to 12°C to ensure vitality of blood cells. Part of the whole blood samples received was transferred to an external laboratory generating differential blood counts in order to determine the absolute number of leukocytes, lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and basophils in each sample. Isolation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from peripheral blood was performed by modified Ficoll density gradient centrifugation as described in SOP-019315. Briefly, EDTA whole blood was separated into plasma, PBMCs and erythrocytes/granulocytes by density gradient centrifugation in test tubes prepared with Biocoll. Furthermore, remaining erythrocytes were removed from the resulting PBMC suspension by lysis with erythrocyte lysis buffer. Isolated PBMCs were subsequently stained with fluorescence-conjugated antibodies recognizing specific markers on the extracellular surface of lymphocyte subpopulations and subjected to FACS analysis as described in SOP-019291. Briefly, PBMCs were stained with the following antibodies: T cells (CD3⁺), B cells (CD3⁻/CD19⁺), CD8⁺ T cells (CD3⁺/CD8⁺), CD4⁺ T cells (CD3⁺/CD8⁻), NK cells (CD3⁻/CD56⁺), CD4⁺ T_{EM} cells (CD4⁺/CD45RA⁻/CD197⁻) and CD8⁺ T_{EM} cells (CD8⁺/CD45RA⁻/CD197⁻). Activation of CD4⁺ or CD8⁺ T cells was analyzed by CD69 surface expression (CD4⁺/CD69⁺ and CD8⁺/CD69⁺). Depending on the number of isolated lymphocytes, not all antibody combinations (i.e., lymphocyte subpopulations) could be stained/determined at all time points and all patients. Stained cells were subsequently subjected to FACS analysis on a FACSCanto II or FACSCalibur and data acquisition and analysis was performed with the software CellQuest Pro,

FACSDivaVersion 6.0 or FCS Express Version 3 (described in SOP-019291). To determine the absolute cell number of each lymphocyte subpopulation the percentage value of lymphocytes (i.e., T+B+NK cells) measured by flow cytometry was correlated to the absolute number of lymphocytes as determined by the differential blood count.

Cytokine Determination

表 43 Summary of Assays for Cytokine Measurement

Study Number	Phase	Patient Population	Pharmacodynamics/ cytokine determination		
			Assay description	Validation Documents	Performing lab
MT103-104	1	NHL	ELISA IL-8, IL-12 SOP-019314	VR-BIA-00-004 VR-BIA-00-011	ARM BIA PK/PD
MT103-202	2	MRD+B-ALL	FACS based	VR BIA-00-003	
MT103-206	2	R/R B-ALL	Cytometric bead		
MT103-211	2	R/R B-ALL	array (CBA)		
MT103-205	1/2		IL-2, IL-4,IL-6, IL 10, TNF- α , IFN- γ Sensitivity: 0.125 ng/mL MET-003504		

ALL = acute lymphoblastic leukemia; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; FACS = fluorescence-activated cell sorter; IFN = interferon; IL = interleukin; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; R/R = relapsed/refractory; TNF = tumor necrosis factor.

CBA Multiplex Assay

Cytokine levels in the serum samples were measured using the commercially available FACS based [REDACTED] system. The system consists of 6 bead populations with discrete fluorescence intensities, each bead population pre-coated with cytokine specific capture antibodies. The beads, each specific for 1 cytokine (TNF α , IL-6, IL-10, IL-4, IL-2 or IFN- γ), can be distinguished via fluorescence based emission and flow cytometric analysis. Bound analytes were quantified using a secondary specific phycoerythrin (PE) conjugated antibody. Samples and a set of cytokine standards were prepared and analyzed in accordance with the manufacturer's instructions and SOP BIA-00-013. The assay was conducted in a 96-well V bottom plate (Nunc). All washing steps were accomplished by centrifugation at 250 g for 5 minutes at 25°C. In brief, the standards were reconstituted in provided assay diluent, allowed to dissolve completely and mixed together to form a bulk standard mixture. This was serially diluted to produce the calibration curve. The individual capture beads were mixed together to form a bulk stock, as was the specific PE conjugated secondary detection antibody. Once all the reagents had been prepared, the assay was conducted using 25 μ L/well diluted test sera or cytokine standard dilution, 25 μ L per well bead mixture, and 25 μ L of detection antibody mix. The prepared plate was sealed with adhesive film and incubated for 3 hour in the dark at room temperature. Finally, samples were washed and the bead pellet was resuspended in wash buffer and then measured using a FACSCaliburTM flow cytometer (BD), running Cell Quest Pro software or FACSCanto II instrument (BD) using the FACSDiva software v 5.0.2 (BD). The LLOD of the assay is 20 pg/mL, the LLOQ is 200 pg/mL and the ULOQ is 5000 pg/mL.

IL-8 and IL-12p70 ELISA

Antibodies specific for IL-8 and IL-12p70 respectively were coated onto the wells of the microtiter strips. Samples, including standards of known IL-8 or IL-12p70 concentrations, were pipetted into the wells. During incubation IL-8 or IL-12p70 antigen and biotinylated antibodies specific for IL-8 or IL-12p70 were simultaneously incubated. After washing the enzyme streptavidin –horseradish peroxidase was added. After incubation and washing steps, a substrate solution (TMB) acting on the bound enzyme was added to induce a colored reaction product that could be measured and quantified with the ELISA reader. Signal intensity was proportional to the cytokine concentration present in the samples. The method is detailed in SOP-019314, assay validation is described in VR-BIA-00-004 and VR-BIA-00-011.

補遺 4. Methodology of Immunogenicity Sample Measurement

表 44 Summary of Assays for Immunogenicity Measurement

Study Number	Phase	Patient Population	Immunogenicity Assessment- ADA assay			Immunogenicity Assessment - NAb		
			Assay description	Validation Documents	Performing lab	Assay description	Validation Documents	Performing lab
MT103-104	1	NHL	ELISA ECL ¹	VR-BIA-103-004 VR-BIA-103-005	ARM BIA PK/PD	Cell based cytotoxicity Assay	VR BIA-103-006	ARM BIA PK/PD
MT103-202	2	MRD ⁺ B-ALL	ELISA	VR538IM VR-BIA-103-004	ARM BIA PK/PD	MET-003437		
MT103-206	2	R/R B-ALL	ECL; MET- 003436	VR-BIA-103-005				
MT103-211	2	R/R B-ALL						
00103311	3	R/R B-ALL						
20120216	2	Ph ⁺ R/R B-ALL						
MT103-205	1/2	R/R B-ALL						
MT103-203	2	MRD ⁺ B-ALL						
20130265	1b/2	R/R B-ALL						

ADA = anti-drug antibodies; ALL = acute lymphoblastic leukemia; ECL = electrochemiluminescence detection technology; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; MRD = minimal residual disease; NHL = non-Hodgkin's lymphoma; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; R/R = relapsed/refractory.

¹ADA assay format was switched during study MT103-104 from ELISA to ECL

ADA (Anti drug Antibody) Assay

The blinatumomab ADA assay is based on the electrochemiluminescence detection technology (ECL). The “bridging” assay format eliminates the need for species-specific secondary antibodies and theoretically detects all classes of immunoglobulins as long as they are functionally multivalent.

Serum samples were diluted and incubated with biotin- and ruthenium (SulfoTag)-conjugated blinatumomab for 1 hour at room temperature, each at a concentration of 0.5 µg/mL. The mixture was then added to the plate to capture complexes formed between biotin-labeled blinatumomab, anti-blinatumomab antibodies, and SulfoTag-labeled blinatumomab. After incubation, the plate was washed. Finally reading buffer was added to every well and the ECL signals were measured on a ().

The ECL results were normalized against the predose subject sample in order to calculate the subject specific floating cut point. This cut point is the level of response above which a sample is defined to be “positive” for anti-drug antibodies (ADAs). At or below the cut point a sample is defined to be “negative” for the presence of ADAs.

Because of a 5% false-positive rate built into the screening cut point, the confirmation of “positive” requires the demonstration of specific reactivity to the drug blinatumomab. This specificity confirmation assay is a competitive inhibition test with or without preincubation with blinatumomab. For this confirmation assay, one half of the serum sample was spiked with blinatumomab, whereas the other half of the sample remained unspiked. Both samples were analysed as described above.

The percent signal inhibition for each sample was calculated. The specificity cut point (28% signal inhibition) was determined in the context of the assay validation. The method is detailed in MET-003436 and was validated (VR-BIA-103-004).

Neutralization Assay

The blinatumomab-mediated cytotoxicity of CD3⁺ MC15 as effector cells in the presence of CD19⁺ Raji cells was selected as the assay endpoint. Cytotoxicity is reduced if neutralizing antibodies (Nabs) against blinatumomab are presented in the assay. To this end, a fluorochrome release assay was developed at Amgen. Target cells were pre-loaded with calcein AM (Molecular Probes), a fluorescence dye that is taken up by live cells and trapped in the cytoplasm. The trapped dye is released if the labeled target cell is lysed by a cytotoxic mechanism. After the blinatumomab-mediated cytotoxic reaction, the released dye in the incubation medium was quantitated in a fluorescence reader.

In a standard experimental setup, a spike of blinatumomab was added to one half of the serum sample, whereas the other half remained unspiked. After the incubation, serum samples were added to the effector/target cell mixture, resulting in an elevated level of cytotoxicity in the spiked sample as compared to the control without spike. If the serum sample contained blinatumomab neutralizing antibodies, the cytotoxicity was reduced. If the decreased cytotoxicity was higher than the cut point, it was assumed that the serum sample contained blinatumomab neutralizing antibodies and was therefore classified as “positive”. Antibody goat antiserum that neutralizes the biological activity of blinatumomab in vitro was used as a positive control. The polyclonal antibodies were spiked into human serum at specific concentrations for use as positive controls.

The method and the evaluation are detailed in MET-003437. Assay validation is detailed in VR-BIA-103-004, VR-BIA-103-005 and VR538IM.

目次

1.	背景及び概観	6
1.1	臨床プログラムの概要	6
1.2	有効性評価に用いたデータ	7
1.3	血液学的寛解の定義	8
1.4	試験デザイン及び統計手法	9
1.4.1	成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	9
1.4.1.1	00103311 試験	9
1.4.1.2	MT103-211 試験	15
1.4.1.3	MT103-206 試験	22
1.4.1.4	20120216 試験	24
1.4.2	小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	28
1.4.2.1	MT103-205 試験	28
1.4.3	日本人成人及び小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	32
1.4.3.1	20130265 試験	32
2.	個々の試験結果の要約	39
2.1	成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	39
2.1.1	00103311 試験	39
2.1.1.1	被験者の内訳	39
2.1.1.2	ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性	40
2.1.1.3	主要評価項目	44
2.1.1.4	主な副次評価項目	44
2.1.1.5	その他の副次評価項目	46
2.1.1.6	サブグループ解析	51
2.1.1.7	Health Related Quality of Life (HRQoL)	57
2.1.1.8	00103311 試験のまとめ	60
2.1.2	MT103-211 試験	60
2.1.2.1	被験者の内訳	60
2.1.2.2	ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性	61
2.1.2.3	主要評価項目	64
2.1.2.4	副次評価項目	65
2.1.2.5	探索的評価項目	68
2.1.2.6	サブグループ解析	69
2.1.2.7	MT103-211 試験のまとめ	70
2.1.3	MT103-206 試験	71
2.1.3.1	被験者の内訳	71
2.1.3.2	ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性	71
2.1.3.3	主要評価項目	72
2.1.3.4	副次評価項目	73
2.1.3.5	MT103-206 試験のまとめ	74
2.1.4	20120216 試験	75
2.1.4.1	被験者の内訳	75
2.1.4.2	ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性	76
2.1.4.3	主要評価項目	79
2.1.4.4	副次評価項目	81
2.1.4.5	探索的評価項目	86
2.1.4.6	サブグループ解析	86
2.1.4.7	20120216 試験のまとめ	94
2.2	小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	94
2.2.1	MT103-205 試験	94

2.2.1.1	被験者の内訳	94
2.2.1.2	ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性	96
2.2.1.3	有効性	101
2.2.1.4	MT103-205 試験のまとめ	127
2.3	日本人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	128
2.3.1	20130265 試験：第 1b 相パート	128
2.3.1.1	被験者の内訳	128
2.3.1.2	ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性	129
2.3.1.3	有効性の主要評価項目	129
2.3.1.4	副次評価項目	130
2.3.1.5	探索的評価項目	131
3.	全試験を通しての結果の比較と解析	132
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患者におけるブリナツモマブの有効性の比較	132
3.1.1	試験対象集団	132
3.1.2	血液学的寛解	133
3.1.2.1	血液学的寛解の定義	133
3.1.2.2	血液学的寛解率の比較	133
3.1.3	全生存期間（OS）	134
3.1.4	無再発生存期間（RFS）	135
3.1.5	微小残存病変（MRD）奏効	137
3.1.6	ベースライン後の同種 HSCT 実施率	138
3.1.7	同種 HSCT 実施後 100 日目までの生存状況及び死亡率	140
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患者におけるブリナツモマブの有効性の比較	140
3.2.1	試験対象集団	140
3.2.2	血液学的寛解	141
3.2.3	全生存期間（OS）	142
3.2.4	無再発生存期間（RFS）	142
3.2.5	微小残存病変（MRD）奏効	143
3.3	結論	144
4.	推奨用量に関する臨床情報の解析	145
4.1	薬物動態	145
4.1.1	母集団薬物動態解析	146
4.2	薬力学	147
4.3	内因性・外因性因子及び特別な患者集団	147
4.3.1	人口統計学的特性の影響	147
4.3.2	病型の影響	147
4.3.3	腎機能の影響	148
4.3.4	肝機能の影響	148
4.3.5	免疫原性の影響	148
4.4	有効性及び安全性と曝露との関係	148
4.4.1	成人	148
4.4.1.1	曝露量と完全寛解の達成率	149
4.4.1.2	曝露量と全生存期間	149
4.4.1.3	曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率	149
4.4.1.4	曝露量と神経学的事象の発現率	150
4.4.2	小児	150
4.4.2.1	曝露量と完全寛解の達成率	151
4.4.2.2	曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率	151
4.4.2.3	曝露量と神経学的事象の発現率	151

4.5	用量設定	151
4.5.1	成人における用法・用量.....	151
4.5.2	小児における用法・用量.....	152
4.5.3	固定用量及び BSA 補正用量のための体重カットオフ値	152
4.6	日本人及び非日本人被験者におけるブリナツモマブの薬物動態及び用法・用量	153
5.	効果の持続、耐薬性.....	154
5.1	成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	154
5.1.1	全生存期間（OS）	154
5.1.2	無イベント生存期間（EFS）	155
5.1.3	血液学的寛解の持続期間.....	156
5.1.4	結論	156
5.2	小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病	157
5.2.1	無再発生存期間（RFS）	157
5.2.2	結論	158
6.	付録	159
7.	引用文献	164

略語一覧

略語・用語	定義／説明
ADA	anti-drug antibody (抗薬物抗体)
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
alloHSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植)
ALLSS	acute lymphoblastic leukemia symptom scale
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)
BSA	body surface area (体表面積)
CD	cluster of differentiation (分化抗原群)
CI	confidence interval (信頼区間)
cIV	continuous intravenous (持続点滴静脈内)
CL	clearance (クリアランス)
CNS	central nervous system (中枢神経系)
CR	complete remission (完全寛解)
CrCL	creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
CRF	case report form (症例報告書)
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)
CSR	clinical study report (総括報告書)
C _{ss}	concentration at steady state (定常状態での濃度)
CTM	clinical trial material (治験薬)
CV	coefficient of variation (変動係数)
DLT	dose-limiting toxicities (用量制限毒性)
DMC	data monitoring committee (データモニタリング委員会)
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)
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EU	European Union (欧州)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
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])
GHS	Global Health Status
Hb	Hemoglobin (ヘモグロビン)
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)
IVRS	interactive voice response system (音声自動応答システム)
KM	Kaplan-Meier
LDH	lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)
Max	maximum (最大)
Min	minimum (最小)
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)

略語・用語	定義／説明
MTX	methotrexate (メトトレキサート)
NE	not estimable (推定不能)
NHL	non-Hodgkin lymphoma (非ホジキンリンパ腫)
OS	overall survival (全生存期間)
PAS	primary analysis set (主要解析対象集団)
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)
PPS	per protocol set (治験実施計画書に適合した対象集団)
PR	partial remission (部分寛解)
PS	performance status
PRO	patient-reported outcome (患者報告アウトカム)
QoL	Quality of Life (生活の質)
Q1、Q3	first and third quartiles (第1四分位数、第3四分位数)
R/R	relapsed or refractory (再発又は難治性)
RFS	relapse-free survival (無再発生存期間)
SAP	statistical analysis plan (統計解析計画書)
SD	standard deviation (標準偏差)
SOC	standard of care (標準治療)
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half life (最終相消失半減期)
TCR	T-cell receptor (T細胞受容体)
TKI	tyrosine kinase inhibitor (チロシンキナーゼ阻害薬)
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)
WBC	white blood cells (白血球)

1. 背景及び概観

1.1 臨床プログラムの概要

再発又は難治性（R/R）B細胞性急性リンパ性白血病（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1に示す。

R/R B-ALLに対するブリナツモマブの有効性を裏付ける臨床試験として、海外で実施された成人のR/R B-ALL患者を対象とした第III相1試験（00103311試験）及び第II相3試験（MT103-211、MT103-206及び20120216試験）、同じく海外で実施された小児の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）を評価資料とした。本承認申請では、国内20130265試験は第Ib相パート（20██年██月██日データカットオフの中間解析）の試験成績のみを示す。

なお、海外で実施された小児のR/R B-ALL患者を対象とした拡大アクセス試験（20130320試験：継続中）、微小残存病変（MRD）陽性B-ALL患者を対象とした第II相2試験（MT103-202、MT103-203試験）、海外で実施された再発非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象とした第I相試験（MT103-104試験）及び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相試験（MT103-208試験）の有効性の結果は参考資料とし、本モジュール2.7.3では有効性評価を行わなかった。これらの試験の結果はモジュール2.7.6に示す。

表 1 有効性評価に関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	主な評価項目
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
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	有効性 安全性 PK
	MT103-211	II	成人の Ph－R/R B-ALL	189	9-28 µg/day	有効性 安全性 PK
	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
	20120216	II	成人の Ph＋R/R B-ALL	45	9-28 µg/day	有効性 安全性 PK
	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

a：●-○ µg/day（又は µg/m²/day）と記載した場合は、6 週間を 1 サイクルとして、1 サイクルの第 1 週目は● µg/day（又は µg/m²/day）で投与、第 2～4 週目は○ µg/day（又は µg/m²/day）で投与、第 5～6 週目は休薬。2 サイクル目以降は第 1～4 週目は○ µg/day（又は µg/m²/day）で投与、第 5～6 週目は休薬。

b：第 Ib 相部分の試験成績のみを示した。

c：Ph の有無を問わない。

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、PK：薬物動態、R/R：再発又は難治性

1.2 有効性評価に用いたデータ

有効性評価に用いたデータを表 2 に示す。

MT103-211 試験に関しては、特に断りがない限り、本モジュール 2.7.3 において主要解析時（データカットオフ：2013 年 10 月 10 日）の結果を示す。ただし、効果の持続に関連する評価項目を評価する本モジュール 2.7.3 第 5 項においては 2 次解析時（2014 年 6 月 20 日）の結果を示し、モジュール 2.7.6 においてもこの結果をまとめる。

表 2 有効性評価に用いたデータ

試験名	モジュール 2.7.3 で用いたデータ	カットオフ日	添付資料番号
20130265 試験	Study 20130265 Interim Analysis CSR	20 年 月 日	5.3.5.2-1
00103311 試験	Study 00103311 Primary Analysis CSR	2016 年 1 月 4 日	5.3.5.1-1(1)
	Study 00103311 Supplemental CSR	2016 年 1 月 4 日	5.3.5.1-1(2)
MT103-211 試験	Study MT103-211 Primary Analysis CSR	2013 年 10 月 10 日	5.3.5.2-2(1)
	Study MT103-211 Secondary Analysis CSR ^a	2014 年 6 月 20 日	5.3.5.2-2(2)
MT103-206 試験	Study MT103-206 Primary Analysis CSR	2012 年 10 月 15 日	5.3.5.2-3
20120216 試験	Study 20120216 Primary Analysis CSR	2015 年 5 月 20 日	5.3.5.2-4
MT103-205 試験	Study MT103-205 Primary Analysis CSR	2015 年 1 月 12 日	5.3.5.2-5

a：モジュール 2.7.3 第 5 項及びモジュール 2.7.6 の結果は Study MT103-211 Secondary Analysis CSR に基づく。

CSR：総括報告書

1.3 血液学的寛解の定義

本項では、各試験で評価された血液学的寛解の定義を示す。その他の各試験の効果判定規準は第 1.4 項に示す。

MT103-206、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験において、成人被験者に対しては完全寛解（CR）及び造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（CRh*）を評価した。CR の定義は、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験では、骨髓芽球率 5%以下で病変のエビデンスがなく、末梢血球数の完全回復（血小板数 > 100000/μL かつ好中球絶対数 [ANC] > 1000/μL）とし（Cheson et al, 2003 と同様）、MT103-206 試験では、骨髓芽球率 5%以下で病変のエビデンスがなく、末梢血球数の完全回復（血小板数 > 100000/μL、ヘモグロビン [Hb] ≥ 11 g/dL かつ ANC > 1500/μL）とした。CRh*の定義は、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験では、骨髓芽球率 5%以下で病変のエビデンスがなく、末梢血球数の部分的回復（血小板数 > 50000/μL かつ ANC > 500/μL）とし、MT103-206 試験では、骨髓芽球率 5%以下で病変のエビデンスがなく、末梢血球数の部分的回復（血小板数 > 50000/μL、Hb ≥ 7 g/dL かつ ANC > 500/μL）とした。

00103311 試験では、成人被験者において CR 及び CR、CRh*又は CRi（CR/CRh*/CRi）を評価した。CR 及び CRh*は前述の MT103-211、20120216 及び 20130265 試験と同じ定義とし、造血機能の回復が不十分な完全寛解（CRi）の定義は、骨髓芽球率 5%以下で病変のエビデンスがなく、末梢血球数の不十分な回復（血小板数 > 100000/μL 又は ANC > 1000/μL）の場合とした。

小児被験者を対象とした MT103-205 及び 20130265 試験における小児被験者では、CR の定義は、循環血中の芽球又は髄外病変を示すエビデンスがなく、骨髓 M1（MT103-205 試験：骨髓芽球率 5%未満、20130265 試験：骨髓芽球率 5%以下）の場合と定義した。これには末梢血球数の完全な回復を伴う骨髓 M1（血小板数 > 100000/μL かつ ANC > 1000/μL）、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髓 M1（血小板数 > 50000/μL かつ ANC > 500/μL、及び血小板数 ≤ 100000/μL かつ／又は ANC ≤ 1000/μL）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髓 M1 が含まれる。

1.4 試験デザイン及び統計手法

1.4.1 成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

1.4.1.1 00103311 試験

1.4.1.1.1 試験デザイン

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 歳以上のフィラデルフィア染色体陰性 (Ph-) の 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
- 同種造血幹細胞移植 (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) performance status (PS) が 2 以下である患者とした。中枢神経系 (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 種類のレジメンから、試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けられた。同意取得時の評価に従い、層別因子として年齢（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）を用いてランダム化を行った。

本試験では以下の治療期間及び追跡調査期間を設定した。

- スクリーニング／試験実施前期間：最長 3 週間
スクリーニング期間内の試験実施前期間には、腫瘍量及び腫瘍崩壊症候群の発現率を低下させる目的でデキサメタゾンの投与が可能であった。
- 導入期：
ブリナツモマブ又は標準化学療法のいずれかを 2 サイクル投与した。ブリナツモマブは一定速度で持続点滴静脈内 (cIV) 投与し（全体で 672 時間）、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとした。
- 地固め療法期：
導入期の 2 サイクル以内に骨髄奏効（骨髄芽球率 5% 以下）又は血液学的寛解 (CR/CRh*/CRi) を達成した被験者に、割り付けられた治療を最大 3 サイクル（導入期と同じスケジュール）追加した（導入療法と地固め療法で合計最大 5 サイクルまで投与）。
- 維持期：
さらに骨髄奏効又は CR/CRh*/CRi を継続している被験者に、割り付けられた治療を最大 4 サイクルまで追加した（すなわち、最長 12 カ月）。維持期では、ブリナツモマブを一定速度で cIV 投与し、4 週間投与後 8 週間休薬を 1 サイクルとした。
- 最終投与後 30 日の安全性追跡調査及び長期追跡調査期間

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。

- FLAG [フルダラビン+シタラビン（Ara-C）+顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）] ±アントラサイクリンを含むレジメン：1日目及び3日目にイダルビシンを10 mg/m²、1～5日目にフルダラビンを30 mg/m²、1～5日目にAra-Cを2 g/m²
- 60歳超には、1日目及び3日目にイダルビシンを5 mg/m²、1～5日目にフルダラビンを20 mg/m²、1～5日目にAra-Cを1 g/m²
- 高用量Ara-C（HiDAC）を含むレジメン：Ara-Cを1 g/m²/day以上±アントラサイクリン、及び／又は以下等を含む併用（天然型 *E. coli* 由来のアスパラギナーゼ、ポリエチレングリコール結合アスパラギナーゼ、ビンカアルカロイド、ステロイド、エトポシド、又はアルキル化剤）
- 高用量メトトレキサート（HDMTX）を含むレジメン：MTX500 mg/m²～3 g/m²を最長24時間投与、及び以下を含む併用（天然型 *E. coli* 由来のアスパラギナーゼ、ポリエチレングリコール結合アスパラギナーゼ、ビンカアルカロイド、ステロイド、エトポシド、又はアルキル化剤）
- 添付文書で推奨されている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（クロファラビン20 mg/m²/dayを最長5日間）

本試験の有効性の主な評価項目を以下に示す。またその概要を表3に示す。さらに本試験で定義した効果判定規準を表4に示す。

主要評価項目：標準化学療法群とブリナツモマブ群の全生存期間（OS）

主な副次評価項目：

- 投与開始後12週以内のCR率及びCR/CRh*/CRi率
- 無イベント生存期間（EFS）

その他の副次評価項目：

- 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（ポリメラーゼ連鎖反応[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）
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ）-C30を用いたGlobal Health Status Quality of Life（GHS/QoL）スケールのベースラインから10ポイント悪化するまで、又はEFSイベント発生までの期間
- 同種HSCT実施率
- 同種HSCT実施後100日目までの死亡率

探索的評価項目：

- ブリナツモマブの定常状態での血清中濃度（C_{ss}）

- 評価時点の acute lymphoblastic leukemia symptom scale (ALLSS) スコア
- ブリナツモマブに対する治療抵抗性を予測する腫瘍 DNA 変異の検討

1.4.1.1.2 主要な統計手法

00103311 試験は、主要評価項目の OS が標準化学療法と比較してブリナツモマブで優れているかを検討する目的で実施した。主な有効性評価項目の統計学的手法の概要を表 3 に、詳細を統計解析計画書 (SAP) (Appendix 16.1.9 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)) に示す。

有効性の主要解析は、ランダム化したすべての被験者（最大の解析対象集団 [FAS]）を対象に実施した。SAP に従い、本試験の最終解析では全体で $\alpha=0.05$ にて両側検定を行った。最終解析は、以下の 3 つのシナリオのいずれかが発生した時点での実施を予定していた：1) 330 例目の死亡が報告された時点、2) 300～329 例の死亡が報告されている場合、最後の被験者のランダム化から 12 カ月後、又は 3) 試験期間が最後の被験者のランダム化から 12 カ月を超えた場合、300 例目の死亡が報告された時点。全体の有意水準を維持するため、主要評価項目及び主な副次評価項目の統計的検定は以下の階層構造に従うよう計画された：1) OS、2) CR、3) CR/CRh*/CRi、4) EFS。その他の評価項目について有意性検定を実施する場合は、記述的に示した。

SAP に従い、中間／主要解析時の副次有効性評価項目の検定は記述的に解析することとした。しかし、中間／主要解析のカットオフ時点で全例が効果判定期間に達していたことから、CR 及び CR/CRh*/CRi の情報時間は 100%となっていたため、最終解析での CR 及び CR/CRh*/CRi 率は更新されなかった。そのため、CR 及び CR/CRh*/CRi に関する解析は最終とみなし、 $\alpha=0.05$ を用いた。

主要評価項目の OS について層別因子により被験者を層別し、両側ログランク検定を用いてブリナツモマブ群の OS が標準化学療法群と比較して優れているか否かを検討した。追加解析として、層別 Cox 回帰モデルにより、ハザード比と 95%信頼区間 (CI) を推定し、投与群別に Kaplan-Meier (KM) 曲線及び四分位数の推定を行った。

CR 及び CR/CRh*/CRi に対する治療効果を、層別因子で調整した両側 Cochran-Mantel-Haenszel 法で検定した。さらに、各投与群の CR 及び CR/CRh*/CRi を達成した被験者の割合を正確な 2 項分布に基づく 95%CI を用いて要約した。

EFS に対する治療効果は両側層別ログランク検定を用い検定した。EFS の記述的解析として層別 Cox 回帰モデルにより、ハザード比と 95%CI を推定し、投与群別に KM 曲線及び四分位数の推定を行った。

全死亡数の約 50%及び 75%のイベントが発生した時点で正式な中間解析を 2 回実施し、外部の独立データモニタリング委員会 (DMC) が OS を評価した。早期有効中止の基準は、O'Brien-Fleming (O'Brien et al, 1979) の α 消費関数に基づいた。死亡数が厳密に 165 例 (50%) 及び 248 例 (75%) になった時点で中間解析を実施した場合、対応する P 値の棄却限界値は、1 回目の中間解析では 0.0031、2 回目の中間解析では 0.0183、最終解析では 0.044 であった。

薬物動態（PK）解析は、ブリナツモマブが投与されたすべての被験者を対象として実施した。1 サイクル目の 8 日目及び 15 日目に得られたすべての被験者の血清中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

表 3 主な有効性評価項目及び統計解析：00103311 試験

Endpoint	Primary Analysis Method – Blinatumomab versus Standard of Care chemotherapy	Sensitivity Analysis
Primary Endpoint		
OS: time from randomization until death due to any cause	Based on FAS; 2-sided stratified log rank test stratified by age group, prior salvage therapy, and prior allogeneic HSCT - Hazard ratio with 95%CI was estimated from stratified Cox regression model - KM estimates provided survival rates	- Sensitivity Analysis 1: All subjects who were treated with protocol-specified therapy (safety analysis set) - Sensitivity Analysis 2: FAS and OS were censored at the time of allogeneic HSCT - Sensitivity Analysis 3: Stratification reported from the CRF rather than from IVRS - Sensitivity Analysis 4: Stratification by Gehan-Wilcoxon Test to provide less weight to treatment differences at later times when treatment drop was likely to occur - Sensitivity Analysis 5: To adjust results for potential bias introduced by the effect of cross-over (ie, subjects randomized to SOC chemotherapy who subsequently received blinatumomab) (Branson and Whitehead method, 2002)
Key Secondary Endpoints		
- Best Response - Achieve CR or CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment initiation; - CR: $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow; no evidence of disease; full recovery of peripheral blood counts: platelets $> 100000/\mu\text{L}$, and ANC $> 1000/\mu\text{L}$ - CRh*: $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow; no evidence of disease; partial recovery of peripheral blood counts: platelets $> 50000/\mu\text{L}$, and ANC $> 500/\mu\text{L}$ - CRi: $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow; no evidence of disease; incomplete recovery of peripheral blood counts: platelets $> 100000/\mu\text{L}$ or ANC $> 1000/\mu\text{L}$	FAS: 2-sided Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by age group, prior salvage therapy, and prior allogeneic HSCT - Percentage of subjects summarized with exact binomial 95%CI	- Sensitivity Analysis 1: All subjects who were treated with protocol-specified therapy (safety analysis set) - Sensitivity Analysis 2: Subjects with an evaluable postbaseline response assessment within 12 weeks - Sensitivity Analysis 3: Stratification reported from the CRF rather than from IVRS

表 3 主な有効性評価項目及び統計解析：00103311 試験（続き）

Endpoint	Primary Analysis Method – Blinatumomab versus Standard of Care chemotherapy	Sensitivity Analysis
Key Secondary Endpoints		
· EFS: Time from randomization until the date of a disease assessment indicating a relapse event or death, whichever occurs first. · Subjects who failed to achieve a CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment initiation were considered treatment failures and assigned an EFS duration of 1 day.	· 2-sided stratified log rank test stratified by age group, prior salvage therapy, and prior allogeneic HSCT · Hazard ratio with 95%CI was estimated from stratified Cox regression model · KM estimates provided survival rates	· Sensitivity Analysis 1: Based on observed event/censoring dates · Sensitivity Analysis 2: All subjects who were received protocol-specified therapy (safety analysis set) · Sensitivity Analysis 3: Subjects who had at least 1 postbaseline assessment · Sensitivity Analysis 4: Censoring subjects if and when allogeneic HSCT · Sensitivity Analysis 5: Stratification reported from the CRF rather than from IVRS
Other Secondary Endpoints		
· Duration of CR and CR/CRh*/CRi: Time from CR or CR/CRh*/CRi until the date of a disease assessment indicating a relapse event or death, whichever occurs first.	· Based on FAS: · KM estimates	· Sensitivity analyses were performed
· MRD response within 12 weeks of treatment initiation: · MRD response: level below 10^{-4} by PCR or flow cytometry · MRD complete response: below the limit of detection	· Based on FAS: · Percentage of subjects summarized with exact binomial 95%CI	· Sensitivity analyses were performed
· Allogeneic HSCT: Refers to subjects who underwent an allogeneic HSCT in remission after protocol treatment and without other intermittent treatment for ALL.	· Based on FAS · Percentage of subjects summarized with exact binomial 95%CI	· Sensitivity analyses were performed

ALL = acute lymphoblastic leukemia; ANC = absolute neutrophil counts; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRF = case report form; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; EFS = event-free survival; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; FAS = full analysis set; IVRS = interactive voice response system; KM = Kaplan-Meier; MRD = minimal residual disease; OS = overall survival; PCR = polymerase chain reaction; SOC = standard of care

Source: Appendix 16.1.9 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

表 4 効果判定規準の定義：00103311 試験

Response Criteria	Definition
CR	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Full recovery of peripheral blood counts: platelets > 100000/μL, and ANC > 1000/μL
CRh*	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Partial recovery of peripheral blood counts: platelets > 50000/μL, and ANC > 500/μL
CRi	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Incomplete recovery of peripheral blood counts: platelets > 100000/μL or ANC > 1000/μL
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Insufficient recovery of peripheral blood counts: platelets ≤ 50000/μL and/or ANC ≤ 500/μL
Partial remission	Bone marrow blasts 6% to 25% with at least a 50% reduction from baseline
Progressive disease	An increase from baseline of at least 25% of bone marrow blasts or an absolute increase of at least 5000 cells/μL in the number of circulating leukemia cells
Nonresponse	None of the above
Hematologic relapse	Proportion of blasts in bone marrow > 5% or blasts in peripheral blood after documented CR/CRh*/CRi
Extramedullary Disease	
Extramedullary disease	If clinical signs of extramedullary lesions are present, responses are assessed by modified Cheson criteria (Cheson et al, 2007)
Molecular Response	
MRD response	MRD < 10⁻⁴ measured by quantitative PCR (or flow cytometry)
MRD complete response	No detectable MRD by quantitative PCR (or flow cytometry)
MRD relapse	Reappearance of leukemic cells
MRD progression	Increase in MRD level by 1 log as compared to baseline level which is equal to a 10-fold increase in number of MRD cells

ANC = absolute neutrophil counts; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction

Relapse was analyzed by immunophenotyping to determine whether the criteria for B-cell precursor ALL were fulfilled.

Note: An extramedullary relapse was assessed as a hematologic relapse (Section 16.1.1, Appendix G of protocol). All hematologic assessments of bone marrow were reviewed in a central reference laboratory.

When criteria were met for both CRh* and CRi, CRh* was reported. When criteria are met for both CRi and blast-free marrow, CRi was reported.

Source: Appendix Table 8-2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

1.4.1.2 MT103-211 試験

1.4.1.2.1 試験デザイン

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。ALL の病態の重篤さや治療法が確立されていない現状から、本第 II 相試験が単群の試験デザインであることは適切であると考えた。

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

- 初回救援療法で難治性又は初回寛解持続期間 12 カ月以内に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

また、骨髄芽球率が 10%以上、髄外病変の臨床的兆候が認められる場合には測定可能病変（1.5 cm 以上の病変）を 1 カ所以上有する患者、ECOG 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のある患者、又は臨床的に重要な CNS 症状の既往歴若しくは現病歴のある患者は除外した。

本試験では、試験対象集団において、ブリナツモマブの有効性が認められない場合又はブリナツモマブに忍容性がないことが明らかになった場合のブリナツモマブの曝露を最小限に抑えるために Simon の 2 段階デザインを用いた。まず、ステージ 1 に被験者を組み入れ、被験者 29 例中少なくとも 7 例が最初の 2 サイクル以内に CR 又は CRh*（CR/CRh*）を達成した場合、試験はステージ 2 に移行することとした。ステージ 1 で CR/CRh*を達成した被験者が 29 例中 7 例未満、又はステージ 1 及び 2 を統合して 61 例中 19 例未満であった場合には、有効性が見込めないと考え試験を中止することとした。ステージ 1 及び 2 の両ステージで試験継続の要件を満たした場合、ステージ 3（拡張コホート）を追加（組入れを 190 例まで増加）し、市販用に製造した製剤による臨床データを収集した。さらに、神経学的事象の発現を評価する目的で、追加の被験者をステージ 4（安全性評価コホート）に組み入れた。進行中であった安全性評価コホート（36 例）の結果は主要解析に含まれず、本モジュール 2.7.3 にも含まれていない。なお、主要解析に必要とされる検出力は、本試験の最初の 3 ステージで十分に確保された。

本試験では以下の治療期間及び追跡調査期間を設定した。

コア試験期間：最長 37 週間

- スクリーニング期間：最長 3 週間
- 投与期間：最長 30 週間

ブリナツモマブは一定速度で cIV 投与し、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとし、5 サイクルまで投与した。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者には、地固め療法としてブリナツモマブの追加投与を最大 3 サイクル、又は同種 HSCT への移行が可能とした。

- 最終サイクル終了後 30 日のコア試験終了時来院

有効性の追跡調査期間：

- 最終サイクル終了後、治療が奏効した被験者は、初回投与日から最長 24 カ月後まで有効性の追跡調査来院を実施した。

生存追跡調査期間：

- 被験者が CR/CRh*に達しなかった、CR/CRh*を達成した後に血液学的再発を認めた又は他の抗白血病治療若しくは同種 HSCT を受けた場合、投与開始後 24 カ月が経過する前に生存追跡調査へと移行した。生存追跡調査は、死亡又は初回投与日から 3 年後のいずれか早い時点まで 6 カ月ごとに実施した。追跡調査期間中に血液学的再発が認められた被験者には、ブリナツモマブの追加投与を最大 3 サイクル（計 8 サイクル）まで可能とした。

ブリナツモマブは、1 サイクル目の最初の 7 日間は開始用量である 9 µg/day が投与され、8 日目（第 2 週目）以降は目標用量の 28 µg/day が投与された。本試験のブリナツモマブの用量は、早期試験で用いた体表面積（BSA）に基づく用量ではなく、固定用量とした。これは、他の試験

(MT103-104、MT103-202 及び MT103-206 試験) の PK 評価を踏まえ、成人において体型がブリナツモマブの曝露量に影響する因子ではないことが示されたことから、固定用量に変更した。固定用量の根拠の詳細は第 3.1 項、モジュール 2.7.2 で論じる。

本試験の有効性の主な評価項目を以下に示す。またその概要を表 5 に示す。成人の ALL 患者で再発の予後因子として MRD の重要性が高いことを考慮し (Bassan et al, 2009)、MRD を重要な探索的評価項目とした。本試験で定義した効果判定規準を表 6 に示す。

主要評価項目：最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率

主な副次評価項目：無再発生存期間 (RFS)

その他の副次評価項目：

- 血液学的再発までの期間 (寛解持続期間) (TTHR)
- 最初の 2 サイクル以内の CR 率、CRh*率及び部分寛解率
- OS
- EFS
- ブリナツモマブ投与後に同種 HSCT に適格であり同種 HSCT を受けた被験者の割合
- 同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率
- ブリナツモマブの PK パラメータ： C_{ss}
- サイトカイン濃度
- 最初の 2 サイクル以内の無芽球性の低形成又は無形成骨髓の発現率
- コア試験中の血液学的最良効果 (CR 率、CRh*率、無芽球性の低形成又は無形成骨髓の発現率、及び部分寛解率)

探索的評価項目

- OS に関するランドマーク解析 (36 日時点及び 77 日時点)
- 最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率
- 最初の 2 サイクル以内の MRD 完全寛解率
- CR/CRh*及び CR 達成までの期間
- 末梢血リンパ球サブセットの定量及び特性評価

1.4.1.2.2 主要な統計手法

MT103-211 試験の有効性評価項目の主な統計学的手法の概要を表 5 に、詳細を SAP (Appendix 16.1.9 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)) に示す。

主要評価項目の解析は、ブリナツモマブを 1 回以上投与された、最初の 3 つのステージの被験者を含めた主要解析対象集団 (PAS) を対象に、最後の PAS 被験者の主要評価項目の評価完了時に実施した。感度分析は FAS (主要解析に関しては PAS と一致)、有効性対象集団 (EFS) 及び治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) を対象に実施した。また、主要評価項目について、以下のサブグループ解析も実施した：性別、地域、ベースライン時の芽球率、年齢、前治療歴、本試験前の再発回数、及びベースライン時の血小板数 (Section 11.3 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

記録されたすべてのパラメータを評価した。個々のデータは一覧で示し、データは適切な記述統計量を用いて要約した。データは全体及びサブグループ別に解析を行った。CR/CRh*率について両側 95%CI を算出した。イベント発生までの期間のデータは KM 法を用いて解析した。最初の 2 サイクル以内に評価可能な有効性の評価結果が得られなかった PAS の被験者（早期脱落等）は、治療無効例として主要有効性評価項目の解析に含めた。

主要解析では、標準療法を受けた R/R ALL 患者での CR/CRh*率の仮説を公表文献に基づき推定し、MT103-211 試験での統計学的考察に用いた（Gökbuget et al, 2012、Kantarjian et al, 2010、Oriol et al, 2010、O'Brien et al, 2008、Jeha et al, 2006、Thomas et al, 1999）。本集団の CR/CRh*率は 30%と推定され、MT103-211 試験の主要解析では有意水準 2.5%で正確な 2 項検定を用いて、以下の仮説を検定した（片側検定）： $H_0 : \pi \leq 30\%$ vs. $H_1 : \pi > 30\%$ 。帰無仮説が棄却されたとき、この仮説検定によりブリナツモマブの有効性が確認される。

表 5 主な有効性評価項目及び統計解析：MT103-211 試験

Endpoints	Definitions	Statistical Analysis Calculations	Censoring
Primary			
CR/CRh* rate within 2 cycles of treatment with blinatumomab	CR/CRh* rate was calculated as the number of subjects with either a CR or CRh* response within the first two treatment cycles divided by the total number of subjects in the analysis set.	- The response rate with the exact two-sided 95%CI was provided. - The hypothesis ($H_0: \pi \leq 30\%$ vs. $H_1: \pi > 30\%$) was tested using the exact binomial test on a 2.5% significance level (one-sided hypothesis). π is the true rate of subjects with CR/CRh* and H_0 is the null hypothesis. The efficacy of blinatumomab was established if the null hypothesis could be rejected.	NA
Key Secondary			
RFS	- This analysis was restricted to subjects who reached CR/CRh* within the first 2 cycles. - RFS was calculated from the time of the bone marrow aspiration when CR or CRh* was detected for the first time, until the date of documented hematological relapse, progressive disease, extramedullary relapse, or death due to any cause, whichever occurred earlier.	- The median, 1st and 3rd quartile time of RFS with two-sided 95%CI (if estimable) was provided. - The range, median, and 1st and 3rd quartile, of the observation time with two-sided 95%CI was provided.	- Subjects with CR or CRh* who did not experience an event were censored on the date of the last bone marrow aspiration or last survival follow-up whichever is later. - For sensitivity analyses, subjects who received an HSCT were censored on the date of the transplant.
Secondary			
CR, CRh* or PR rate, within 2 cycles of treatment with blinatumomab	The rate of each hematological response was calculated and analyzed similarly to the primary efficacy endpoint.	The response rate with an exact two-sided 95%CI was provided.	NA

表 5 主な有効性評価項目及び統計解析：MT103-211 試験（続き）

Endpoints	Definitions	Statistical Analysis Calculations	Censoring
TTHR	- This analysis was restricted to subjects who reached CR/CRh* within the first 2 cycles. - TTHR was calculated from the time of the bone marrow aspiration when CR or CRh* was detected for the first time until the date of documented hematological relapse, extramedullary relapse, or death due to disease progression whichever occurred earlier.	- The median, 1st and 3rd quartile of the TTHR with two-sided 95%CI (if estimable) was provided. - The range, median, and 1st and 3rd quartile, of the follow-up time, calculated by the reverse KM method with respect to hematological relapse, with two-sided 95%CI was provided.	- Subjects with CR or CRh* who did not experience an event and did not die were censored on the date of the last bone marrow aspiration or last survival follow-up whichever is later. Subjects who died without having experienced an event were censored on their day of death. - For sensitivity analyses, subjects who received an HSCT were censored on the date of the transplant.
OS	OS was calculated for all subjects as the time from treatment start with blinatumomab in the first treatment cycle until the date of death from any cause.	- The median, 1st and 3rd quartile survival time with two-sided 95%CI (if estimable) was provided. - The range, median, and 1st and 3rd quartile, of the follow-up time, calculated by the reverse KM method with respect to OS with two-sided 95%CI was provided.	- Living subjects were censored on the last documented visit date or date of last phone contact. For subjects withdrawn from the study, only information until the date of withdrawal was analyzed. - For sensitivity analyses, subjects who received an HSCT were censored on the date of the transplant. - Other sensitivity analyses included censoring subjects who reached CR or CRh* at the time of their first CR or CRh*.
EFS	EFS was calculated for all subjects relative to the start of blinatumomab infusion in the first treatment cycle until hematological relapse, progressive disease, extramedullary relapse, the date of start of any new therapy (excluding HSCT), or the date of death, whichever occurs earlier. Subjects who did not achieve CR/CRh* during the first 2 cycles were evaluated as having an event on day 1.	- The median, 1st and 3rd quartile time of EFS with two-sided 95%CI (if estimable) was provided. - The range, median, and 1st and 3rd quartile, of the follow-up time, calculated by the reverse KM method with respect to EFS with two-sided 95%CI was provided.	Subjects with no events were censored on the date of the last available bone marrow aspiration or on the date of the last survival follow-up visit whichever was later.

表 5 主な有効性評価項目及び統計解析：MT103-211 試験（続き）

Endpoints	Definitions	Statistical Analysis Calculations	Censoring
Proportion of patients eligible for allogeneic HSCT who undergo the procedure after treatment with blinatumomab	The endpoint was calculated as the proportion of treated subjects who underwent HSCT after treatment with blinatumomab and without other intermittent treatment of ALL.	The rate of subjects eligible for HSCT who undergo the procedure with the exact two-sided 95%CI was calculated.	NA
100-day mortality rate after allogeneic HSCT	The rate endpoint was calculated for all subjects who underwent HSCT while in remission following treatment with blinatumomab. The calculation was based on a time to event analysis starting at the day of HSCT until death.	- The median, 1st and 3rd quartile estimated time to death with two-sided 95%CI (if estimable) was calculated. - The range, median, and 1st and 3rd quartile, of the follow-up time, calculated by the reverse KM method with respect to mortality after allogeneic HSCT with two-sided 95%CI was provided. 100-day mortality rate after allogeneic HSCT was estimated using the estimated time to death in percent calculated by KM methods. The 100-day mortality rate was provided with a two-sided 95%CI, with the standard deviation of the survivor function estimated by Greenwoods formula.	- Living subjects were censored on the last documented visit date or the date of the last phone contact. - For subjects withdrawn from the study, only information until the date of withdrawal was analyzed.
Exploratory			
Rate of MRD response and MRD complete response within 2 cycles of treatment with blinatumomab	Calculated as the rate of subjects (CR, CRh* or blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow) who achieved MRD response ($< 10^{-4}$ based on PCR evaluation) at least once within the first 2 cycles and the rate of subjects who achieved MRD complete response (no PCR amplification) at least once within the first 2 cycles.	The rate with the exact two-sided 95%CI was calculated.	Sensitivity analyses included excluding subjects with no MRD response assessment during the first 2 cycles from the denominator.

π = response rate of subjects (CR/CRh*); ALL = acute lymphoblastic leukemia; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; EFS = event-free survival; H_0 = null hypothesis; H_1 = study hypothesis; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; KM = Kaplan-Meier; MRD = minimal residual disease; NA = not applicable; OS = overall survival; PCR = polymerase chain reaction; PR = partial remission; RFS = relapse-free survival; TTHR = time to hematological relapse

表 6 効果判定規準：MT103-211 試験

Response	Definition
CR	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Full recovery of peripheral blood counts defined as platelets > 100000/μL and ANC > 1000/μL
CRh*	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Partial recovery of peripheral blood counts defined as platelets > 50000/μL and ANC > 500/μL
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Insufficient recovery of peripheral counts defined as platelets ≤ 50000/μL and/or ANC ≤ 500/μL
Hypocellular bone marrow	Not defined
PR	Presence of between 6% to 25% bone marrow blasts with at least a 50% reduction from baseline
PD	- An increase in bone marrow blasts of at least 25% or an absolute increase of at least 5000 cells/μL (whichever is greater), in the number of circulating leukemia cells - Development of extramedullary disease - Other laboratory or clinical evidence of progressive disease
Non-response	Subjects who fail to qualify for CR, CRh*, blast free hypoplastic or aplastic bone marrow, PR or PD
Hematological Relapse	- Proportion of blasts in bone marrow > 5% after documented CR/CRh*or - Blasts in peripheral blood after documented CR/CRh*
Extramedullary Disease	
Extramedullary disease	If clinical signs of extramedullary lesions are present, assessments are performed according to Cheson criteria (Cheson et al, 2007).
Molecular Response	
MRD response	MRD < 10^{-4} measured by PCR
MRD complete response	No PCR amplification of individual rearrangements of immunoglobulin- or TCR-genes is detected
MRD relapse	MRD $\geq 10^{-4}$ measured by PCR
MRD Progression	Increase in the MRD level by 1 log as compared with the baseline level which is equal to a 10-fold increase in the number of MRD cells

ANC = absolute neutrophil counts; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction; PD = progressive disease; PR = partial remission; TCR = T cell receptor

Source: Section 8.6.1 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)

1.4.1.3 MT103-206 試験

1.4.1.3.1 試験デザイン

MT103-206 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、安全性及び忍容性を評価する用量設定、非盲検、単群、多施設共同第 II 相試験である。

対象は、18 歳以上の B-ALL 患者で、寛解導入療法及び地固め療法後に再発した又は難治性と判断された患者とした。また、骨髓芽球率が 5%超及び ECOG PS が 2 以下の患者とし、フィラデルフィア染色体の有無は問わないとした。脳脊髄液（CSF）若しくは精巣に白血病細胞の浸潤が認められる患者、又は臨床的に重要な CNS 症状の既往歴又は現病歴がある患者は除外した。

本試験の試験デザインは、MT103-211 試験と同様に Simon の 2 段階デザインを用いた。投与方法も MT103-211 試験と同様に、ブリナツモマブを一定速度で cIV 投与し、4 週間投与後 2 週間休薬を

を1サイクルとして、5サイクルまで投与した。最初の2サイクル以内にCR/CRh*を達成した被験者は、地固め療法として最大3サイクルの追加投与が可能とした。

本試験では以下の治療期間及び追跡調査期間を設定した。

コア試験期間：最長33週間

- スクリーニング期間：最長3週間
- 投与期間：最長30週間（治験薬最終投与後14日の安全性評価来院日を含む）

有効性の追跡調査期間：

- 最終サイクル終了後、初回投与日から最長24カ月後まで有効性の追跡調査来院を実施した。

生存追跡調査期間：

- 死亡日又は初回投与日から5年後のいずれか早い時点まで、少なくとも6カ月ごとに生存情報を収集した。追跡調査期間中に骨髄再発が認められた被験者は、ブリナツモマブの追加投与を最大3サイクルまで可能とした。

ブリナツモマブの用量は、MT103-211試験とは異なり、3コホートで3種類の用量を評価した。コホート1では15 µg/m²/day（7例）の固定用量とした。コホート2a及び3では1サイクル目の最初の7日間は5 µg/m²/dayとし、1サイクル目の第2週目以降及び2サイクル目以降のすべてのサイクルは15 µg/m²/dayに増量した（23例、5-15 µg/m²/day）。コホート2bでは、1サイクル目の最初の7日間は5 µg/m²/dayとし、第2週目では15 µg/m²/dayに増量し、第3週目以降（及び2サイクル目以降）は30 µg/m²/dayに増量した（6例、5-15-30 µg/m²/day）。本試験では、複数の投与コホートを設けたのに加え、MT103-211試験で用いた固定用量ではなく、BSAを用い用量を検討した。5-15 µg/m²/dayの用量は、MT103-211試験の9-28 µg/dayに相当した。

本試験の有効性の主な評価項目を以下に示す。評価項目はMT103-211試験とほぼ同様であった。

主要評価項目：最初の2サイクル以内のCR/CRh*率

副次評価項目：

- CR率
- CRh*率
- 部分寛解率
- MRD奏効率
- ブリナツモマブ投与後に同種HSCTを受けた被験者の割合
- TTHR
- RFS
- OS

血液学的寛解の定義はMT103-211試験との間でわずかに異なった。本試験で定義した効果判定規準を表7に示す。

1.4.1.3.2 主要な統計手法

主要解析はFASを用いて実施し、またPPSを用いて感度分析を実施した。有効性評価項目は記述統計量を用いて評価した。寛解率に対して両側95%CIを算出した。イベント発生までのデータはKM法を用いて解析した。統計学的手法の詳細をSAP（Appendix 2 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.2-3）に示す。

表 7 効果判定規準：MT103-206 試験

Response	Definition
CR	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Full recovery of peripheral blood counts defined as platelets > 100000/μL, Hb ≥ 11 g/dL, and ANC > 1500/μL
CRh*	≤ 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Partial recovery of peripheral blood counts defined as platelets > 50000/μL, Hb ≥ 7 g/dL, and ANC > 500/μL
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	Not defined
Hypocellular bone marrow ^a	Patients met the criteria for a complete response (≤ 5% blasts in the bone marrow and no evidence of circulating blasts or extramedullary disease) but had insufficient recovery of peripheral blood counts (platelets ≤ 50000/μL and/or ANC ≤ 500/μL)
PR	Bone marrow blasts ≤ 25%
PD	Not defined
Hematological Relapse	- Proportion of blasts in bone marrow > 5% - An extramedullary relapse is assessed as hematological relapse
MRD response	MRD level < 10⁻⁴ based on PCR evaluation of individual rearrangements of immunoglobulin or TCR-genes

ANC = absolute neutrophil counts; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; Hb = hemoglobin; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction; PD = progressive disease; PR = partial remission; TCR = T cell receptor

a: Hypocellular bone marrow was not formally defined but was measured retrospectively based on blast information provided in case report forms.

Source: Section 7.9.2.1.2 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-3

1.4.1.4 20120216 試験

1.4.1.4.1 試験デザイン

20120216 試験は、成人の 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。

対象は、以下のいずれかに該当する 18 歳以上のフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）の B-ALL 患者とした。

- 第 2 世代以降のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI：ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ）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

また、骨髄芽球率が 5% 超及び ECOG PS が 2 以下である患者とした。臨床的に関連のある CNS 症状の既往歴又は現病歴がある患者は除外した。

本試験では以下の治療期間及び追跡調査期間を設定した。

- スクリーニング／試験実施前期間：3 週間
スクリーニング／試験実施前期間では、全身腫瘍組織量の軽減及び腫瘍崩壊症候群の発現率を低下させるためデキサメタゾンの投与を可能とした。
- 導入期：
ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル。ブリナツモマブは一定速度で cIV 投与し、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとした。
- 地固め療法期：
導入期の 2 サイクルで CR/CRh*/CRi が得られた被験者には、ブリナツモマブの追加投与を最大 3 サイクル（寛解導入期と同じスケジュール）まで可能とした（導入療法と地固め療法で合計最大 5 サイクル）。
- ブリナツモマブの最終投与後 30 日の安全性追跡調査来院
- 長期追跡調査期間：
安全性追跡調査来院後の奏効期間及び OS の確認を目的とし、18 カ月間（3 カ月ごと）の追跡調査を行った。

最初のサイクル以降のいずれかの時点で被験者が同種 HSCT に適格となった場合、ブリナツモマブの投与を中止し、同種 HSCT の実施前に安全性追跡調査を完了した。これらの被験者では長期追跡調査は継続された。

ブリナツモマブは一定速度で cIV 投与し、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとした。導入期の 1 サイクル目は、最初の 7 日間は 9 µg/day を投与し、8 日目（第 2 週目）から 29 日目（第 4 週目）まで 28 µg/day を cIV 投与した。その後のサイクルの 4 週間は、28 µg/day を cIV 投与した。

本試験の有効性の主な評価項目を以下に示す。またその概要を表 8 に示す。さらに、本試験で定義した効果判定規準を表 9 に示す。

主要評価項目：最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率

副次有効性評価項目：

- 最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率
- RFS
- TTHR
- 最初の 2 サイクル以内の CR 率
- 最初の 2 サイクル以内の CRh*率
- 最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*/CRi 率
- OS
- 同種 HSCT 実施率及び同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率

探索的評価項目

- BCR-ABL 変異及び TKI 治療に基づくブリナツモマブの有効性

1.4.1.4.2 主要な統計手法

本試験の有効性評価項目の主な統計学的手法の概要を表 8 に、詳細を SAP (Appendix 16.1.9 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4) に示す。

主要評価項目は、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者の割合であった。各サイクルの終了時に効果判定を実施した。主要評価項目の仮説は以下とした。

$H_0: \pi \leq 10\%$ vs. $H_1: \pi > 10\%$

2 項分布に基づく正確な 95%CI を CR/CRh*率に関して算出する。この CI に基づき、ブリナツモマブの治療効果が閾値完全寛解率 10%以下であるかを片側有意水準 2.5%で評価する。

必要被験者数は、主要評価項目である最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者の割合に基づき推定した。Simon の 2 段階ミニマックスデザイン (Simon, 1989) を用いて、治療無効と判断する閾値完全寛解率を 10%以下、治療有効と判断する期待完全寛解率を 30%以上としたとき、片側第 1 種の過誤 2.5%、検出力 90%で検出するため、ステージ 1 での被験者数を 23 例、評価可能被験者数を合計で 41 例に設定した。

ステージ 1 で CR/CRh*を達成した被験者が 23 例中 3 例未満の場合、試験を中止することとした。ステージ 2 の終了時、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者が 41 例中 9 例以上の場合、治療が無効であるとする帰無仮説は棄却することとした。ステージ 1 に組み入れた 23 例が中止又は最初の 2 サイクルを完了した後に中間解析を実施することとした。中間解析の目的は、試験デザインに従い、治験実施計画書に規定されたステージ 2 を継続するか否かを決定することであった。

主要解析はブリナツモマブの投与を受けたすべての被験者を含む FAS を対象に実施した。感度分析は、あらかじめ定義した PPS を対象に実施した。

外部 DMC は、適切な登録率に達することを前提に約 6 カ月ごとに安全性の評価を行った。

全般的な解析法は推定であった。連続変数は、欠測していない被験者数 (n)、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、第 1 及び第 3 四分位数、最小値及び最大値により要約した。カテゴリー変数は各カテゴリーにおいて n 及び割合で要約した。

一般に欠測データは、他に規定のない限り欠測として処理した。主要評価項目に関して奏効データが欠測している被験者は非奏効として扱った。イベント発生までの期間 (RFS、OS、同種 HSCT 実施後の 100 日死亡率) は、KM 法 (Kaplan and Meier, 1958) を用いた。推定可能な場合、KM 四分位及び 95%両側 CI (Brookmeyer and Crowley, 1982)、打ち切りとなった被験者数及びイベント数を示した。KM 曲線も図示した。有効性評価項目の解析に関して多重性の調整は計画しなかった。

表 8 主な有効性評価項目及び統計解析：20120216 試験

Endpoint	Primary Summary and Analysis Method	Sensitivity Analysis
Primary Endpoint		
CR/CRh* within first 2 cycles	Summary statistics of best response after first 2 cycles. FAS subjects without response treated as non-responders.	- Exclude FAS subjects who are without any response. - Include CRi and/or blast free hypoplastic or aplastic bone marrow responder as hematological responses. - PPS: Same as primary summary and analysis method.
Secondary Endpoints		
MRD response within first 2 cycles	Summary statistics of MRD response after first 2 cycles. FAS subjects without response treated as non-responders.	- Exclude FAS subjects who are without response. - PPS: Same as primary summary and analysis method.
RFS	Summary statistics of RFS for subjects who achieved CR, CRh*, CRi after first 2 cycles. KM method utilized to estimate the median time to RFS, and KM estimates of event rates at 3-, 6-, 12-, 18-, and 24-months.	- Exclude FAS subjects who are without response. Subjects without an event were censored. - Censoring at the time of HSCT. - PPS: Same as primary summary and analysis method.
CR or CRh* duration	- FAS subjects who achieved CR or CRh* are included. - KM method utilized to estimate the median time to hematological relapse/extramedullary relapse.	- Include CRi responders. - Censoring at the time of HSCT may be considered as deem as appropriate. - PPS: Same as primary summary and analysis method.
CR response within first 2 cycles	Summary statistics of any CR response within first 2 cycles. FAS subjects without response treated as non-responders.	- Exclude FAS subjects who only have missing response(s). - PPS: Same as primary summary and analysis method.
CRh* response within first 2 cycles	Summary statistics of CRh* response within first 2 cycles. FAS subjects without response treated as non-responders. Subjects who achieved CR considered as responders.	- Exclude FAS subjects who only have missing response(s). - PPS: Same as primary summary and analysis method.
CR/CRh*/CRi rate within first 2 cycles	Summary statistics of CR/CRh*/CRi response within first 2 cycles. FAS subjects without response treated as non-responders. Subjects who achieved CR/CRh*/CRi considered as responders.	- Exclude FAS subjects who only have missing response(s). - PPS: Same as primary summary and analysis method.
OS	- FAS - KM method utilized to estimate the median time to event and KM estimates of event rates at 3-, 6-, 12-, 18-, and 24-months.	- Censoring at the time of HSCT may be considered as deem as appropriate. - PPS: Same as primary summary and analysis method.
Subjects who received HSCT after treatment with blinatumomab and 100-day mortality after receiving HSCT	- FAS - KM estimates providing median time to event and 100-day rates.	PPS: Same as primary summary and analysis method.

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; OS = overall survival; PPS = per protocol set; RFS = relapse-free survival

Source: Table 8-4 and Table 4 of Appendix 16.1.9 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

表 9 効果判定規準：20120216 試験

Hematological Response	
CR	- Less than or equal to 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Full recovery of peripheral blood counts: platelets > 100000/μL, and ANC > 1000/μL
CRh*	- Less than or equal to 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Partial recovery of peripheral blood counts: platelets > 50000/μL, and ANC > 500/μL
CRi	- Less than or equal to 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Incomplete recovery of peripheral blood counts platelets > 100000/μL or ANC > 1000/μL
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	- Less than or equal to 5% blasts in the bone marrow - No evidence of disease - Insufficient recovery of peripheral blood counts: platelets $\leq$ 50000/μL and/or ANC $\leq$ 500/μL
PR	BM blasts 6% to 25% with at least a 50% reduction from baseline
Complete cytogenetic response	Ph-positive metaphases not detected
Progressive disease	An increase from baseline of at least 25% of bone marrow blasts or an absolute increase of at least 5000 cells/μL in the number of circulating leukemia cells
Nonresponse	None of the above
Hematological relapse	- Proportion of blasts in bone marrow > 5% or - Blasts in peripheral blood after documented CR/CRh*/CRi
Extramedullary Disease	
Extramedullary disease	If clinical signs of extramedullary lesions are present, responses are assessed by modified Cheson criteria (Cheson et al, 2007).
Molecular Response	
MRD response	MRD < 10^{-4} measured by PCR (or flow cytometry)
MRD complete response	No detectable leukemic cells by PCR (or flow cytometry)
MRD relapse	Reappearance of leukemic cells detectable by PCR

ANC = absolute neutrophil counts; BM = bone marrow; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction; PR = partial remission

Source: Table 8-3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

1.4.2 小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

1.4.2.1 MT103-205 試験

1.4.2.1.1 試験デザイン

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。小児の R/R B-ALL 患者の治療におけるブリナツモマブの有効性を裏付けるデータは、主に本試験より得た。本試験は、first in human 試験ではないが、小児患者を対象とした最初の試験である。

対象は、18 歳未満（第 II 相の推奨用量確定前は 2～17 歳のみ）で、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）、かつ以下のいずれかに該当する R/R B-ALL 患者とした。

- 2 回目以後の骨髄再発

- 同種 HSCT 実施後の骨髄再発
- 他の治療に難治性
 - 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

また、16 歳以上では Karnofsky PS が 50%以上、16 歳未満では Lansky PS が 50%以上の患者とした。CNS 若しくは精巣に活動性病変のある患者、又は関連する CNS 病理所見の既往歴若しくは現病歴のある患者は除外とした。

第 I 相パートでは、以下の 2 つのコホートで、ブリナツモマブの異なる用量レベルでの評価及び包括的な PK/薬力学 (PD) 評価を実施した。

- 2～17 歳の被験者を対象に第 II 相のブリナツモマブの推奨用量を設定する第 I 相パートの用量評価／漸増コホート
- 18 歳未満の被験者を対象にさらに第 II 相パートの推奨用量での PK/PD を評価する第 I 相パートの PK 拡大コホート

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。第 II 相パートでは、真の CR 率が 10%であるとした帰無仮説を、Simon 法に類似した 2 段階デザインを用いて検定した。

本試験では以下の治療期間及び追跡調査期間を設定した。

コア試験期間：最長 34 週間

- スクリーニング期間：最長 2 週間
- 投与期間：最長 30 週間

ブリナツモマブは、一定速度で cIV 投与し、4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとした。用量範囲は 5～30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ とした。最初の 2 サイクル以内に CR が得られた被験者は、地固め療法としてブリナツモマブの追加投与を最大 3 サイクルまで可能とした（最大 5 サイクルまで実施）。治験担当医師の裁量で、ブリナツモマブによる地固め療法を実施する代わりに、早ければ 1 サイクル目終了後、化学療法又は同種 HSCT の実施も可能とした。

- コア試験終了時来院：最終サイクル終了後 30 日又はその後の治験実施計画書に規定されていない治療（化学療法又は HSCT 等）の開始前のいずれか早い時点

有効性及び生存状況の追跡調査期間：

- すべての被験者に対して投与開始からその後 24 カ月まで有効性及び生存状況の追跡調査を行った。追跡調査期間中（投与終了から少なくとも 3 カ月経過後）に B-ALL の血液学的再発を認めた場合、ブリナツモマブの再投与を可能とした。

第 I 相パートの主な評価項目を以下に示す。

主要評価項目：最大耐用量 (MTD)。6 例中 1 例以下の被験者に用量制限毒性 (DLT) が発現する用量又は最大投与量と定義した。

副次評価項目：

- 有害事象の全体の発現率及び重症度
- 経時的な PK パラメータの定量及び特性評価
- 最初の 2 サイクル以内の CR 率
- CR 持続期間
- RFS
- OS
- TTHR
- 時点を問わずブリナツモマブに対する ADA 発現率
- サイトカインの血清中濃度の定量及び特性評価

第 II 相パートの評価項目を以下に示す。またその概要を表 10 に示す。

主要評価項目：最初の 2 サイクル以内の CR 率

副次評価項目：

- 有害事象の全体の発現率及び重症度
- ブリナツモマブ投与後の同種 HSCT 実施率
- OS
- RFS
- TTHR
- CR 持続期間
- 時点を問わずブリナツモマブに対する ADA 発現率

本試験で定義した効果判定規準を表 11 に示す。血液学的寛解は M グレード分類 (Lauten, 2012) に基づき定義した。CR は骨髄 M1 (骨髄芽球率 5%未満) 及び循環芽球又は髄外病変を示すエビデンスがない場合と定義し、さらに CR は末梢血球数に基づき 3 つに細分類 (末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1、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) し評価した。

1.4.2.1.2 主要な統計手法

第 II 相パートの有効性評価項目の主な統計学的手法の概要を表 10 に、詳細を SAP (Appendix 16.1.9 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5) に示す。有効性は FAS (ブリナツモマブの投与を受けたすべての被験者) を対象に解析した。この定義は、非盲検、単群試験の intent-to-treat の原則に沿っている。PPS は、FAS のうち有効性評価に影響を与える可能性のある治験実施計画書から重要な逸脱がない被験者とした。統合解析は、第 I 相及び第 II 相パートの 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与されたすべての被験者 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) を対象とした。この追加の統合解析は、被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、治験薬曝露及び主要並びに副次有効性評価項目に対し実施した。統合解析対象集団及びサブグループ解析の詳細は SAP 第 7 項 (Appendix 16.1.9 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5) に示す。

第 I 相パートに対する統計的仮説は定義しなかった。第 II 相パートの主要解析では、CR 率が 27.5%であるとした対立仮説に対して真の CR 率が 10%であるとした帰無仮説を、Simon 法に類似し

た2段階デザインを用いて検定した。真のCR率が27.5%以上の場合、計画時の症例数による両側第1種の過誤は0.05、検出力は80%であった。

表 10 第II相パートの主な有効性評価項目及び統計解析：MT103-205 試験

Endpoint	Primary Summary and Analysis Method	Sensitivity Analysis
Primary Endpoint		
CR	Summary statistics of best response after first 2 cycles. FAS subjects without response will be treated as non-responders.	- Exclude FAS subjects who are without response. - Include blast free hypoplastic or aplastic bone marrow responder as hematological responses. - Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.
Secondary Endpoints		
HSCT after treatment with blinatumomab	Summary statistics of FAS subjects who received HSCT.	Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.
TTHR	- FAS subjects who achieved CR are included. - KM estimate method will be utilized. 3, 6 and 12 months rates will be provided.	- Censoring at the time of HSCT may be considered as deem as appropriate. - Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.
CR duration	- FAS subjects who achieved CR are included. - KM method will be utilized to estimate the median time to hematological relapse.	- Censoring at the time of HSCT may be considered as deem as appropriate. - Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.
OS	- FAS will be used - KM estimates will be utilized. 3, 6 and 12 months rates will be provided.	Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.
RFS	- FAS subjects who achieved CR are included. - KM estimates will be utilized. 3, 6 and 12 months rates will be provided.	Per-Protocol subset: Same as primary summary and analysis method.

CR = complete remission; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; TTHR = time to hematological relapse; RFS = relapse-free survival

Source: Table 3 of MT103-205 SAP、モジュール 5.3.5.2-5

表 11 効果判定規準：MT103-205 試験

Response Criteria	Definition
CR (including subjects with incomplete recovery of peripheral blood counts)	· M1 bone marrow (bone marrow blasts < 5%) · No evidence of circulating blasts or extramedullary disease · CR subjects were subclassified based on their peripheral blood counts · M1 bone marrow with complete recovery of peripheral blood counts (M1 with full recovery of peripheral blood counts): platelets > 100 x 10⁹/L and ANC > 1.0 x 10⁹/L · M1 bone marrow with incomplete recovery of peripheral blood counts (M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts; meets the criteria for CR except for full recovery of peripheral blood counts): platelets > 50 x 10⁹/L and ANC > 0.5 x 10⁹/L, and, platelets ≤ 100 x 10⁹/L and/or ANC ≤ 1.0 x 10⁹/L · M1 marrow that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts (M1 without full or incomplete recovery of peripheral blood counts; insufficient recovery of peripheral blood counts): platelets ≤ 50 x 10⁹/L and/or ANC ≤ 0.5 x 10⁹/L
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	· < 5% blasts in the bone marrow · No evidence of circulating blasts or extramedullary disease · Insufficient recovery of peripheral blood counts: platelets ≤ 50 x 10⁹/L and/or ANC ≤ 0.5 x 10⁹/L
PR	· Complete disappearance of circulating blasts · M2 marrow status (≥ 5% or < 25% blast cells) · Appearance of normal progenitor cells
Stable Disease	· Present when the subject failed to qualify either for a CR, PR, or progressive disease
PD	· An increase of at least 25%, or an absolute increase of at least 5000 cells/μL (whichever is greater), in the number of circulating leukemia cells · Development of extramedullary disease · Other laboratory or clinical evidence of progressive disease
MRD response	· MRD < 10⁻⁴ leukemic cells measured either by PCR or flow cytometry
Complete MRD response	· No detectable signal for leukemic cells either by PCR or flow cytometry
Hematological Relapse	· Proportion of blasts in bone marrow > 25% following documented CR · An extramedullary relapse was considered as a relapse event
MRD relapse	· Subjects last response (≥ 10⁻⁴) and the MRD level increased by at least 1 log

ANC = absolute neutrophil counts; CR = complete remission; PD = progressive disease; PR = partial remission; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction

Source: Section 8.6.2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

1.4.3 日本人成人及び小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

1.4.3.1 20130265 試験

1.4.3.1.1 試験デザイン

20130265 試験は、日本人成人及び小児の 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する多施設共同、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。

以下に、成人及び小児被験者における主な選択基準を示す。

成人被験者

18 歳以上で、骨髄芽球率が 5%超、かつ下記のいずれかに該当する R/R B-ALL 患者

- 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
- 初回救済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

また、ECOG PS が 2 以下である患者とした。

小児被験者

18 歳未満で、骨髄芽球率が 5%超、かつ下記のいずれかに該当する R/R B-ALL 患者

- 2 回目以後の骨髄再発
- 同種 HSCT 実施後の骨髄再発
- 他の治療に難治性
 - 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

また、16 歳以上では Karnofsky PS が 50%以上、16 歳未満では Lansky PS が 50%以上の患者とした。

成人及び小児被験者のいずれにおいても、CNS 又は精巣に活動性の病変がある患者、又は臨床的に重要な CNS 病変の既往歴若しくは現病歴のある患者は除外とした。

本試験の第 Ib 及び第 II 相パートには以下の期間が設定された。

- スクリーニング・試験実施前期間：2 週間
スクリーニング期間内の試験実施前期間には、腫瘍量及び腫瘍崩壊症候群の発現率を低下させる目的でデキサメタゾンの投与が可能とした。
- 導入期：
最大 2 サイクルのブリナツモマブ投与。ブリナツモマブは一定速度で cIV 投与し、4 週間後 2 週間休薬から成る 6 週間を 1 サイクルとした。
- 地固め療法期：
導入期の 2 サイクル以内に骨髄奏効（骨髄芽球率 5%以下）が得られた被験者には、さらにブリナツモマブの追加投与を、上記の導入期と同じスケジュールで実施した（導入療法と地固め療法で最大合計 5 サイクルまで実施。又は病勢進行、許容できない有害事象若しくは同意撤回まで実施）。
- 安全性追跡調査：ブリナツモマブの最終投与後 30 日に、安全性追跡調査を実施した。

安全性追跡調査後、3、6、9、12、18、24 カ月時に、病態及び生存状況について追跡調査した。以下の例外を除き、被験者は再発するまで評価のために医療機関を受診した。

- 導入期の最初の 2 サイクル以内で骨髄奏効（骨髄芽球率 5%以下）が得られなかった被験者には、安全性追跡調査後に長期追跡調査を実施した。
- 同種 HSCT を受ける被験者、又は初回治療サイクル後に他の ALL 治療を開始する被験者には、安全性追跡調査後に長期追跡調査を実施した。

ブリナツモマブの投与量は、成人被験者では 9-28 $\mu\text{g/day}$ 、小児被験者では 5-15 $\mu\text{g/m}^2/\text{day}$ であった。導入期の 1 サイクル目は、最初の 7 日間は初回用量として低用量を投与し、8 日目（第 2 週目）から 29 日目（第 4 週目）まで高用量を投与した。その後のサイクル（導入期の 2 サイクル目以降、及びその後の地固め療法期）で 4 週間の投与期間は高用量を投与した。

第 Ib 及び II 相パートにおける主な評価項目を以下に示す。また、第 Ib 相パートの有効性の主な評価項目の概要を表 12 に示す。さらに、本試験で定義した成人及び小児被験者の効果判定規準をそれぞれ表 13 及び表 14 に示す。

第 Ib 相パート

主要評価項目：DLT の発現率

副次評価項目：

- 有害事象の発現率及び重症度
- 最初の 2 サイクル以内に得られた完全寛解率（成人：CR/CRh*率、小児：CR 率）
- TTHR
- RFS
- OS
- ブリナツモマブの PK パラメータ（ C_{ss} 、クリアランス [CL] 等）
- 血清サイトカイン濃度
- ブリナツモマブに対する ADA 発現率

探索的評価項目

- MRD 奏効率
- MRD 完全寛解率

第 II 相パート

主要評価項目：最初の 2 サイクル以内に得られた CR/CRh*率

副次評価項目：

- TTHR
- RFS
- ブリナツモマブ投与後の同種 HSCT 実施
- 最初の 2 サイクル以内に得られた最良効果
- OS
- 有害事象の発現率及び重症度
- 同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率

- ブリナツモマブの PK パラメータ (C_{ss} 、CL 等)
- 血清サイトカイン濃度
- ブリナツモマブに対する ADA 発現率

探索的評価項目：

- MRD 奏効率
- MRD 完全寛解率
- 末梢血リンパ球サブセット
- 神経学的検査異常及びベースラインからの変化

本モジュール 2.7.3 では第 Ib 相パートの結果のみを示す。第 Ib 相パートには成人 5 例及び小児 9 例を組み入れ、ブリナツモマブが投与された。なお、第 II 相パートは 20 年 月 日時点で予定していた成人被験者 21 例全例の組入れが完了している。

1.4.3.1.2 主要な統計手法

有効性の解析は FAS を対象に行った。FAS には、少なくとも 1 回治験薬を投与されたすべての被験者が含まれた。感度分析は PPS を対象に行った。

有効性の主要解析である最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* を達成した被験者の割合について、2 項分布に基づく正確な 95%CI を算出した。他の奏効に関する副次解析項目の結果も同様に要約した。OS 及び RFS は KM 法により推定し、95%CI と共に四分位数を要約することとした。有効性評価項目の解析に関して多重性の調整は計画しなかった。必要に応じて、ベースラインの共変量を調整するために追加の探索的解析を行うこととした。

第 Ib 相パートでは、ALL の希少性を踏まえ、正式な被験者数設定を実施しなかった。用量設定時の被験者数は、rolling six デザインにおける有害事象の発現率や重症度に依存して決まった。成人及び小児被験者の推奨用量を決定するために、用量ごとに最低 2 例、最大 6 例の評価可能な被験者を合計 12~36 例登録することとした。第 II 相パートでの被験者数の設定は主要有効性評価項目に基づく。Simon の 2 段階ミニマックスデザイン (Simon, 1989) を用いて、治療無効と判断する閾値 CR 率を 10%以下と仮定し、治療有効と判断する期待 CR 率 40%以上としたとき、片側第 1 種の過誤 2.5%、検出力 90%で検出するため、ステージ 1 の被験者数を 13 例、評価可能例数を合計で 21 例に設定した。

ステージ 1 で CR を達成した被験者が 13 例中 1 例未満の場合、試験を中止することとした。ステージ 2 の終了時、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者が 21 例中 6 例以上の場合、治療が無効であると仮定した帰無仮説は棄却することとした。

本モジュール 2.7.3 で用いた第 Ib 相パートのみを対象とした中間解析の結果は、20 年 月 日にデータカットオフをしたものである。最終解析は、組み入れられたすべての被験者が長期追跡調査期間を完了、被験者の追跡が不能となった時点又は死亡した時点（いずれか期間が短い方）で実施する予定である。

表 12 第 1b 相パートの有効性評価項目及び統計解析：20130265 試験

Phase 1b Endpoint	Primary Summary and Analysis Method	Sensitivity Analysis
Primary Efficacy Endpoint		
Response: CR/CRh* for adult subjects or M1 remission for pediatric subjects	- Summary statistics of CR/CRh* rate for adult subjects or M1 remission rate for pediatric subjects within the first 2 cycles. - Sub-categories will also be provided. The rate will be estimated along with its 95% exact CI. FAS subjects without response data will be treated as non-responders.	- Repeat the analysis for subjects in the FAS who had non-missing post-baseline response data. - May repeat the analysis for PPS when deemed appropriate.
Secondary Efficacy Endpoints		
CR/CRh*	CR/CRh*	
Duration of Response	- FAS subjects in first 2 cycles who achieved response (CR/CRh* for adult subjects or M1 remission for pediatric subjects) are included. - Cumulative incidence function considering competing risk will be provided when sample size is appropriate.	Censoring at the time of HSCT may be considered as deemed as appropriate.
OS	- FAS subjects in first cycle will be used - KM estimates will be utilized and 3, 6 and 12 months rates will be provided when sample size is enough.	Censoring at the time of HSCT may be considered as deem as appropriate.
RFS	- FAS subjects in first 2 cycles who achieved response (CR/CRh* for adult subjects or M1 remission for pediatric subjects) are included. - KM estimates will be utilized and 3, 6 and 12 months rates will be provided when sample size is appropriate.	Censoring at the time of HSCT may be considered as deem as appropriate.
Exploratory Efficacy Endpoints		
MRD response	Summary statistics of MRD response in MRD analysis set. The rate will be estimated along with its 95% exact CI.	
Complete MRD response	Summary statistics of Complete MRD response in MRD analysis set. The rate will be estimated along with its 95% exact CI.	

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; MRD = minimal residual disease; OS = overall survival; PPS = per protocol set; RFS = relapse-free survival

Source: Appendix 16.1.9 (SAP Table 3) of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

表 13 効果判定規準：20130265 試験（成人）

Hematological Response	
CR	• $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow • No evidence of disease • Full recovery of peripheral blood counts: Platelets $> 100000/\mu\text{L}$, and ANC $> 1000/\mu\text{L}$
CRh*	• $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow • No evidence of disease • Partial recovery of peripheral blood counts: Platelets $> 50000/\mu\text{L}$, and ANC $> 500/\mu\text{L}$
CRi	• $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow • No evidence of disease • Incomplete recovery of peripheral blood counts: Platelets $\leq 100000/\mu\text{L}$ or ANC $\leq 1000/\mu\text{L}$
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow:	• $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow • No evidence of disease • Insufficient recovery of peripheral blood counts: platelets $\leq 50000/\mu\text{L}$ and/or ANC $\leq 500/\mu\text{L}$
Partial Remission:	• > 5 to $< 25\%$ blasts in the bone marrow with at least a 50% reduction from baseline
Progressive Disease:	• An increase from baseline of at least 25% of bone marrow blasts or an absolute increase of at least 5000 cells/μL in the number of circulating leukemia cells
Non-Response:	• None of the above
Hematological Relapse ^a	• Proportion of blasts in bone marrow $> 5\%$ or • Blasts in peripheral blood after documented CR/CRh*
Extramedullary Disease	
Extramedullary disease:	If clinical signs of extramedullary lesions are present, responses are assessed by modified Cheson criteria (Cheson et al. 2007).
Molecular Response	
MRD response:	MRD $< 10^{-4}$ measured by PCR (or flow cytometry)
MRD complete response:	No detectable leukemic cells by PCR (or flow cytometry)
MRD relapse:	Re-appearance of leukemic cells detectable by PCR (or flow cytometry)
MRD progression:	Increase in the MRD level by one log as compared to the baseline level which is equal to a 10-fold increase in the number of MRD cells

ALL = acute lymphoblastic leukemia; ANC = absolute neutrophil counts; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction

a: The relapse will be analyzed by immuno-phenotyping whether it still fulfills the criteria for B-precursor ALL.

An extramedullary relapse will be assessed as hematological relapse. All hematological assessments of bone marrow will be reviewed in a central reference laboratory.

Source: Appendix 16.1.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

表 14 効果判定規準：20130265 試験（小児）

CR	・ $\leq 5\%$ blasts in the bone marrow (M1 bone marrow) ・ No evidence of disease CR subjects will be subclassified based on peripheral blood counts ・ M1 bone marrow with full recovery of peripheral blood counts ・ Platelets $> 100 \times 10^9/L$, and ・ ANC $> 1.0 \times 10^9/L$ ・ M1 bone marrow with incomplete recovery of peripheral blood counts ・ Platelets $> 50 \times 10^9/L$ but $\leq 100 \times 10^9/L$ and ANC $> 0.5 \times 10^9/L$ but $\leq 1.0 \times 10^9/L$ ・ M1 bone marrow that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts
Hypocellular or acellular bone marrow	・ No M1 bone marrow ・ No evidence of disease ・ Insufficient recovery of peripheral blood counts ・ Platelets $50 \times 10^9/L$ and/or ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$
Partial remission	Complete disappearance of circulating blasts and achievement of M2 bone marrow status ($> 5\%$ to $< 25\%$ blast cells) and appearance of normal progenitor cells
Stable disease	・ Failure to qualify for CR, partial remission, or progressive disease
Progressive disease	・ An increase from baseline of at least 25% or an absolute increase of at least 5000 cells/μL (whichever is greater) in the number of circulating leukemia cells, development of extramedullary disease, or other laboratory or clinical evidence of progressive disease
Hematological relapse	Relapses will be subdivided into CD19 positive and CD19 negative relapses ・ Proportion of blasts in bone marrow $> 25\%$ or extramedullary relapse following documented CR An extramedullary relapse will be considered a relapse event
MRD response	・ MRD $< 10^{-4}$ measured by PCR or flow cytometry
MRD complete response	・ No detectable leukemic cells by PCR or flow cytometry
MRD relapse	・ Increase in MRD level from last assessment by 1 log following an MRD response

ANC = absolute neutrophil counts; CD = cluster of differentiation; CR = complete remission; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction

Source: Appendix 16.1.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

2. 個々の試験結果の要約

2.1 成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

2.1.1 00103311 試験

2.1.1.1 被験者の内訳

全死亡数 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、本試験は早期中止となった。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、長期追跡調査期間は 2016 年 1 月 4 日に完了した。

ベースライン時の被験者の内訳を表 15 に示す。468 例がスクリーニングされ、合計 405 例（FAS）のうち 134 例が標準化学療法群、271 例がブリナツモマブ群にランダム化割り付けられた。治験実施計画書に規定した治療を受けたのは 376 例（92.8%、安全性解析集団）で、残りの 29 例は治験実施計画書に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 25/134 例（18.7%）、ブリナツモマブ群 4/271 例（1.5%）であった。治験実施計画書に規定した治療を受けなかった最も多い理由は、被験者の希望によるものであった（標準化学療法群：22 例、ブリナツモマブ群：1 例）。

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、126 例は試験を継続していた。試験を継続していた 126 例中 22 例はブリナツモマブの投与を継続していた。投与継続中の被験者は、治療を中止又は完了するまで試験を継続することとした。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 85/134 例（63.4%）、及びブリナツモマブ群 160/271 例（59.0%）であった。なお、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。

FAS の 405 例に対する安全性解析集団 376 例の内訳は、109/134 例（81.3%）が標準化学療法群、267/271 例（98.5%）がブリナツモマブ群であった。

表 15 被験者の内訳（FAS）：00103311 試験

	SOC Chemotherapy n (%)	Blinatumomab n (%)	Total n (%)
Subjects randomized ^a	134 (100.0)	271 (100.0)	405 (100.0) ^a
Subjects who never received investigational product	25 (18.7)	4 (1.5)	29 (7.2)
Adverse event	2 (1.5)	0	2 (0.5)
Subject request	22 (16.4)	1 (0.4)	23 (5.7)
Death ^b	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Protocol-specified criteria ^b	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Premature end of induction from progression without prior CR/CRh*/CRi	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Study completion accounting			
Subjects continuing study ^b	33 (24.6)	93 (34.3)	126 (31.1)
Subjects who discontinued study	101 (75.4)	178 (65.7)	279 (68.9)
Withdrawal of consent from study	15 (11.2)	14 (5.2)	29 (7.2)
Decision by sponsor	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.0)
Lost to follow-up	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Death ^c	85 (63.4)	160 (59.0)	245 (60.5)

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; SOC = standard of care

Subjects who continued protocol-specified therapy at data cutoff date of 04 January 2016.

a: Included 29 subjects who were never treated. This subset of subjects included those subjects who were randomized but were never treated.

b: These subjects were in the safety follow-up period or still being treated at the time of the data cutoff date.

c: Six additional subjects withdrew consent and were determined to have subsequently died (2 in the SOC chemotherapy arm and 4 in the blinatumomab arm).

NOTE: Two separate case report forms were used for end-of-treatment and end-of-study. Therefore, the number of subjects who continued or discontinued the study does not match.

Source: Modified from Table 14-1.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

治験薬を投与された 376 例（標準化学療法群：109 例、ブリナツモマブ群：267 例）のうち、354 例（標準化学療法群：109 例、ブリナツモマブ群：245 例）は治療を中止した。FAS 全体で 269/405 例（66.4%）が治験実施計画書で規定した基準により治療を中止した。最も多い中止理由は、同種 HSCT を受ける予定（標準化学療法群：31 例 [23.1%]、ブリナツモマブ群：59 例 [21.8%]）であった（Table 14.1.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

2.1.1.2 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性

ランダム化は、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）によって層別した。FAS での層別因子を表 16 に示す。

FAS で両投与群を合わせた 405 例のうち、年齢では 35 歳以上が 54.8%、救援療法歴では救援療法歴ありが 60.2%、同種 HSCT 歴では同種 HSCT 歴なしが 65.4%と過半数を占めていた。

表 16 層別ランダム化因子 (FAS) : 00103311 試験

	SOC		
	Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Total (N=405)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with incorrect stratification	16 (11.9)	30 (11.1)	46 (11.4)
Age			
< 35 years	60 (44.8)	123 (45.4)	183 (45.2)
≥ 35 years	74 (55.2)	148 (54.6)	222 (54.8)
Prior salvage therapy			
Yes	80 (59.7)	164 (60.5)	244 (60.2)
No	54 (40.3)	107 (39.5)	161 (39.8)
Prior alloHSCT			
Yes	46 (34.3)	94 (34.7)	140 (34.6)
No	88 (65.7)	177 (65.3)	265 (65.4)

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

Source: Modified from Table 14-2.7 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

FAS におけるベースライン時の人口統計学的特性を表 17 に示す。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) 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。

表 17 ベースライン時の人口統計学的特性（FAS）：00103311 試験

	SOC		
	Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Total (N=405)
Sex - n (%)			
Male	77 (57.5)	162 (59.8)	239 (59.0)
Female	57 (42.5)	109 (40.2)	166 (41.0)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	11 (8.2)	26 (9.6)	37 (9.1)
Not Hispanic/Latino	122 (91.0)	243 (89.7)	365 (90.1)
Unknown	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
Race - n (%)			
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	4 (1.5)	5 (1.2)
Asian	9 (6.7)	19 (7.0)	28 (6.9)
Black (or African American)	3 (2.2)	5 (1.8)	8 (2.0)
Multiple	0	2 (0.7)	2 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Other, White	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Asian, Black (or African American)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)
Other	8 (6.0)	12 (4.4)	20 (4.9)
White	112 (83.6)	228 (84.1)	340 (84.0)
Age (years)			
Mean	41.1	40.8	40.9
Standard deviation	17.3	17.1	17.2
Median	37.0	37.0	37.0
Quartile 1, Quartile 3	26.0, 58.0	25.0, 54.0	26.0, 56.0
Minimum, Maximum	18, 78	18, 80	18, 80
Age group - n (%)			
< 35 years	60 (44.8)	124 (45.8)	184 (45.4)
35 to 54 years	33 (24.6)	80 (29.5)	113 (27.9)
55 to 64 years	26 (19.4)	34 (12.5)	60 (14.8)
≥ 65 years	15 (11.2)	33 (12.2)	48 (11.9)
Geriatric age group - n (%)			
< 65 years	119 (88.8)	238 (87.8)	357 (88.1)
≥ 65 years	15 (11.2)	33 (12.2)	48 (11.9)
≥ 75 years	2 (1.5)	10 (3.7)	12 (3.0)

FAS = full analysis set; SOC = standard of care

Source: Modified from Table 14-2.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

その他のベースライン時の被験者特性を表 18 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 カ月以内の被験者は 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（Table 9-7 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

血中の Hb、ANC、白血球（WBC）数、末梢芽球のベースライン値は、投与群間で同程度であった。ALT 及び AST の肝機能酵素は、ベースライン時の被験者の 87.2%は基準値上限（ULN）の 3 倍未満であり、投与群間で同程度であった。ベースライン時の血小板濃度の平均値は、ブリナツモマブ群よりも標準化学療法群で高かった。安全性解析対象集団のベースライン時の被験者特性は FAS と同様であった（Table 14-2.4 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

FAS 及び安全性解析集団のベースライン時の既往歴及び手術歴は Table 14-2.5 及び Table 14-2.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

表 18 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 1 st 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 1 st 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)

2.1.1.3 主要評価項目

2.1.1.3.1 全生存期間（OS）

主要解析のデータセットでは、251/330 例の死亡が報告され（情報時間 76.1%）、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（すなわち統計学的有意の閾値）は 0.0194 となった。

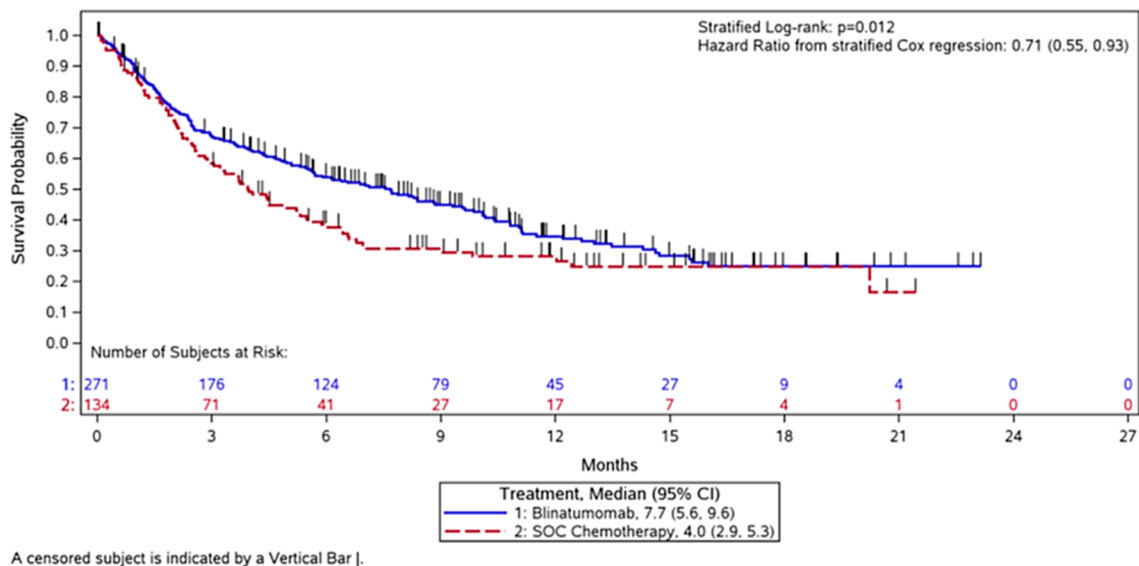
FAS での OS の KM 曲線を図 1 に示す。FAS に基づく主解析において、主要評価項目である OS は統計学的に有意であった（層別ログランク検定で $P=0.012$ ）。確認された死亡数は、標準化学療法群では 87/134 例（64.9%）、ブリナツモマブ群では 164/271 例（60.5%）であった。

OS の中央値は、標準化学療法群では 4.0 カ月（95%CI : 2.9~5.3）、ブリナツモマブ群では 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。

層別 Cox 回帰モデルによる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。

OS に対する感度分析の結果は、いずれも、OS の主要解析の結果と一致していた（Section 2.3.1 of モジュール 2.7.6）。

図 1 OS の KM 曲線（FAS）：00103311 試験



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)

2.1.1.4 主な副次評価項目

本試験の主な副次有効性評価項目は、投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率（CR、CR/CRh*/CRi 率）及び EFS 等であった。全例が少なくとも 12 週間の治療を完了していたことから、CR 率及び CR/CRh*/CRi 率の解析は、中間解析ではなく最終解析である。結果は最終的なもの

であり、主要な有効性評価項目の結果が統計学的に有意であったため、全体の第一種過誤確率を5%に制御し、これら評価項目を階層的（最初に CR、次に CR/CRh/CRi*）に仮説検定した。

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

各投与群の投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率を表 19 に示す。FAS において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（CR 率及び CR/CRh*/CRi 率）は良好であり、CR 率はそれぞれ 15.7%（21/134 例）及び 33.6%（91/271 例）（ $P<0.001$ ）、CR/CRh*/CRi 率はそれぞれ 24.6%（33/134 例）及び 43.9%（119/271 例）（ $P<0.001$ ）であった。

感度分析の結果は、いずれも、FAS における結果と一致していた（Section 2.3.2、モジュール 2.7.6）。

表 19 投与開始後 12 週以内の血液学的寛解率（FAS）：00103311 試験

Best Response	SOC		Treatment Difference
	Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	
Primary analysis based on all randomized subjects (FAS)			
Complete remission - n (%)	21 (15.7)	91 (33.6)	17.9
(95% confidence interval)	(10.0, 23.0)	(28.0, 39.5)	(9.6, 26.2)
p-value ^a			< 0.001
CR/CRh*/CRi - n (%)	33 (24.6)	119 (43.9)	19.3
(95% confidence interval)	(17.6, 32.8)	(37.9, 50.0)	(9.9, 28.7)
p-value ^a			< 0.001

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; SOC = standard of care

a: Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification factors: age (< 35 vs. ≥ 35), prior salvage therapy (yes vs. no), and prior allogeneic HSCT (yes vs. no).

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

2.1.1.4.2 無イベント生存期間（EFS）

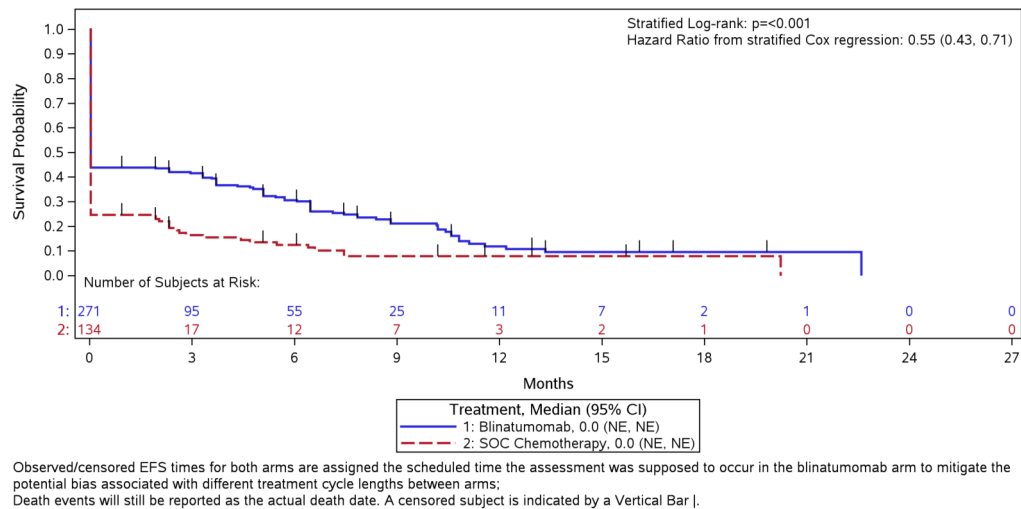
投与群間でサイクルの期間が異なることから、潜在的なバイアスに対処するために、EFS を同試験の SAP の第 10.5.2 項で規定した離散間隔でグループ化した（Appendix 16.1.9 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

EFS の主要解析を FAS で実施した。ランダム化された全被験者のうち、標準化学療法群の 75.4%（101/134 例）及びブリナツモマブ群の 56.1%（152/271 例）は、CR/CRh*/CRi を達成せず EFS は 1 日とされた。そのため、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。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（図 2）。

EFS に対する感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していた（Table 10-6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

図2 EFSのKM曲線（FAS）：00103311試験



CI = confidence interval; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; SOC = standard of care

Source: Figure 14-4.2.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.5 その他の副次評価項目

2.1.1.5.1 血液学的寛解の持続期間

FASにおける投与開始後12週以内にCR又はCR/CRh*/CRiを達成した被験者の血液学的寛解の持続期間を表20に示す

CRを達成した112例（標準化学療法群：21例、ブリナツモマブ群：91例）のうち、49例にイベントが認められ63例が打ち切りとなった。イベント発生までの期間の中央値は、標準化学療法群では7.8カ月（95%CI：2.2～19.0）、ブリナツモマブ群では8.3カ月（95%CI：5.7～10.7）であった。

CR/CRh*/CRiを達成した152例（標準化学療法群：33例、ブリナツモマブ群：119例）のうち75例にイベントが認められ77例は打ち切りとなった。イベント発生までの期間の中央値は、標準化学療法群では4.6カ月（95%CI：1.8～19.0）、ブリナツモマブ群では7.3カ月（95%CI：5.8～9.9）であった。

表 20 投与開始後 12 週以内の血液学的寛解の持続期間（FAS）：00103311 試験

Subject Status	SOC Chemotherapy	Blinatumomab
CR		
Number of subjects	21	91
Time to Kaplan-Meier event (months) ^a		
Median	7.8	8.3
95% confidence interval	(2.2, 19.0)	(5.7, 10.7)
CR/CRh*/CRi		
Number of Subjects	33	119
Time to Kaplan-Meier event (months) ^a		
Median	4.6	7.3
95% confidence interval	(1.8, 19.0)	(5.8, 9.9)

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic response; CRi = complete remission with incomplete hematologic response; FAS = full analysis set; SOC = standard of care

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

Source: Modified from Table 14-4.8.1 and Table 14-4.9.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.5.2 微小残存病変（MRD）奏効

FAS におけるベースライン後に MRD 評価を実施した被験者のうち、投与開始後 12 週以内に MRD 奏効を達成した被験者の割合を表 21 に示す。

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} 未満と定義した。235 例（標準化学療法群：69 例、ブリナツモマブ群：166 例）でベースライン後の MRD の評価結果が得られた。235 例中 130 例は CR/CRh*/CRi を達成し（標準化学療法群：33/69 例、ブリナツモマブ群：97/166 例）、130 例中 90 例は MRD 奏効を達成した（標準化学療法群：48.5% [16/33 例]、ブリナツモマブ群：76.3% [74/97 例]）。MRD 奏効の治療群間差は 27.8%（95%CI：8.8～46.8）であり、ブリナツモマブ群でより良好な結果がみられた。また、CR/CRh*/CRi を達成した 130 例中 68 例は MRD 完全寛解（PCR 又はフローサイトメトリーにより白血病細胞が検出できない）を達成した（標準化学療法群：30.3% [10/33 例]、ブリナツモマブ群：59.8% [58/97 例]）。MRD 完全寛解の治療群間差は 29.5%（95%CI：11.0～48.0）であり、ブリナツモマブ群でより良好な結果がみられた。

表 21 ベースライン後に MRD 評価を実施した被験者の投与開始後 12 週以内の
MRD 奏効 (FAS) : 00103311 試験

	SOC Chemotherapy	Blinatumomab	Treatment Difference
All randomized subjects with postbaseline assessment	69	166	
Number of subjects with CR/CRh*/CRi	33	97	
MRD response - n (%)	16 (48.5)	74 (76.3)	27.8
(95% confidence interval)	(30.8, 66.5)	(66.6, 84.3)	(8.8, 46.8)
p-value ^a			0.007
MRD complete response - n (%)	10 (30.3)	58 (59.8)	29.5
(95% confidence interval)	(15.6, 48.7)	(49.3, 69.6)	(11.0, 48.0)
p-value ^a			0.004
No MRD response - n (%)	17 (51.5)	23 (23.7)	
No postbaseline assessment - n (%)	0	0	

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic response; CRi = complete remission with incomplete hematologic response; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction; SOC = standard of care

Note: complete MRD response is defined as unable to detect disease markers by PCR, MRD response is defined as MRD level $< 1 \times 10^{-4}$

a: Cochran-Mantel-Haenszel test was used to determine statistical significance after adjusting for stratification factors of age (< 35 vs. ≥ 35), prior salvage therapy (yes versus no), and prior allogeneic HSCT (yes vs. no).

Source: Modified from Table 14-4.2.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.5.3 ベースライン後の同種 HSCT 実施率

FAS の 405 例（標準化学療法群：134 例、ブリナツモマブ群：271 例）のうち、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、標準化学療法群では 23.9%（32/134 例）、ブリナツモマブ群では 24.0%（65/271 例）であった（表 22）。

投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi を達成し、同種 HSCT 実施前に他の抗白血病治療を受けなかった被験者は、標準化学療法群では 9.0%（12/134 例）、ブリナツモマブ群では 14.0%

（38/271 例）であった。一方、投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi を達成し、他の抗白血病治療を受けた後に同種 HSCT を実施した被験者は少なく、標準化学療法群では 3.7%（5/134 例）、ブリナツモマブ群では 3.0%（8/271 例）であった。

表 22 ベースライン後の同種 HSCT 実施率 (FAS) : 00103311 試験

	SOC		
	Chemotherapy (N=134)	Blinatumomab (N=271)	Treatment Difference
Subjects with alloHSCT - n (%) (95% confidence interval) p-value ^a	32 (23.9) (16.9, 32.0)	65 (24.0) (19.0, 29.5)	0.1 (-8.7, 8.9) 0.95
Subjects with alloHSCT with a CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment initiation without anticancer therapy before alloHSCT - n (%) (95% confidence interval) p-value ^a	12 (9.0) (4.7, 15.1)	38 (14.0) (10.1, 18.7)	5.1 (-1.3, 11.4) 0.12
Subjects with alloHSCT with a CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment initiation with anticancer therapy before alloHSCT - n (%) (95% confidence interval) p-value ^a	5 (3.7) (1.2, 8.5)	8 (3.0) (1.3, 5.7)	-0.8 (-4.6, 3.0) 0.69

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic response; CRi = complete remission with incomplete hematologic response; FAS = full analysis set; SOC = standard of care

a: The Cochran-Mantel-Haenszel test was used to determine statistical significance after adjusting for stratification factors of age (< 35 years versus ≥ 35 years), prior salvage therapy (yes versus no), and prior allogeneic HSCT (yes versus no).

Source: Modified from Table 14-4.3.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

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 を受けたのは標準化学療法群で 54.5% (18/33 例)、ブリナツモマブ群で 42.0% (50/119 例) であった (表 23)。

CR/CRh*/CRi の初回達成から同種 HSCT 実施までの期間の中央値は、標準化学療法群では 3.6 カ月 (95%CI : 2.3~7.2)、ブリナツモマブ群では 11.3 カ月 (95%CI : 5.2~推定不能 [NE]) であった。残りの被験者は同種 HSCT を受けず、打ち切りとなった。打ち切りとなった被験者は、標準化学療法群では 45.5% (15/33 例)、ブリナツモマブ群では 58.0% (69/119 例) であった。打ち切りまでの期間の中央値は、標準化学療法群では 5.2 カ月 (最小値~最大値 : 0.9~11.0)、ブリナツモマブ群では 7.8 カ月 (最小値~最大値 : 1.1~19.8) であった。

表 23 投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi を達成した被験者の CR/CRh*/CRi の初回達成から同種 HSCT 実施までの期間 (FAS) : 00103311 試験

Subject Status	SOC Chemotherapy	Blinatumomab
Number of subjects with CR/CRh*/CRi	33	119
Events - n (%)	18 (54.5)	50 (42.0)
Censored - n (%)	15 (45.5)	69 (58.0)
Time to Kaplan-Meier event (months) ^a		
Median	3.6	11.3
95% confidence interval (median)	(2.3, 7.2)	(5.2, NE)
Quartile 1, quartile 3	2.1, NE	3.2, NE
Minimum, maximum	0.9, 7.2	0.3, 11.3
Time to censoring (months) ^{a,b}		
Median	5.2	7.8
Quartile 1, quartile 3	4.4, 9.0	4.6, 13.1
Minimum, maximum	0.9, 11.0	1.1, 19.8

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; NE = not estimable; SOC = standard of care

Note: Subjects achieved CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment.

a: Months were calculated as days from first occurrence of CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment initiation to alloHSCT/censor date, divided by 30.5.

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

Source: Modified from Table 14-4.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.5.4 同種 HSCT 実施後の生存状況及び同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率

FAS のうち、投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi の血液学的寛解を達成し、同種 HSCT を受けた被験者の同種 HSCT 実施後の生存状況を表 24 に示す。

投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi を達成し、他の抗白血病治療なく同種 HSCT を実施した 50 例（標準化学療法群：12 例、ブリナツモマブ群：38 例）のうち、その後イベント（死亡）を発生したのは標準化学療法群では 25.0%（3/12 例）、ブリナツモマブ群では 26.3%（10/38 例）であった。生存しており打ち切りとなった被験者は標準化学療法群では 75.0%（9/12 例）、ブリナツモマブ群では 73.7%（28/38 例）であった。イベント発生までの期間の中央値は、標準化学療法群では 380.0 日（95%CI：138.0～NE）、ブリナツモマブ群では推定できなかった。打ち切りまでの期間の中央値は標準化学療法群では 279.0 日（95%CI：241.0～379.0）、ブリナツモマブ群では 206.0 日（95%CI：119.0～385.0）であった。同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、標準化学療法群では 0.0%（95%CI：NE）、ブリナツモマブ群では 12.4%（95%CI：4.8%～29.9%）であった。

表 24 投与開始後 12 週以内に CR/CRh*/CRi 達成後に同種 HSCT を実施した被験者の同種 HSCT 実施後の生存状況（FAS）：00103311 試験

Subject Status	SOC Chemotherapy	Blinatumomab
Number of subjects with alloHSCT	12	38
Events (deaths) n - (%)	3 (25.0)	10 (26.3)
Censored n (%)	9 (75.0)	28 (73.7)
Time to Kaplan-Meier event (days) ^a		
Median	380.0	NE
95% confidence interval (median)	(138.0, NE)	(252.0, NE)
Quartile 1, quartile 3	380.0, NE	196.0, NE
Minimum, maximum	123, 380	10, 339
Time to censoring (days) ^{a,b}		
Median	279.0	206.0
Quartile 1, quartile 3	241.0, 379.0	119.0, 385.0
Minimum, maximum	50, 532	1, 596
Mortality (Kaplan-Meier estimate) - %		
At 100 days ^a	0.0	12.4
(95% confidence interval)	(NE, NE)	(4.8, 29.9)

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; NE = not estimable; SOC = standard of care

Note: Subjects achieved CR/CRh*/CRi within 12 weeks of treatment and did not receive other anticancer therapies before alloHSCT.

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

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

Source: Modified from Table 14-4.10 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.6 サブグループ解析

2.1.1.6.1 OS のサブグループ解析

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 25 に、フォレストプロットを図 3 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べてブリナツモマブ群が優れている傾向が示された。救援療法歴のない被験者（層別ハザード比：0.64 [95%CI：0.41～0.99]）は、救援療法歴のある被験者（層別ハザード比：0.79 [95%CI：0.57～1.09]）と比較して、ブリナツモマブ群の標準化学療法群に対する OS のハザード比が小さかった。

表 25 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	Interaction 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)	

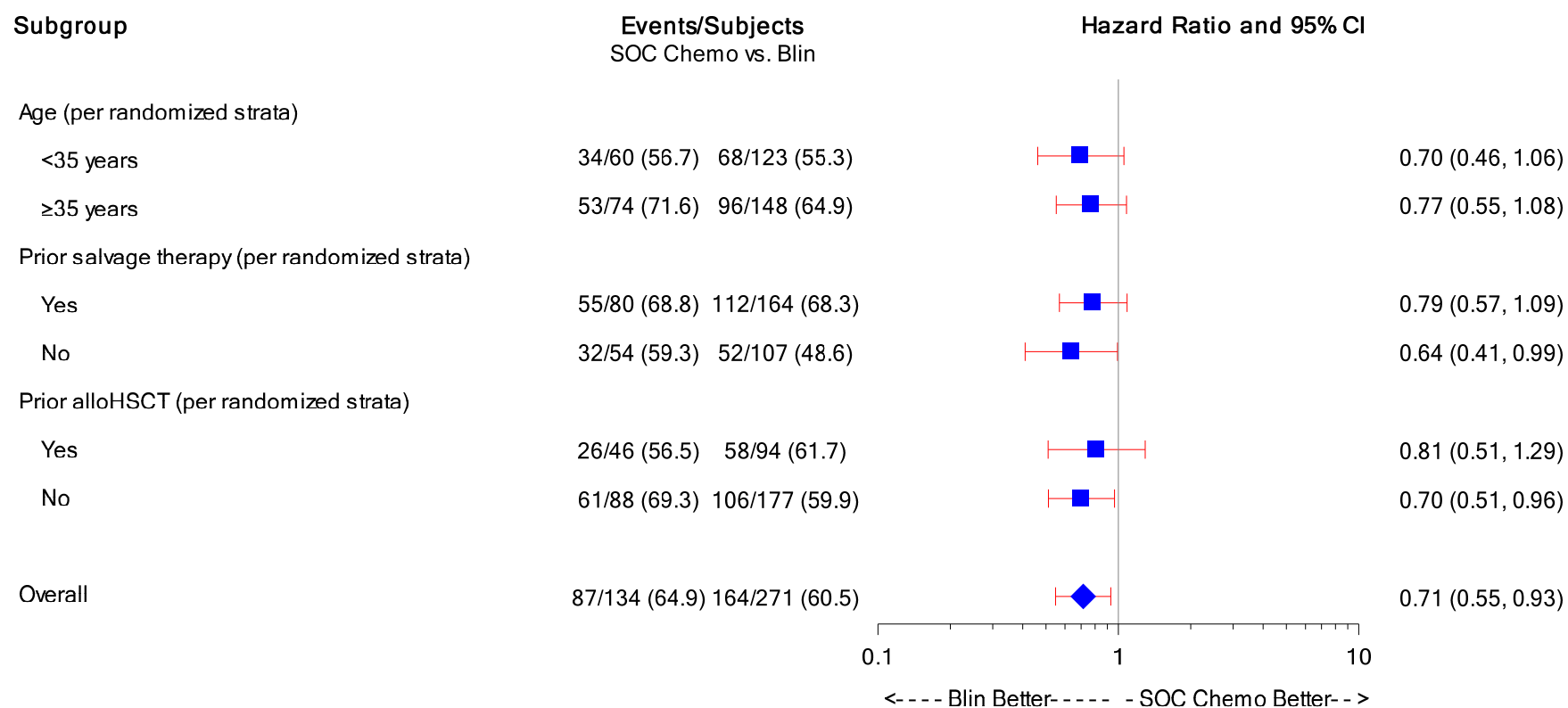
alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; FAS = full analysis set; OS = overall survival; SOC = standard of care

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)

図3 OSのサブグループ解析のフォレストプロット (FAS) : 00103311 試験



The hazard ratio estimate for the overall subgroup 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).

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Blin = blinatumomab; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; OS = overall survival; SOC = standard of care

Source: Figure 14-4.3.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.6.2 投与開始後 12 週以内の血液学的寛解のサブグループ解析

投与開始後 12 週以内の CR 率について、層別因子別のサブグループ解析の結果を表 26 に示す。標準化学療法群に対するブリナツモマブ群のオッズ比は、救援療法歴のない被験者

(1.79 [95%CI : 0.89~3.60]) と比べ救援療法歴のある被験者 (5.67 [95%CI : 2.15~14.93]) で高かった。同様に、同種 HSCT 歴のない被験者 (2.06 [95%CI : 1.14~3.72]) と比べ、同種 HSCT 歴のある被験者 (8.86 [95%CI : 2.01~39.17]) で高かった。

表 26 投与開始後 12 週以内の CR 率のサブグループ解析 (FAS) : 00103311 試験

Per Randomization Status	SOC Chemotherapy Events/Subject (%)	Blinatumomab Events/Subjects (%)	Odds Ratio 95% confidence Interval	p-value
Age in years				0.50
< 35	8/60 (13.3)	42/123 (34.1)	3.37 (1.47, 7.75)	
≥ 35	13/74 (17.6)	49/148 (33.1)	2.32 (1.17, 4.63)	
Prior salvage therapy				0.058
Yes	5/80 (6.3)	45/164 (27.4)	5.67 (2.15, 14.93)	
No	16/54 (29.6)	46/107 (43.0)	1.79 (0.89, 3.60)	
Prior alloHSCT				0.074
Yes	2/46 (4.3)	27/94 (28.7)	8.86 (2.01, 39.17)	
No	19/88 (21.6)	64/177 (36.2)	2.06 (1.14, 3.72)	

alloHSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR = complete remission; FAS = full analysis set; SOC = standard of care

To enable the estimation of an odds ratio when subgroups with zero events within a treatment group occurred, a continuity correction of 0.33 and 0.67 was added to the SOC Chemotherapy group and Blinatumomab group, respectively, which reflects the randomization. The p-value is from a test of the interaction term in an unstratified logistic model with terms for the covariate and treatment group also included; subjects with a missing value of the covariate were not included in the model.

Source: Modified from Table 14-4.4.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

投与開始後 12 週以内の CR/CRh*/CRi 率について、層別因子別のサブグループ解析の結果を表 27 に示す。標準化学療法群に対するブリナツモマブ群のオッズ比は、救援療法歴のない被験者 (1.79 [95%CI : 0.92~3.49]) と比べ、救援療法歴のある被験者 (3.44 [95%CI : 1.73~6.87]) で高かった。同様に、同種 HSCT 歴のない被験者 (1.81 [95%CI : 1.06~3.09]) と比べ、同種 HSCT 歴のある被験者 (5.56 [95%CI : 2.02~15.36]) で高かった。すべてのサブグループの CR/CRh*/CRi 率は、標準化学療法群と比べブリナツモマブ群で高かった。

これらの結果を踏まえ、過去に救援療法又は同種 HSCT を受けたことのある被験者は、救援療法又は同種 HSCT を受けたことのない被験者よりもブリナツモマブの治療からより多くのベネフィットが得られる可能性があると考えた。他に注目すべき差は認められなかった (Table 14-4.4.1, Table 14-4.4.2, Table 14-4.4.3, and Table 14-4.4.4 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

表 27 投与開始後 12 週以内の CR/CRh*/CRi 率のサブグループ解析 (FAS) : 00103311 試験

Per Randomization Status	SOC Chemotherapy Events/Subjects (%)	Blinatumomab Events/Subject (%)	Odds Ratio 95% confidence Interval	p-value
Age in years				0.84
< 35	15/60 (25.0)	53/123 (43.1)	2.27 (1.15, 4.50)	
≥ 35	18/74 (24.3)	66/148 (44.6)	2.50 (1.34, 4.66)	
Prior salvage therapy				0.18
Yes	12/80 (15.0)	62/164 (37.8)	3.44 (1.73, 6.87)	
No	21/54 (38.9)	57/107 (53.3)	1.79 (0.92, 3.49)	
Prior alloHSCT				0.055
Yes	5/46 (10.9)	38/94 (40.4)	5.56 (2.02, 15.36)	
No	28/88 (31.8)	81/177 (45.8)	1.81 (1.06, 3.09)	

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic response; CRi = complete remission with incomplete hematologic response; FAS = full analysis set; SOC = standard of care

To enable the estimation of an odds ratio when subgroups with zero events within a treatment group occurred, a continuity correction of 0.33 and 0.67 was added to the SOC Chemotherapy group and Blinatumomab group, respectively, which reflects the randomization. The p-value is from a test of the interaction term in an unstratified logistic model with terms for the covariate and treatment group also included; subjects with a missing value of the covariate were not included in the model.

Source: Modified from Table 14-4.4.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.6.3 EFS のサブグループ解析

EFS について、FAS における層別因子別のサブグループ解析の結果を表 28 に示す。EFS 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の結果を Table 14-4.4.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。再発回数が 1 回の被験者コホート及び一次治療に難治性の被験者コホートと比べ、再発回数が 2 回以上の被験者コホートでより顕著な EFS の延長効果がみられた (P=0.047)。

表 28 EFS 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	p-value
Age in years				0.68
< 35	53/60 (88.3)	92/123 (74.8)	0.67 (0.48, 0.95)	
≥ 35	66/74 (89.2)	117/148 (79.1)	0.58 (0.43, 0.79)	
Prior salvage therapy				0.48
Yes	77/80 (96.3)	138/164 (84.1)	0.56 (0.42, 0.75)	
No	42/54 (77.8)	71/107 (66.4)	0.70 (0.48, 1.03)	
Prior alloHSCT				0.012
Yes	45/46 (97.8)	72/94 (76.6)	0.44 (0.30, 0.66)	
No	74/88 (84.1)	137/177 (77.4)	0.76 (0.57, 1.01)	

alloHSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; 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 years vs. ≥ 35 years), prior salvage status (yes vs. no), and prior alloHSCT status (yes vs. no).

Source: Modified from Table 14-4.4.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.6.4 標準化学療法レジメンごとのサブグループ解析

ランダム化に先立って選択した標準化学療法レジメンごとに、OS、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）及び EFS についてサブグループ解析を行った（表 29）。また、標準化学療法レジメンごとのサブグループそれぞれの OS の KM 曲線を表 73、表 74、表 75 及び表 76 に示す。

OS 及び EFS について、ブリナツモマブ群に対する FLAG、HiDAC 及び HDMTX ベースの化学療法群のハザード比は 1 を下回っており、ブリナツモマブ群はより良好な結果を示していたが、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はハザード比が 1 を超えていた。治療と標準化学療法レジメンごとのサブグループの交互作用を Cox 回帰分析に従い検定した結果、OS で $P=0.072$ 、EFS で $P=0.067$ であり、 $P<0.10$ であったことから、いずれにおいても 4 つの標準化学療法レジメンごとのサブグループ間の治療効果が一貫していないことが示唆されたものの、探索的な解析でありサンプルサイズが不十分であったことから、治療と標準化学療法レジメンごとのサブグループの交互作用を検討する実質的な根拠とはならなかった。

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）は、すべての標準化学療法レジメンごとのサブグループで、標準化学療法群に比べブリナツモマブ群で高く、4 つの標準化学療法レジメンを通してブリナツモマブの一貫した治療効果が示唆された。治療と標準化学療法レジメンごとのサブグループの交互作用は認められなかった（CR 率の $P=0.22$ 、CR/CRh*/CRi 率の $P=0.20$ ）。

表 29 標準化学療法レジメンごとのサブグループ解析 (FAS) : 00103311 試験

	SOC Chemotherapy Events/ Subjects (%)	Blinatumomab Events/ Subjects (%)	Hazard Ratio (95%CI)	p-value
OS (FAS) ^{a,b}				0.072
Clofarabine	14/26 (53.8)	40/60 (66.7)	1.33 (0.72, 2.46)	
FLAG	38/56 (67.9)	59/113 (52.2)	0.52 (0.34, 0.79)	
HiDAC	13/22 (59.1)	27/44 (61.4)	0.92 (0.47, 1.80)	
High-dose methotrexate	22/30 (73.3)	38/54 (70.4)	0.68 (0.40, 1.15)	
EFS (FAS) ^{a,b}				0.067
Clofarabine	20/26 (76.9)	47/60 (78.3)	1.14 (0.67, 1.95)	
FLAG	48/56 (85.7)	82/113 (72.6)	0.60 (0.42, 0.86)	
HiDAC	22/22 (100.0)	34/44 (77.3)	0.36 (0.20, 0.65)	
High-dose methotrexate	29/30 (96.7)	46/54 (85.2)	0.58 (0.35, 0.93)	
Hematologic Response ^{c,d}			Odds Ratio (95%CI)	p-value
CR within 12 Weeks of Treatment Initiation (FAS)				0.22
Clofarabine	6/26 (23.1)	23/60 (38.3)	2.07 (0.72, 5.92)	
FLAG	12/56 (21.4)	36/113 (31.9)	1.71 (0.81, 3.63)	
HiDAC	1/22 (4.5)	17/44 (38.6)	13.22 (1.63, 107.44)	
High-dose methotrexate	2/30 (6.7)	15/54 (27.8)	5.38 (1.14, 25.45)	
CR/CRh*/CRi within 12 Weeks of Treatment Initiation (FAS)				0.20
Clofarabine	10/26 (38.5)	27/60 (45.0)	1.31 (0.51, 3.35)	
FLAG	17/56 (30.4)	54/113 (47.8)	2.10 (1.06, 4.14)	
HiDAC	2/22 (9.1)	21/44 (47.7)	9.13 (1.90, 43.86)	
High-dose methotrexate	4/30 (13.3)	17/54 (31.5)	2.99 (0.90, 9.91)	

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; Clofarabine = clofarabine or clofarabine-based regimen; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; EFS = event-free survival; FAS = full analysis set; FLAG = fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor +/- anthracycline based regimen; HiDAC = high-dose cytarabine based regimen; OS = overall survival; SOC = standard of care

a: Events for OS = number of subjects with death from any cause. Events for EFS = number of subjects with no response, relapse, or death due to any cause.

b: The hazard ratio estimate for all subjects in OS and EFS analysis 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). A hazard ratio < 1.0 indicated a lower average event rate and longer survival time (OS) for blinatumomab relative to SOC chemotherapy. The p-value is from a test of the interaction term in an unstratified Cox model with terms for the covariate and treatment group also included; subjects with a missing value of the covariate were not included in the model.

c: Events for hematologic response = number of subjects with CR and CR/CRh*/CRi, respectively.

d: The p-value is from a test of the interaction term in an unstratified logistic model with terms for the covariate and treatment group also included; subjects with a missing value of the covariate were not included in the model. To enable the estimation of an odds ratio when subgroups with zero events within a treatment group occurred, a continuity correction of 0.33 and 0.67 was added to the SOC Chemotherapy group and Blinatumomab group, respectively, which reflects the randomization.

Source: Table 14-4.4.1, Table 14-4.4.3, Table 14-4.4.5, and Table 14-4.4.6 of the Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.7 Health Related Quality of Life (HRQoL)

2.1.1.7.1 評価方法

Health Related Quality of Life (HRQoL) は、EORTC QLQ-C30 及び ALLSS を用いて以下の時点で評価された：1 サイクル目の 1 日目（ベースライン）、8 日目、15 日目、29 日目及び 2 サイクル目以降（導入期及び地固め療法期）の 1 日目、15 日目、29 日目及び安全性追跡調査期間。HRQoL の評価には、EORTC QLQ-C30 又は ALLSS がベースライン時及びベースライン後に 1 回以上測定された被験者を対象とした。ベースラインからの変化は来院及び投与群別に要約した。EORTC QLQ-

C30 の評価項目である「悪化までの期間」は、治療開始時点を起点として、EORTC QLQ-C30 の HRQoL の値がベースラインから 10 ポイント悪化した時点又は死亡した時点のいずれか早い方までの期間として、ブリナツモマブ群及び標準化学療法群を比較した。イベントが発生しなかった被験者は最後の患者報告アウトカム（PRO）スコアの評価を実施した時点で打ち切りとした。

「悪化までの期間」（ベースラインからの増加）は ALLSS の総合点でも評価した。評価は、ALLSS の総合点でベースライン値の 1/2SD 以上の増加又は死亡した時点のいずれか早い方までの期間とした。また、ALLSS の各項目の評価では、ベースラインから 1 カテゴリー以上の悪化又は死亡した時点のいずれか早い方までの期間とした。イベントが発生しなかった被験者は最後の PRO スコアの評価を実施した時点で打ち切りとして、それぞれ標準化学療法群及びブリナツモマブ群を比較した。EORTC QLQ-C30 スケール及び ALLSS による「悪化までの期間（死亡を含めない）」について感度分析も実施した。

EORTC QLQ-C30 GHS/QoL による「悪化までの期間」についてサブグループ解析（年齢層、性別、民族、人種、地域、ベースラインの骨髄芽球率）を実施し、交互作用の有意性について評価した。

2.1.1.7.2 結果

本試験ではランダム化された 405 例のうち、337 例（ブリナツモマブ群：242 例、標準化学療法群：95 例）については、ベースライン時の GHS の HRQoL 評価に欠測値がなく、EORTC QLQ-C30 の多項目の尺度又は単一項目の尺度で 1 つ以上の欠測値のないベースライン後の評価結果があった。

治療前のベースライン時の平均値はブリナツモマブ群と標準化学療法群で均衡がとれていた。1 サイクル目以降の標準化学療法群の例数が少ないことから、1 サイクル目以降の来院時の要約解析も行ったが、ブリナツモマブ群と標準化学療法群の比較は 1 サイクル目に重点を置いた。1 サイクル目の GHS/QoL のベースラインからの変化量の平均値は、ブリナツモマブ群では正の値（ベースラインから 29 日目までの変化量：4.09）であり GHS/QoL の改善が示唆された一方で、標準化学療法群では負の値（ベースラインから 29 日目までの変化量：-3.33）であり GHS/QoL の悪化が示唆された。ベースラインから 2 サイクル目の 29 日目までの変化量の平均値は、ブリナツモマブ群では正の値（11.52）、標準化学療法群では負の値（-3.33）を示した。

全体では、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べ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日目で平均値の増加、安全性追跡調査期間では減少がみられた。

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。

EORTC QLQ-C30の尺度スコアのベースラインからの経時的推移を1サイクル目の8、15及び29日目にかけて評価する反復測定評価（repeated measure analysis）では、モデルの予測因子として治療、来院、治療と来院の交互作用及びベースライン値が含まれた。総合尺度及び個別項目の結果は、記述統計の結果を支持しており、経済状況尺度（ $P=0.5$ ）以外のすべての下位尺度（サブスケール）項目に関する治療効果のP値は0.05未満であった。

GHS/QoLでの「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」に関する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を超えた社会的活動性（social functioning）、不眠症及び経済状況尺度（financial impact scale）では、ブリナツモマブ群での良好な結果は示されなかった。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、CIは1.0を含んでいた。

死亡を含まないGHS/QoLのみに基づく「悪化までの期間」の感度分析の結果は、「悪化又は死亡までの期間」と一貫した結果が得られた。いずれの評価でも名目上のP値は0.05未満であり、標準化学療法群と比べてブリナツモマブ群でより良好な結果が示された。

「悪化又は死亡までの期間」（ハザード比：0.66 [95%CI：0.48～0.92]）及び「悪化までの期間」（ハザード比：0.60 [95%CI：0.42～0.85]）のハザード比は同様であり、いずれの95%CIも1.0未満であった。

EORTC QLQ-C30 GHS/QoLでの「悪化又は死亡までの期間」についてサブグループ解析（年齢層、救援療法歴、同種HSCT歴、性別、民族、人種、地域、ベースライン時の骨髄芽球率）を実施した。有意水準0.10で、いずれのサブグループでもサブグループと治療の交互作用はみられなかったが、軽度の交互作用が人種（ $P=0.11$ ）及びベースライン時の骨髄芽球率（ $P=0.12$ ）にみられた。

新たに開発された12項目の測定から成るALLSSを用いてALL特有の症状の有無について評価した。ALLSSの総合点について、ベースラインから1サイクル目の第29日目までの経時的推移ではブリナツモマブ群でわずかな変化がみられた、若しくは変化はみられなかった。一方で標準化学療法群では総合点に増加がみられたことから症状の悪化が示唆された。

ほとんどのALLSSの個別項目では、ブリナツモマブ群ではベースライン時の平均値からわずかな増加又は減少がみられ、標準化学療法群ではベースライン時の平均値から増加がみられた。発熱の項目では、両投与群でベースラインから増加がみられた。

ALLSSの総合点及び発熱を除くすべての個別項目での「悪化又は死亡までの期間」の中央値は、標準化学療法群と比べてブリナツモマブ群で長かった。すなわちALLSSの総合点から示唆される臨床的に意味のある「悪化又は死亡までの期間」は標準化学療法群と比べブリナツモマブ群でより長

いことが示唆された。「悪化までの期間」の感度分析の結果は「悪化又は死亡までの期間」と同様であり、イベントまでの中央値はブリナツモマブ群でより長かった。

2.1.1.8 00103311 試験のまとめ

本試験は、成人 R/R B-ALL 患者を対象にブリナツモマブの有効性を標準化学療法と比較した最初の臨床試験である。本試験は、同種 HSCT を含め過去の治療後に再発又は難治性と判断され、残された治療の選択肢が少ない ALL 患者を対象とし、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）ごとに層別にランダム化した。

DMC は 20 年 月 日に実施された 2 回目の中間解析レビューの結果、ブリナツモマブ群の OS 延長効果によるベネフィットを認め、試験の有効中止を提言した。これを受け、Amgen 社は 20 年 月 日に試験の早期中止の決定を通知した。この主要解析の実施時点において、試験は進行中であり、22 例が治療を継続していた。

本申請資料には、2016 年 1 月 4 日までに収集したデータを示した。データカットオフ時点で組入れは完了し、405 例をランダム化した（標準化学療法群：134 例、ブリナツモマブ群：271 例）。ランダム化された 405 例のうち、376 例（標準化学療法群：109 例、ブリナツモマブ群：267 例）に治療が行われ、29 例（標準化学療法群：25 例、ブリナツモマブ群：4 例）は投与開始前に中止した。ベースライン特性は投与群間で均衡がとれていた。

主要評価項目である OS はブリナツモマブ群で優れていた（層別ログランク検定で $P=0.012$ ）。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 カ月であった。投与群間で比較した層別 Cox 回帰モデルのハザード比は 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）を示した。

主な副次評価項目である CR 率（標準化学療法群：15.7%、ブリナツモマブ群：33.6%、 $P<0.001$ ）、CR/CRh*/CRi 率（標準化学療法群：24.6%、ブリナツモマブ群：43.9%、 $P<0.001$ ）及び EFS（投与群間のハザード比：0.55 [95%CI：0.43～0.71]）のいずれの項目でもブリナツモマブ群の方が優れていた。CR/CRh*/CRi を達成した被験者のうち、MRD 奏効率は標準化学療法群で 48.5%、ブリナツモマブ群で 76.3%、MRD 完全寛解率は標準化学療法群で 30.3%、ブリナツモマブ群で 59.8%であった。

E ORTC QLQ-C30 スケール及び ALLSS を用いて評価した HRQoL は、標準化学療法群に比べブリナツモマブ群でおおむねより良好であった。また、ブリナツモマブ群では標準化学療法群に比べ、臨床的に意義のある悪化までの期間を延長させることが示された。

2.1.2 MT103-211 試験

2.1.2.1 被験者の内訳

189 例の被験者が組み入れられ、全例がブリナツモマブを 1 回以上投与された。189 例全例を PAS 及び FAS に含めた（表 30）。データカットオフ時点（2013 年 10 月 10 日）で 5.3%の被験者は 5 サイクルの治療を完了し、1.1%は治療を継続していた。5 サイクルの治療を完了しなかった理由で多いものは、医師の判断（24.3%）及び病勢進行（22.8%）であった。

表 30 コア試験終了時の解析対象集団ごとの被験者の内訳：MT103-211 試験

	PAS/FAS (N=189)		EFS (N=172)		PPS (N=167)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Status ^a						
Core study ongoing	2	(1.1)	2	(1.2)	2	(1.2)
Completed 5 cycles	10	(5.3)	10	(5.8)	8	(4.8)
Did not complete 5 cycles	177	(93.7)	160	(93.0)	157	(94.0)
Reasons for not completing 5 cycles						
Physician decision	46	(24.3)	45	(26.2)	39	(23.4)
Related to HSCT	30	(15.9)	30	(17.4)	25	(15.0)
Not related to HSCT	16	(8.5)	15	(8.7)	14	(8.4)
Progressive disease	43	(22.8)	43	(25.0)	40	(24.0)
Adverse event	32	(16.9)	19	(11.0)	27	(16.2)
Disease relapse	23	(12.2)	23	(13.4)	21	(12.6)
Lack of efficacy	14	(7.4)	14	(8.1)	13	(7.8)
Death	7	(3.7)	6	(3.5)	7	(4.2)
Withdrawal by subject	7	(3.7)	5	(2.9)	7	(4.2)
Protocol violation	2	(1.1)	2	(1.2)	1	(0.6)
Other	3	(1.6)	3	(1.7)	2	(1.2)

EFS = efficacy set; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; PAS = primary analysis set; PPS = per protocol set

a: At the time of the data cutoff date (10 October 2013)

Source: Table 9-2 of the Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)

データカットオフ時点で 61.9%が試験を終了し、38.1%は試験を継続中であった（表 31）。追跡調査来院を完了した被験者はいなかった。試験終了の理由で多いものは死亡（60.8%）であった。

表 31 試験評価終了時の解析対象集団ごとの被験者の内訳：MT103-211 試験

	PAS/FAS (N=189)		EFS (N=172)		PPS (N=167)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Status ^a						
Study ongoing	72	(38.1)	72	(41.9)	62	(37.1)
Ended study	117	(61.9)	100	(58.1)	105	(62.9)
Reasons for ending study						
Completed (end of follow-up period)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Death	115	(60.8)	99	(57.6)	103	(61.7)
Lost to follow-up	1	(0.5)	1	(0.6)	1	(0.6)
Withdrawal by subject	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.6)

EFS = efficacy set; FAS = full analysis set; PAS = primary analysis set; PPS = per protocol set

a: At the time of the data cutoff date (10 October 2013)

Source: Table 9-3 of the Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)

2.1.2.2 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性

ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性を表 32 に示す。ブリナツモマブを 1 回以上投与された被験者（PAS/FAS）において、性別では男性（63.0%）、人種では白人（85.8%）が過半数を占め、年齢グループで最も多かったのは 18 歳以上 35 歳未満（47.6%）であった（表 32）。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（すなわち、ベースライン時に救援療法が 1 回）、39%は四次治療以降の治療として受けた（すなわち、ベースライン時に救援療法が 2 回

[22.2%] 及び 2 回超 [16.9%])。また、全体のおよそ 20% の被験者は初回治療難治性 (8.5%) 又は初回寛解後 12 カ月以内の再発 (12.2%) のいずれかであった。骨髄芽球率 (中央検査機関で評価) が 50% 以上の被験者は 68.8% (130 例) であった (Table 14-02-3 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

表 32 解析対象集団ごとのベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性：
MT103-211 試験

Characteristic Category	PAS/FAS (N=189)	EFS (N=172)	PPS (N=167)
Gender, n (%)			
Male	119 (63.0)	109 (63.4)	110 (65.9)
Female	70 (37.0)	63 (36.6)	57 (34.1)
Geographic region, n (%)			
Europe	95 (50.3)	87 (50.6)	82 (49.1)
United States	94 (49.7)	85 (49.4)	85 (50.9)
Race, n (%)			
White	145 (85.8)	133 (86.4)	128 (85.3)
Asian	6 (3.6)	5 (3.2)	6 (4.0)
Black or African American	7 (4.1)	5 (3.2)	6 (4.0)
American Indian or Alaska native	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
Native Hawaiian or other Pacific islander	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
Other	9 (5.3)	9 (5.8)	8 (5.3)
Not recorded ^a , n	20	18	17
Age group, n (%)			
18 to < 35 years	90 (47.6)	86 (50.0)	81 (48.5)
35 to < 55 years	46 (24.3)	40 (23.3)	41 (24.6)
55 to < 65 years	28 (14.8)	22 (12.8)	26 (15.6)
≥ 65 years	25 (13.2)	24 (14.0)	19 (11.4)
Disease stage, n (%)			
Primary refractory	16 (8.5)	15 (8.7)	16 (9.6)
Relapse ≤12 months of allogeneic HSCT	39 (20.6)	35 (20.3)	33 (19.8)
Entering first salvage with first remission duration ≤12 months	23 (12.2)	22 (12.8)	21 (12.6)
Entering second or greater salvage therapies	108 (57.1)	97 (56.4)	97 (58.1)
No criteria met	3 (1.6)	3 (1.7)	0
Number of prior relapses, n (%)			
0	16 (8.5)	15 (8.7)	16 (9.6)
1	107 (56.6)	100 (58.1)	95 (56.9)
2	46 (24.3)	39 (22.7)	39 (23.4)
> 2	20 (10.6)	18 (10.5)	17 (10.2)
Prior allogeneic HSCT and prior relapses, n (%)			
No prior allogeneic HSCT	125 (66.1)	115 (66.9)	113 (67.7)
no prior relapse	16 (8.5)	15 (8.7)	16 (9.6)
1 prior relapse	84 (44.4)	77 (44.8)	75 (44.9)
2 prior relapses	22 (11.6)	20 (11.6)	20 (12.0)
> 2 prior relapses	3 (1.6)	3 (1.7)	2 (1.2)
Number of prior salvage therapies, n (%)			
No prior salvage therapy	38 (20.1)	37 (21.5)	32 (19.2)
1 prior salvage therapy	77 (40.7)	70 (40.7)	69 (41.3)
2 prior salvage therapies	42 (22.2)	38 (22.1)	40 (24.0)
> 2 prior salvage therapies	32 (16.9)	27 (15.7)	26 (15.6)

EFS = efficacy set; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; PAS = primary analysis set; PPS = per protocol set

a: Race was not recorded for any subjects from France and for one further patient due to privacy reasons.

Source: Table 9-4 of the Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)

2.1.2.3 主要評価項目

2.1.2.3.1 血液学的寛解率（CR/CRh*率）

最初の2サイクル以内の血液学的最良効果を表33に示す。PASにおいて、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（Table 10-3 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.2-2(1)）。

表33 最初の2サイクル以内の血液学的最良効果（PAS）：MT103-211試験

	n	PAS (N=189) (%)	95%CI
Best Response			
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)

既承認薬による前治療の有無とブリナツモマブの効果を評価するために Ad-hoc 解析を実施した。既承認薬による前治療を受けた被験者のうち、最初の2サイクル以内にCR/CRh*であった被験者の概要を表34に示す。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（Table ISE-5.1.2 of Integrated Summary of Efficacy Report、モジュール5.3.5.3-1(1)）。

表 34 既承認薬による前治療と最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*の概要 (FAS) :
MT103-211 試験

Approved Agents in the List	Number of Subjects N1/N ^a (%)	Number of Subjects who Achieved CR/CRh* n/N1 (%)
Number of subjects exposed to any approved agents in the list	189/189 (100.0)	81/189 (42.9)
Asparaginase/Pegaspargase	148/189 (78.3)	67/148 (45.3)
Cyclophosphamide	177/189 (93.7)	75/177 (42.4)
Cytarabine	177/189 (93.7)	77/177 (43.5)
Daunorubicin/Doxorubicin	176/189 (93.1)	74/176 (42.0)
Dexamethasone/Prednisone/Prednisolone	171/189 (90.5)	75/171 (43.9)
Mercaptopurine	160/189 (84.7)	69/160 (43.1)
Methotrexate	171/189 (90.5)	73/171 (42.7)
Vincristine/Marqibo	181/189 (95.8)	78/181 (43.1)

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; FAS = full analysis set

Approved agents in the list were sorted by the percentage of subjects who had the agent.

a: N is the number of subjects in the FAS; N1 is the number of subjects of interest.

Source: Table ISE-5.1.2 of Integrated Summary of Efficacy Report、モジュール 5.3.5.3-1(1)

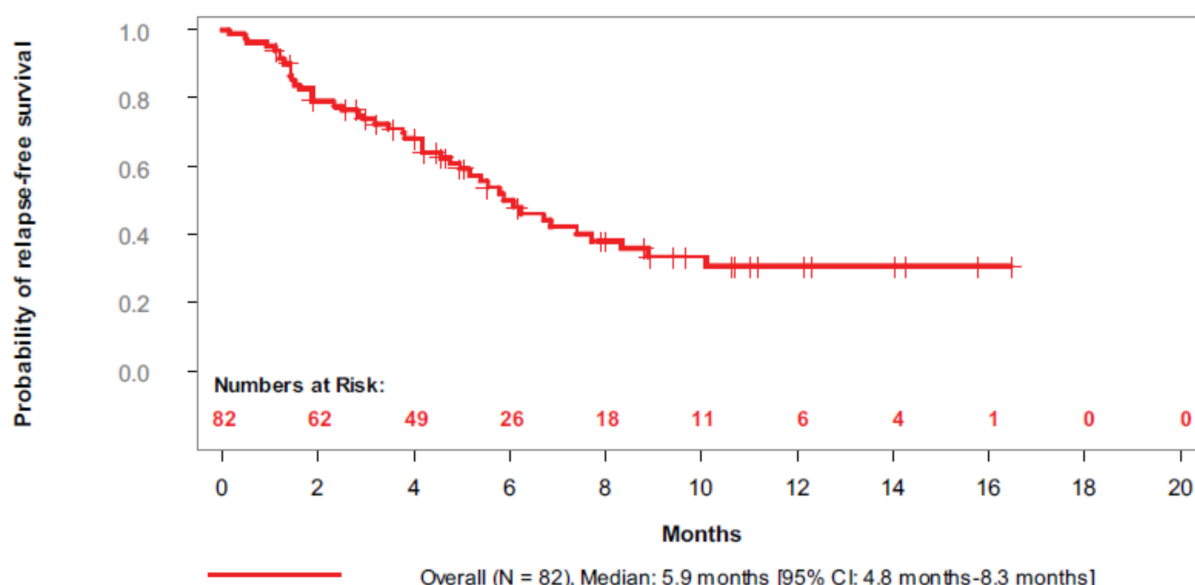
2.1.2.4 副次評価項目

2.1.2.4.1 無再発生存期間 (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 (図 4)。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。この RFS は、同種 HSCT 実施時点で打ち切りとした場合の RFS と同程度であった (Figure 14-04-4-2 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

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。

図4 RFSのKM曲線(PAS) : MT103-211試験



CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; PAS = primary analysis set; RFS = relapse-free survival

Relapse free survival is defined for patients who reached CR or CRh* during the core study only.

Days = event/censoring date - first remission date (CR or CRh* whichever earliest) + 1 ; Months = days/30.5

Source: Figure 14-04-3-2 of the Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)

最初の2サイクル以内にCR/CRh*を達成し、かつMRDの評価結果が得られた被験者を対象にRFSのAd-hoc解析を実施した。CR/CRh*が得られた被験者のRFSの中央値は、MRD陰性となった被験者(60例)で6.9カ月(95%CI: 5.5~10.1)、MRD陽性(MRD+)の被験者(13例)で2.3カ月(95%CI: 1.2~NE)であった(Table 14-04-401-7-1, and Figure 14-04-401-7-2 of Study MT103-211 Primay Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。最初の2サイクル以内にCRを示した被験者でのRFSの中央値は、MRD陰性となった被験者(50例)で7.7カ月(95%CI: 5.4~NE)、MRD+の被験者(8例)で2.4カ月(95%CI: 1.4~NE)であり、MRD陰性となった被験者で5カ月以上長かった(Table 14-04-401-8-1, and Figure 14-04-401-8-2 of Study MT103-211 Primay Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。最初の2サイクル以内にCRh*を示した被験者のRFSの中央値は、MRD陰性となった被験者(10例)で5.4カ月(95%CI: 1.4~NE)、MRD+の被験者(5例)で1.2カ月(95%CI: 0.1~NE)であった(Table 14-04-401-9-1, and Figure 14-04-401-9-2 of Study MT103-211 Primay Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。ただし、CRh*については症例数が少ないため、データの解釈には注意を要する。

2.1.2.4.2 血液学的再発までの期間(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)であった。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)はデータカットオフ時点で寛解していた(打ち切り)

(Table 14-04-9-1 and Figure 14-04-9-2 of MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

2.1.2.4.3 全生存期間 (OS)

PASにおいて、全被験者の 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。同種 HSCT 実施時点で打ち切りとした被験者の OS の中央値は 5.1 カ月 (95%CI : 4.1~7.1) であり、観察期間の中央値は 6.0 カ月であった。これら 2 つの推定中央値に 1 カ月の差があるものの、それらの KM 曲線は重なっていた (Figure 14-04-19-2 of MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

CRh*の臨床的意義の検討

臨床的により意義のある方法で CRh*達成の重要性を検討するため、事前に設定した ad-hoc 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することで、寛解達成による臨床ベネフィットを評価した。ランドマーク日より前に死亡又は打ち切りとなった被験者を解析から除外し、残る被験者を寛解の状況 (CR/CRh*、CRh*又は非寛解) に基づいて層別した。OS の起点はランドマーク日とした。ランドマーク日を 36 日目 (1 サイクル終了後から 1 週間) 及び 77 日目 (2 サイクル目終了後から 1 週間) とした。

36 日目を起点として、36 日目まで生存かつ打ち切りにならなかった CR/CRh*達成被験者 60 例の 36 日目以降の OS の中央値は 11.2 カ月 (95%CI : 7.8~NE) であった。同様に、CRh*達成被験者 18 例の 36 日目以降の OS の中央値は未到達 (95%CI : 6.5~NE)、CRh*非達成被験者 101 例の 36 日目以降の OS の中央値は、3.0 カ月 (95%CI : 2.4~4.0) であった。一方で、77 日目を起点として、77 日目まで生存かつ打ち切りにならなかった CR/CRh*達成被験者 79 例の 77 日目以降の OS の中央値は 9.9 カ月 (95%CI : 6.8~NE)、CRh*達成被験者 19 例の 77 日目以降の OS の中央値は 6.5 カ月 (95%CI : 3.8~NE)、CRh*非達成被験者 50 例の 77 日目以降の OS の中央値は 2.7 カ月 (95%CI : 1.6~4.5) であった (Figure 14-04-21-2, 14-04-22-2, 14-04-401-1-2, and 14-04-401-2-2 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

ランドマーク解析では、非寛解の被験者と寛解を達成した被験者を直接比較する際に付随するリードタイムのバイアスを排除することができるが、CR/CRh*を達成できる能力自体がベースラインの特性を示すサロゲート指標になり得る、若しくはより直接的に良好な生存を予測するバイオマーカーになり得ることを留意する必要がある。

CRh*を達成した被験者の生存に対する効果を CRh*非達成被験者と比較すると、77 日目を起点としたときに OS の中央値で約 4 カ月の差がみられた。この CRh*達成被験者と CRh*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。

なお、最終の追跡調査時点で、36 日目を起点としたときの 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。同様に、最終の追跡調査時点で、77 日目を起点としたときの CRh*を達成

した被験者の 63.2% (12/19 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 28.0% (14/50 例) であった。

2.1.2.4.4 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 (Table 14-04-15-3 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

CR/CRh*を達成した被験者は、解析を行う上で同種 HSCT に「適格」であるとした。これら最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*を達成した「適格」の被験者 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 (Table 14-04-15-1 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。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。また、1/81 例 (1.2%) は最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*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、5/81 例 (6.2%) 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。

加えて、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成しなかった 10/189 例 (5.3%) が同種 HSCT を受けた。

ブリナツモマブによる寛解期に同種 HSCT を受けた 32 例の移植後 100 日目までの死亡率 (移植日から起算) は 11.3% (95%CI : 0.0~23.4) であった (Table 14-04-23-1 and Figure 10-9 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。

2.1.2.5 探索的評価項目

2.1.2.5.1 最初の 2 サイクル以内の微小残存病変 (MRD) 奏効率

最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成し、かつ MRD 評価を実施した被験者 (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 (Table 10-6 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1))。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の MRD 奏効率は 86.2% (50/58 例)、MRD 完全寛解率は 74.1% (43/58 例) であった。最初の 2 サイクル以内に CRh*を達成し、かつ MRD 評価を実施した被験者 (15 例) の MRD 奏効率は 66.7% (10/15 例)、MRD 完全寛解率は 53.3% (8/15 例) であった。最初の 2 サイクル以内に無芽球性の低形成又は無形成骨髓を達成し MRD 評価を実施した被験者 (10 例) の MRD 奏効率は 50.0% (5/10 例)、MRD 完全寛解率は 20.0% (2/10 例) であった。

2.1.2.6 サブグループ解析

2.1.2.6.1 全生存期間（OS）のサブグループ解析

OSに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（Table 14-04-33-3 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)）。以下に主要な結果を示す。

- OSの中央値は、ベースライン時の骨髄芽球率が50%未満の被験者（9.0 カ月、95%CI：7.0～12.4）では、ベースライン時の骨髄芽球率が50%以上の被験者（4.1 カ月、95%CI：3.1～6.1）と比較して、およそ5 カ月長かった。
- OSの中央値は、ベースラインの血小板数が高い被験者でより良好であった。
血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ：14.6 カ月（95%CI：9.0～NE）
血小板数 $50 \sim < 100 \times 10^9/L$ ：8.0 カ月（95%CI：3.7～NE）
血小板数 $< 50 \times 10^9/L$ ：3.9 カ月（95%CI：2.6～4.7）
- OSの中央値は、FAS全体（6.1 カ月）と比較して、年齢35歳未満（7.5 カ月）、同種HSCT歴のある被験者（8.4 カ月）、同種HSCT歴の有無にかかわらず再発歴のない被験者（8.8 カ月）で長かった。
- 同種HSCT歴の有無にかかわらず、救援療法歴が1回以下の被験者のOSの中央値は、救援療法が2回以上の被験者と比べて、より良好な傾向を示した。
- 地域、治験用製剤の違い（治験薬 [CTM] 4 と CTM5）、疾患ステージ、登録時の疾患ステージに基づくサブグループ間でOSの中央値に明らかな差はみられなかった。

2.1.2.6.2 血液学的寛解率のサブグループ解析

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（Table 14-04-33-4 and Figure 14-04-33-13 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1)）。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 $100 \times 10^9/L$ 超の場合、被験者は概して良好な結果を示した。以下に主要な結果を示す。

- CR/CRh*率は、全体（42.9%、81/189 例）及びベースライン時の骨髄芽球率が50%以上の被験者（29.2%、38/130 例）と比べて、ベースライン時の骨髄芽球率が50%未満（72.9%、43/59 例）で高かった。CR/CRh*率は、全体（42.9%、81/189 例）、ベースライン時の血小板数が $50 \sim 100 \times 10^9/L$ 未満（40.0%、18/45 例）、及びベースライン時の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満（33.6%、36/107 例）と比べて、ベースライン時の血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上（73.0%、27/37 例）で高かった。
- 救援療法歴なし（50.0%、19/38 例）のCR/CRh*率は、救援療法歴1回（46.8%、36/77 例）、救援療法歴2回（35.7%、15/42 例）、及び救援療法歴2回超（34.4%、11/32 例）と比較して高かった。しかし、救援療法歴の回数によってみられたCR/CRh*率の差は統計的に有意ではなかった。
- 年齢に基づくサブグループのCR/CRh*率は年齢グループ間で類似しており、65歳以上の被験者と18～35歳の被験者のCR/CRh*率は同等であった。その他、地域、同種HSCT歴、再発歴（同種HSCT歴の有無にかかわらず）、治験用製剤の違い（CTM4 と CTM5）、疾患ステー

ジ、登録時の疾患ステージに基づくサブグループの CR/CRh*率は全体の CR/CRh*率と大きな違いはなかった。

2.1.2.7 MT103-211 試験のまとめ

本試験では、既に多くの治療を受けている、かつ／又は病状の進行した被験者の集団を組み入れた。主要評価項目は、投与開始後最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解率（CR/CRh*率）であった。CR/CRh*率は 42.9%（CR 率：33.3%、CRh*率：9.5%）であり、事前に規定した推定 CR/CRh*率 30%を有意に上回った。主要評価項目の結果は、重要な副次評価項目により裏付けられた。コア試験中に CR/CRh*を達成した被験者（82 例）の RFS は 5.9 カ月であり、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者のうち、39.5%（32/81 例）が移植を受けた。重要な探索的評価項目の評価では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成し、かつ MRD の評価結果が得られた被験者の 82.2%（60/73 例）が MRD 奏効を示した。

ad-hoc ランドマーク解析により CRh*達成による臨床ベネフィットを評価するために、CRh*を達成した被験者の生存に対する効果を CRh*非達成被験者と比較したところ、77 日目を起点としたときに OS の中央値で約 4 カ月の差がみられた。この CRh*を達成した被験者と CRh*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。

血液学的寛解率は、被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性に関する幅広いサブグループ間で一貫していた。一方、ベースライン時の骨髄芽球率は、完全寛解の最も強力な予測因子であった。ベースライン時の骨髄芽球率 50%以上の被験者の CR/CRh*率は 29.2%（38/130 例）であったのに対し、骨髄芽球率 50%未満の被験者の CR/CRh*率は 72.9%（43/59 例）であった。

2.1.3 MT103-206 試験

2.1.3.1 被験者の内訳

計 50 例の被験者がスクリーニングされた。うち、36 例が組み入れられてブリナツモマブを投与され、これらの被験者を安全性解析対象集団/FAS に含めた。安全性解析対象集団の 50.0%

(18/36 例) がコア試験を完了し、75.0% (27/36 例) が長期追跡調査期間に移行した (表 35)。コア試験の中止理由で最も多かったのは有害事象 (22.2%、8/36 例) で、次いで投与最初の 2 サイクル以内での CR/CRh*非達成 (13.9%、5/36 例) であった。試験中止の主な理由は死亡 (61.1%、22/36 例) であった。

表 35 被験者の内訳 (安全性解析対象集団/FAS) : MT103-206 試験

	Cohort 1 [15 µg/m ² /day] (N=7)		Cohort 2a/3 [5-15 µg/m ² /day] (N=23)		Cohort 2b [5-15-30 µg/m ² /day] (N=6)		Overall (N=36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Completed core study	2	(28.6%)	13	(56.5%)	3	(50.0%)	18	(50.0%)
Terminated core study prematurely	5	(71.4%)	10	(43.5%)	3	(50.0%)	18	(50.0%)
Entered long-term follow-up	6	(85.7%)	16	(69.6%)	5	(83.3%)	27	(75.0%)
Started re-treatment cycles	2	(28.6%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(5.6%)
Reasons for premature termination of core study								
Adverse event	4	(57.1%)	3	(13.0%)	1	(16.7%)	8	(22.2%)
Subject withdraws informed consent	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Subject is lost to follow up	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Subject is not compliant	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Hematological relapse subsequent to CR/CRh* on protocol treatment	0	(0.0%)	1	(4.3%)	1	(16.7%)	2	(5.6%)
Failure to achieve CR/CRh* within 2 complete treatment cycles	1	(14.3%)	3	(13.0%)	1	(16.7%)	5	(13.9%)
Investigator's decision	0	(0.0%)	2	(8.7%)	0	(0.0%)	2	(5.6%)
Administration of non-permitted concomitant medication(s)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Other	0	(0.0%)	1	(4.3%)	0	(0.0%)	1	(2.8%)
Primary reason for study termination								
End of follow-up period (efficacy F/U and safety F/U)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Subject died	7	(100.0%)	13	(56.5%)	2	(33.3%)	22	(61.1%)
Subject withdraws informed consent	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Subject is lost to follow up	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Subject is not compliant	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Investigator's decision	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Other	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; FAS = full analysis set; F/U = follow-up

Note: Subjects who entered long-term follow-up includes subjects who had a survival follow-up visit or an efficacy follow-up visit.

Source: Table 8-2 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.3.2-3

2.1.3.2 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団/FAS において、性別は男性が半数以上 (61.1%、22/36 例) であり、ほとんどの被験者 (80.6%、29/36 例) が 60 歳以下であった (表 36)。また、被験者の多くが再発 ALL

(91.7%、33/36 例) であり、組入れ前の再発回数は 1 回の被験者が最も多かった (63.9%、23/36 例)。なお、年齢の中央値は 31.5 歳 (範囲: 18~77)、人種は白人が 35 例、アジア人が 1 例であった (Listing 19-1.9.1 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-3)。

表 36 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性 (安全性解析対象集団/FAS) : MT103-206 試験

	Cohort 1 [15 µg/m ² /day] (N=7)		Cohort 2a/3 [5-15 µg/m ² /day] (N=23)		Cohort 2b [5-15-30 µg/m ² /day] (N=6)		Overall (N=36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gender								
Male	4	(57.1%)	14	(60.9%)	4	(66.7%)	22	(61.1%)
Female	3	(42.9%)	9	(39.1%)	2	(33.3%)	14	(38.9%)
Age group								
≤ 60 years	5	(71.4%)	20	(87.0%)	4	(66.7%)	29	(80.6%)
> 60 years	2	(28.6%)	3	(13.0%)	2	(33.3%)	7	(19.4%)
Relapsed/refractory status								
Primary refractory	0	(0.0%)	2	(8.7%)	1	(16.7%)	3	(8.3%)
Relapsed	7	(100.0%)	21	(91.3%)	5	(83.3%)	33	(91.7%)
Number of prior relapses at study entry								
0	0	(0.0%)	2	(8.7%)	1	(16.7%)	3	(8.3%)
1	5	(71.4%)	15	(65.2%)	3	(50.0%)	23	(63.9%)
2	2	(28.6%)	6	(26.1%)	1	(16.7%)	9	(25.0%)
3	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(16.7%)	1	(2.8%)
4	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Prior allogeneic HSCT								
Prior allogeneic HSCT	3	(42.9%)	10	(43.5%)	2	(33.3%)	15	(41.7%)
Sibling (last HSCT)	1	(14.3%)	1	(4.3%)	1	(16.7%)	3	(8.3%)
Unrelated	2	(28.6%)	9	(39.1%)	1	(16.7%)	12	(33.3%)
Haploidentical (mother/father) (last HSCT)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
No prior allogeneic HSCT	4	(57.1%)	13	(56.5%)	4	(66.7%)	21	(58.3%)
B-precursor ALL								
Yes	7	(100.0%)	23	(100.0%)	6	(100.0%)	36	(100.0%)
Pro-B-ALL	4	(57.1%)	2	(8.7%)	3	(50.0%)	9	(25.0%)
C-ALL	1	(14.3%)	14	(60.9%)	1	(16.7%)	16	(44.4%)
Pre-B-ALL	2	(28.6%)	7	(30.4%)	2	(33.3%)	11	(30.6%)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; C-ALL = common type ALL; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; Pre-B-ALL = immunophenotypic subtype of B-Precursor ALL; Pro-B-ALL = immunophenotypic subtype of B-early Precursor ALL

Source: Table 8-3 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.3.2-3

2.1.3.3 主要評価項目

2.1.3.3.1 血液学的寛解率 (CR/CRh*率)

FAS での最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 37 に示す。最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 69.4% (25/36 例、95%CI : 51.9%~83.7%) であった。CR 率は 41.7% (15/36 例、95%CI : 25.5%~59.2%) であり、CRh*率は 27.8% (10/36 例、95%CI : 14.2%~45.2%) であった。固定用量レジメンの 9-28 µg/day に相当する 5-15 µg/m²/day での CR/CRh*率は 69.6% (16/23 例、うち、CR : 43.5% [10/23 例]、CRh* : 26.1% [6/23 例]) であった (コホート 2a/3)。この結果は、

Simon の 2 段階デザインに基づき、事前に規定した主要評価項目の達成目標である 10%を超えたことから、ブリナツモマブの有効性を示すという試験目的は達成された。

表 37 最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果（FAS）：MT103-206 試験

	Cohort 1 [15 µg/m ² /day] (N=7)			Cohort 2a/3 [5-15 µg/m ² /day] (N=23)			Cohort 2b [5-15-30 µg/m ² /day] (N=6)			Overall (N=36)		
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI
Best response during the first 2 cycles												
CR/CRh*	5	(71.4%)	(29.0%, 96.3%)	16	(69.6%)	(47.1%, 86.8%)	4	(66.7%)	(22.3%, 95.7%)	25	(69.4%)	(51.9%, 83.7%)
CR	1	(14.3%)	(0.4%, 57.9%)	10	(43.5%)	(23.2%, 65.5%)	4	(66.7%)	(22.3%, 95.7%)	15	(41.7%)	(25.5%, 59.2%)
CRh*	4	(57.1%)	(18.4%, 90.1%)	6	(26.1%)	(10.2%, 48.4%)	0	(0.0%)	(0.0%, 45.9%)	10	(27.8%)	(14.2%, 45.2%)
Partial response/ remission	0	(0.0%)	(0.0%, 41.0%)	2	(8.7%)	(1.1%, 28.0%)	0	(0.0%)	(0.0%, 45.9%)	2	(5.6%)	(0.7%, 18.7%)
Non-responder during the first 2 cycles												
Hypocellular bone marrow	0	(0.0%)		2	(8.7%)		1	(16.7%)		3	(8.3%)	
Neither remission nor relapse	1	(14.3%)		2	(8.7%)		1	(16.7%)		4	(11.1%)	
Hematological relapse	0	(0.0%)		0	(0.0%)		0	(0.0%)		0	(0.0%)	
Not available	1	(14.3%)		1	(4.3%)		0	(0.0%)		2	(5.6%)	

Blasts were < 5% in all subjects who achieved CR/CRh*.

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

Source: Table 14-5.1.1 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.3.2-3

2.1.3.4 副次評価項目

重要な副次有効性評価項目の結果を表 38 に示す。どの副次評価項目も主要評価項目と一貫しており、ブリナツモマブの有効性を裏付けた。

TTHR として検討した寛解持続期間の中央値は 8.9 カ月、RFS の中央値は 7.6 カ月であった。血液学的寛解（CR/CRh*）を達成した全被験者のうち 3 例を除く 88.0%の被験者が MRD 奏効（PCR で MRD 量が 10^{-4} 未満と定義）を示した。

表 38 重要な副次有効性評価項目の結果の概要：MT103-206 試験

Endpoints	Blinatumomab overall (N=36)
Relapse free survival ^a	
Median, days [95%CI], (months) (n=25)	233.0 [175.0, 291.0] (7.6)
In subjects censored for HSCT, days [95%CI], (months) (n=25)	240.0 [175.0, NE] (7.9)
In subjects with CR, days [95%CI], (months) (n=17)	233.0 [211.0, 403.0] (7.6)
Time to hematological relapse ^a	
Median, days [95%CI], (months) (n=25)	270.0 [227.0, NE] (8.9)
In subjects censored for HSCT, days [95%CI], (months) (n=25)	240.0 [211.0, NE] (7.9)
In subjects with CR, days [95%CI], (months) (n=17)	NE [219.0, NE]
In subjects with CRh*, days [95%CI], (months) (n=8)	240.0 [63.0, NE] (7.9)
Event-free survival	
Median, days [95%CI], (months)	165.0 [79.0, 274.0] (5.4)
Overall survival	
Median OS, days [95%CI], (months)	300.0 [258.0, 455.0] (9.8)
Proportion of subjects who underwent allogeneic HSCT after treatment ^b	
Total %, (n/N)	50.0 (18/36)
CR %, (n/N)	58.8 (10/17)
CRh* %, (n/N)	37.5 (3/8)
Hypocellular bone marrow %, (n/N)	75.0 (3/4)
Partial response %, (n/N)	0 (0/2)
MRD response rate	
% [95%CI] (n/N)	69.4 [51.9, 83.7] (25/36)
In subjects with CR/CRh*, % (n/N)	88.0 (22/25)
At end of cycle 1, % (n/N)	63.3 (19/30)
At end of cycle 2, % (n/N)	78.9 (15/19)
MRD relapse after MRD response, % (n/N)	12.0 (3/25)
Time to CR/CRh*	
Median, days [95%CI]	29.0 [29.0, 71.0]

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; MRD = minimal residual disease; NE = not estimable; OS = overall survival

a: Measured for subjects who achieved a CR/CRh* during the core study; measured from the time the subject first achieved remission until first documented relapse or death (due to disease progression [time to hematological relapse] or for any cause [relapse-free survival]).

b: Two subjects who achieved remission and underwent allogeneic HSCT after relapsing.

Source: Tables 14-5.8.1, 14-5.9.1, 14-5.3.1, 14-5.10.1, 14-5.11.1.1, 14-5.12.1.1, 14-5.13.1.1, 14-5.14.1.1, 14-5.18.1.1, 14-5.19.1.1, 14-5.20.1.1, 14-5.22.1.1, 14-5.23.1.1, 14-5.24.1.1, Listing 19-1.12.1, and 19-1.12.2 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.3.2-3

2.1.3.5 MT103-206 試験のまとめ

ブリナツモマブは、R/R B-ALL 患者に対して単剤で有効性を示した。ブリナツモマブが投与された被験者の 41.7%が従来予後不良とされている同種 HSCT 実施後の再発であったにもかかわらず、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は投与群全体で 69.4% (25/36 例、95%CI : 52.9%~83.7%)、固定用量レジメンの 9-28 µg/day に相当する 5-15 µg/m²/day でも同様の CR/CRh*率を示した。本試験の CR/CRh*率は事前に規定した 10%を超えていたことからブリナツモマブの有効性が示された。副次評価項目の結果は、主要評価項目と一貫しておりブリナツモマブの有効性を裏付ける結果であった。CR/CRh*を達成した被験者のうち 88.0%の被験者に MRD 奏効がみられ、早期に初回再発被験者

や同種 HSCT 歴を有する被験者等のサブグループでも良好な結果が認められた。晩期に初回再発した被験者では、CR/CRh*率が 100.0% (6/6 例) であった。これらの有効性及びモジュール 2.7.4 で示す安全性の結果から、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の投与レジメンは、他の用量レジメンと同様の有効性を示し、毒性が軽減されたことから、ブリナツモマブの望ましい投与レジメンであることが示唆された。

2.1.4 20120216 試験

2.1.4.1 被験者の内訳

2015 年 5 月 20 日のデータカットオフ時点で、45 例の被験者が組み入れられた。これらの 45 例は FAS に含まれ、主要評価項目の対象となった (表 39)。45 例のうち 2 例 (4.4%) はブリナツモマブの投与を継続しており、43 例 (95.6%) はブリナツモマブの投与を中止していた。ブリナツモマブの投与を中止した理由は、治験実施計画書に規定した基準に合致 64.4% (29 例)、代替療法の必要性 15.6% (7 例)、有害事象の発現 6.7% (3 例)、死亡 6.7% (3 例) 及び治療に不応 2.2% (1 例) であった。治験実施計画書に規定した基準に合致した被験者の内訳は、CR/CRh*達成後の血液学的再発又は髄外再発 6.7% (3 例)、CR/CRh*/CRi 達成なく病勢進行による導入期の早期中止 26.7% (12 例)、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*/CRi 非達成 8.9% (4 例)、同種 HSCT 実施予定 13.3% (6 例) 及び地固め療法の完了 8.9% (4 例) であった (表 39)。なお、ブリナツモマブの投与を中止した被験者のうち、46.7% (21 例) は投与中止後追跡調査を継続中、48.9% (22 例) は死亡した (Table 14-1.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。FAS の 45 例のうち、41 例 (91.1%) は PPS に含まれ、残りの 4 例は治験の適格性基準を満たさず PPS から除外された (Table 9-1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。

表 39 被験者の内訳（FAS）：20120216 試験

	Blinatumomab (N=45) n (%)
Subjects enrolled	45 (100.0)
Investigational product accounting	
Subjects who never received investigational product	0
Subjects who received investigational product	45 (100.0)
Subjects continuing investigational product ^a	2 (4.4)
Subjects who discontinued investigational product	43 (95.6)
Adverse event	3 (6.7)
Death	3 (6.7)
Protocol-specified criteria	29 (64.4)
Hematological or extramedullary relapse subsequent to CR/CRh* on protocol treatment	3 (6.7)
Premature end to induction phase from disease/clinical progression without prior CR/CRh*/CRi	12 (26.7)
Failure to achieve CR/CRh*/CRi within 2 treatment cycles	4 (8.9)
Intention to receive allogeneic HSCT	6 (13.3)
Subject reached end of consolidation period	4 (8.9)
Requirement for alternative therapy	7 (15.6)
Other	1 (2.2)
Lack of response	1 (2.2)

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

The first subject was enrolled on 03 January 2014 and the data cutoff date was 20 May 2015.

a: Continuing investigational product at time of data cutoff for the analysis.

Source: Modified from Table 14-1.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.2 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性

本治験に登録された 45 例のうち、44 例は R/R B-ALL 患者であり、残りの 1 例は第 2 世代以降の TKI に対する難治性でなかったため同被験者を PPS から除外した。細胞遺伝学、中期スプレッド（metaphase spread）、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション又は PCR（BCR-ABL マーカー）により全 45 例（100.0%）でフィラデルフィア染色体が検出された。

本治験の被験者は、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。ECOG PS は多くの被験者で 0～1（80.0%：うち、スコア 0 は 35.6%、スコア 1 は 44.4%）であった（表 40）。年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：23～78）であり、65 歳以上の高齢者は 26.7%であった。全例が治験組入れ前に TKI による治療（1～4 回）を受けていた。

再発例が 93.3%（再発回数 1 回：55.6%、2 回：28.9%、3 回以上：8.9%）であり、救援療法歴については 68.9%が 1 回以上の救援療法を受けていた（1 回：26.7%、2 回：24.4%、3 回以上：17.8%）。

同種 HSCT 歴のある被験者は 44.4%（20/45 例）であり、全例が 1 回以上の再発例（1 回：20.0%、2 回：20.0%、3 回以上：4.4%）であった。初回診断からブリナツモマブ初回投与までの期間の中央値は 19.9 カ月（範囲：6.2～116.9）であった。初回診断時から初回再発までの期間の中央値は 13.0 カ月（範囲：2.7～97.7）であった。最後の再発からブリナツモマブ初回投与までの期間の中央値は 0.9 カ月（範囲：0.2～74.0）であった。

骨髄芽球率は、スクリーニング期間に中央検査機関及び地域の検査機関にて評価した。ベースライン時に中央検査機関及び地域の検査機関で測定された骨髄芽球率の中央値はいずれも 80.0%（範

囲：中央検査機関 6～98、及び地域の検査機関 0～97）であった（Table 14-2.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。中央検査機関での骨髄芽球率は、75.6%（34/45 例）が 50%以上（50～75%未満：13.3% [6/45 例]、75%以上：62.2% [28/45 例]）であった。地域の検査機関での骨髄芽球率は、51.1%（23/45 例）が 50%以上（50～75%未満：17.8% [8/45 例]、75%以上：33.3% [15/45 例]）であった。地域の検査機関の評価では、35.6%（16/45 例）の骨髄芽球率が不明であった。

表 40 人口統計学的特性及びベースラインの特性 (FAS) : 20120216 試験

	Blinatumomab (N=45)
Sex - n (%)	
Male	24 (53.3)
Female	21 (46.7)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic/Latino	2 (4.4)
Not Hispanic/Latino	43 (95.6)
Race - n (%)	
White	39 (86.7)
Asian	1 (2.2)
Black (or African American)	3 (6.7)
Other	2 (4.4)
Age (years)	
n	45
Mean	52.8
SD	15.0
Median	55.0
Q1, Q3	42.0, 65.0
Minimum, maximum	23, 78
Age group - n (%)	
≥ 18 and < 35 years	5 (11.1)
≥ 35 and < 55 years	17 (37.8)
≥ 55 and < 65 years	11 (24.4)
≥ 65 years	12 (26.7)
Geriatric age group - n (%)	
≥ 65 years and < 75 years	10 (22.2)
≥ 75 years	2 (4.4)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status - n (%)	
0	16 (35.6)
1	20 (44.4)
2	9 (20.0)
Prior tyrosine kinase inhibitor treatment - n (%)	
1	7 (15.6)
2	21 (46.7)
3	13 (28.9)
4	4 (8.9)
Number of prior relapses - n (%)	
0	3 (6.7)
1	25 (55.6)
2	13 (28.9)
≥ 3	4 (8.9)
Number of prior salvage regimens - n (%)	
0	14 (31.1)
1	12 (26.7)
2	11 (24.4)
≥ 3	8 (17.8)
Prior Allogeneic HSCT - n (%)	
Yes	20 (44.4)
No	25 (55.6)
Number of prior relapses in subjects who did not have allogeneic HSCT - n (%)	
0	3 (6.7)
1	16 (35.6)
2	4 (8.9)
≥ 3	2 (4.4)

表 40 人口統計学的特性及びベースラインの特性（FAS）：20120216 試験（続き）

	Blinatumomab (N=45)
Number of prior relapses in subjects with previous allogeneic HSCT - n (%)	
0	0
1	9 (20.0)
2	9 (20.0)
≥ 3	2 (4.4)
Renal impairment (creatinine clearance [mL/min]) - n (%)	
Normal function (≥ 90 mL/min)	31 (68.9)
Mild impairment (≥ 60 to < 90 mL/min)	8 (17.8)
Moderate impairment (≥ 30 to < 60 mL/min) ^a	6 (13.3)
Hepatic impairment - n (%)	
AST and ALT ≤ 3 x ULN and total bilirubin ≤ 1.5 x ULN	42 (93.3)
AST or ALT > 3 x ULN or total bilirubin > 1.5 x ULN	3 (6.7)
Time (months) from initial diagnosis to the first dose of blinatumomab	
n	45
Mean	27.3
SD	26.1
Median	19.9
Q1, Q3	9.5, 31.6
Minimum, maximum	6.2, 116.9
Time (months) from initial diagnosis to the first prior relapse	
n	42
Mean	15.7
SD	15.8
Median	13.0
Q1, Q3	7.2, 18.9
Minimum, maximum	2.7, 97.7
Time (months) from last prior relapse to the first dose of blinatumomab	
n	42
Mean	4.4
SD	11.5
Median	0.9
Q1, Q3	0.5, 5.2
Minimum, maximum	0.2, 74.0

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation;

n = number of subjects; Q1 = quartile 1; Q3 = quartile 3; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal

a: Subjects with creatinine clearance < 60 mL/min were not eligible for the study.

Source: Modified from Table 14-2.1 and Table 14-2.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.3 主要評価項目

2.1.4.3.1 最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR/CRh*率）

本試験の主要有効性評価項目は、ブリナツモマブ投与開始後の最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率であった。

FAS 及び PPS での最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 41 に示す。FAS における最初の 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。CR/CRh*率の 95%CI が帰無仮説として設定した治療無効と判断する閾値 10%を含まないことから、CR/CRh*率は 10%より有意に高かった。CR/CRh*率の内訳は、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 CRi を達成することなく無芽球性の低形成又は無形成骨髄であった。残る被験者は治

療に不応（26.7% [12/45 例]）、病勢進行（8.9% [4/45 例]）、データはあるが評価不可能（4.4% [2/45 例]）又はデータなし（8.9% [4/45 例]）であった。

表 41 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 (%) (95% confidence interval)	16 (35.6) (21.9, 51.2)	16 (39.0) (24.2, 55.5)
Subject status		
CR - n (%) (95% confidence interval)	14 (31.1) (18.2, 46.6)	14 (34.1) (20.1, 50.6)
CRh* - n (%) (95% confidence interval)	2 (4.4) (0.5, 15.1)	2 (4.9) (0.6, 16.5)
CRi (without CRh*) - n (%) (95% confidence interval)	2 (4.4) (0.5, 15.1)	2 (4.9) (0.6, 16.5)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow (without CRi) - n (%) (95% confidence interval)	3 (6.7) (1.4, 18.3)	3 (7.3) (1.5, 19.9)
Partial remission - n (%) (95% confidence interval)	2 (4.4) (0.5, 15.1)	2 (4.9) (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 (%) (95% confidence interval)	18 (40.0) (25.7, 55.7)	18 (43.9) (28.5, 60.3)
Number of subjects with best overall response of CR/CRh*/CRi/blast free hypoplastic or aplastic bone marrow - n (%) (95% confidence interval)	21 (46.7) (31.7, 62.1)	21 (51.2) (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

2.1.4.3.2 ブリナツモマブの治療期間を通しての血液学的寛解

FAS 及び PPS のブリナツモマブの治療期間を通しての血液学的寛解率は、最初の 2 サイクル以内にみられた血液学的寛解率と同程度であった（Table 14-4.2.1 and Table 14-4.2.3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。ブリナツモマブの治療期間は、導入期の 2 サイクル及び地固め療法期の 3 サイクルから成る。治療期間を通して 17 例（FAS の 37.8%及び PPS の 41.5%）が CR/CRh*を達成した。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 に好転したため、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した被験者数と比較して 1 例（CRi から CR に好転した被験者分）多くなった。

治療サイクルごとの血液学的寛解率を表 42 に示す。各サイクルで治療を受けた被験者数を分母と定義したため、サイクルごとに分母が変動した。ブリナツモマブの治療効果がみられなかった被験者は治療を中止したため、結果的に血液学的寛解を示した被験者の割合は最初の 2 サイクルに比べて 3 サイクル目以降で高かった。

表 42 治療サイクルごとの血液学的寛解率（FAS）：20120216 試験

Cycle	CR n (%)	CRh* n (%)	CRi n (%)
1 (N=45)	10 (22%)	2 (4.4)	1 (2.2)
2 (N=28) ^a	13 (46.4)	1 (3.6)	1 (3.6)
3 (N=12) ^a	8 (66.7)	1 (8.3)	0
4 (N=9) ^a	7 (77.8)	1 (11.1)	0
5 (N=7) ^a	4 (57.1)	1 (14.3)	0

CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; N = the number of subjects in the cycle

^a The denominator varies by cycle and is defined as the subjects who were treated in that cycle.

Source: Modified from Table 14-4.3.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.4 副次評価項目

2.1.4.4.1 最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効

最初の 2 サイクル以内における FAS 及び PPS での MRD 奏効を評価した（Table 14-4.4.1 and Table 14-4.4.3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。MRD 評価を実施していない被験者は、解析に含めなかった。

FAS での最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解ごとの MRD 奏効を表 43 に示す。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*を達成した 16 例のうち、CR を達成した 14 例中 12 例（85.7%）が MRD 完全寛解、CRh*を達成したの 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*非達成被験者 4 例が 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（Table 14-4.5.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

表 43 最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解ごとの MRD 奏効 (FAS) :
20120216 試験

	Blinatumomab (N=45)
Best overall response of CR/CRh* - n (%)	16 (100.0%)
MRD response - n (%) ^a	14 (87.5)
(95%CI)	(61.7, 98.4)
MRD complete response - n (%) ^a	14 (87.5)
(95%CI)	(61.7, 98.4)
MRD non-response - n (%) ^a	2 (12.5)
(95%CI)	(1.6, 38.3)
No MRD response assessment - n (%) ^a	0
Best overall response of CR - n (%)	14 (100.0%)
MRD response - n (%) ^a	12 (85.7)
(95%CI)	(57.2, 98.2)
MRD complete response - n (%) ^a	12 (85.7)
(95%CI)	(57.2, 98.2)
MRD non-response - n (%) ^a	2 (14.3)
(95%CI)	(1.8, 42.8)
No MRD response assessment - n (%) ^a	0
Best overall response of CRh* - n (%)	2 (100.0%)
MRD response - n (%) ^a	2 (100.0)
(95%CI)	(15.8, 100.0)
MRD complete response - n (%) ^a	2 (100.0)
(95%CI)	(15.8, 100.0)
MRD non-response - n (%) ^a	0
(95%CI)	(0.0, 84.2)
No MRD response assessment - n (%) ^a	0
Best overall response of CRi - n (%)	2 (100.0%)
MRD response - n (%) ^a	1 (50.0)
(95%CI)	(1.3, 98.7)
MRD complete response - n (%) ^a	1 (50.0)
(95%CI)	(1.3, 98.7)
MRD non-response - n (%) ^a	1 (50.0)
(95%CI)	(1.3, 98.7)
No MRD response assessment - n (%) ^a	0

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease; MRD response: MRD < 10⁻⁴ measured by PCR; PCR = polymerase chain reaction; MRD complete response: no PCR amplification of individual rearrangements of immunoglobulin- or TCR-genes could be detected; TCR = T cell receptor

a: The percentage is based on the number of subjects who had best overall response in the corresponding categories.

Source: Modified from Table 14-4.5.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.4.2 無再発生存期間 (RFS)

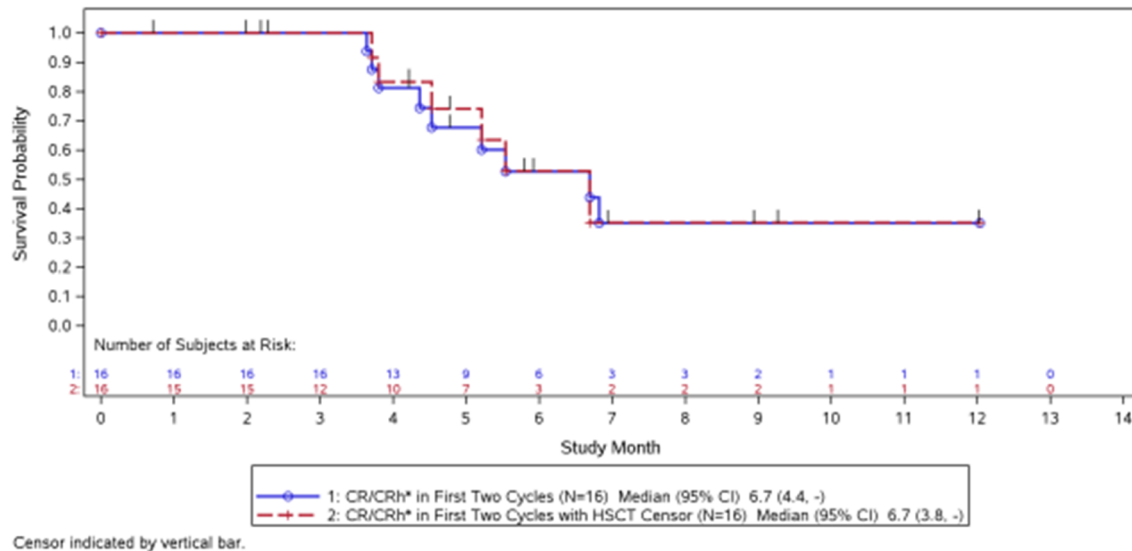
FAS で最初の 2 サイクル以内に血液学的寛解 (CR/CRh*) を達成した被験者の RFS の KM 曲線を図 5 に示す (図には同種 HSCT 実施時点で打ち切りとした場合の KM 曲線も含めた)。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* を達成した 16 例の RFS の中央値は 6.7 カ月 (95%CI : 4.4~NE)、観察期間の中央値は 9.0 カ月であった。同種 HSCT の時点で打ち切りとした場合も RFS の中央値は同様であった。CR/CRh* を達成した被験者 16 例中 9 例 (56.3%) にイベントが発生した (Table 14-4.6.5 of

Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。その内訳は、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。

また、FAS で最初の 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)、観察期間の中央値は 9.0 カ月であった (Table 14-4.6.4 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。

FAS で最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者 (14 例) 及び CRh* を達成した被験者 (2 例) それぞれの RFS を解析した。CR を達成した 14 例の RFS の中央値は 6.7 カ月 (95%CI : 4.1~NE) であり、観察期間の中央値は 7.0 カ月であった (Table 14-4.6.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。CRh* を達成した 2 例の RFS の中央値は NE (95%CI : 3.7~NE) であり、観察期間の中央値は 9.0 カ月であった (Table 14-4.6.3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。

図 5 同種 HSCT 実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合の最初の 2 サイクル以内に血液学的寛解 (CR/CRh*) を達成した被験者の RFS の KM 曲線 (FAS)
: 20120216 試験



CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; KM = Kaplan-Meier; RFS = relapse-free survival

Source: Figure 14-4.1.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.4.3 血液学的再発までの期間 (TTHR)

FAS で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した 18 例の TTHR の中央値は 6.7 カ月 (95%CI : 3.8~NE) であり、観察期間の中央値は 7.0 カ月であった (Table 14-4.8.4 and Figure 14-4.2.5 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。FAS で最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* を達成した 16 例の TTHR の中央値も 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 (Table 14-4.8.1 and Figure 14-4.2.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。CR を達成した 14 例の TTHR の中央値は 6.7 カ月 (4.1~

NE) であり、観察期間の中央値は 7.0 カ月であった (Table 14-4.8.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。

FAS における同種 HSCT 実施時点で打ち切りとした解析でも TTHR は同程度であった (Table 14-4.9.1, Table 14-4.9.2 and Table 14-4.9.4 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。

2.1.4.4.4 全生存期間 (OS)

HSCT 実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合の FAS 及び PPS の OS の概要を表 44 に、OS の KM 曲線を図 6 (FAS) 及び図 7 (PPS) に示す。

FAS では HSCT 実施時点で打ち切りの有無にかかわらず 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 (Table 14-4.10.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4)。

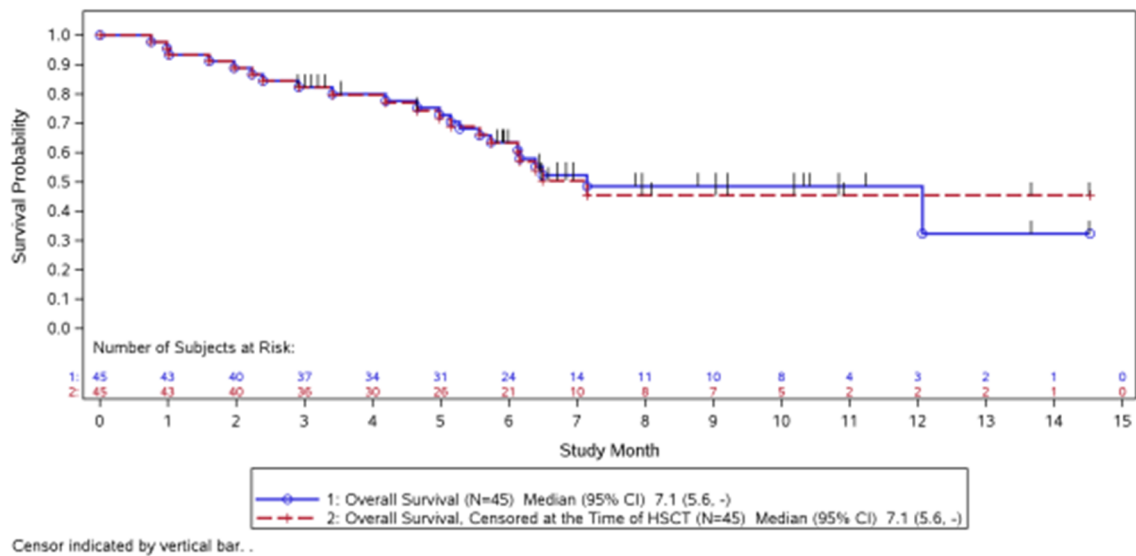
表 44 HSCT 実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合の OS (FAS 及び PPS) :
20120216 試験

	Subjects with Events N	Months	
		Median Time	95%CI
Overall survival (FAS)	22	7.1	5.6, NE
Overall survival censored at HSCT (FAS)	20	7.1	5.6, NE
Overall survival (PPS)	19	12.1	5.7, NE
Overall survival censored at HSCT (PPS)	17	7.1	5.7, NE

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; NE = not estimable; OS = overall survival; PPS = per protocol set

Source: Modified from Table 14-4.10.1, Table 14-4.10.2, Table 14-4.11.1, and Table 14-4.11.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

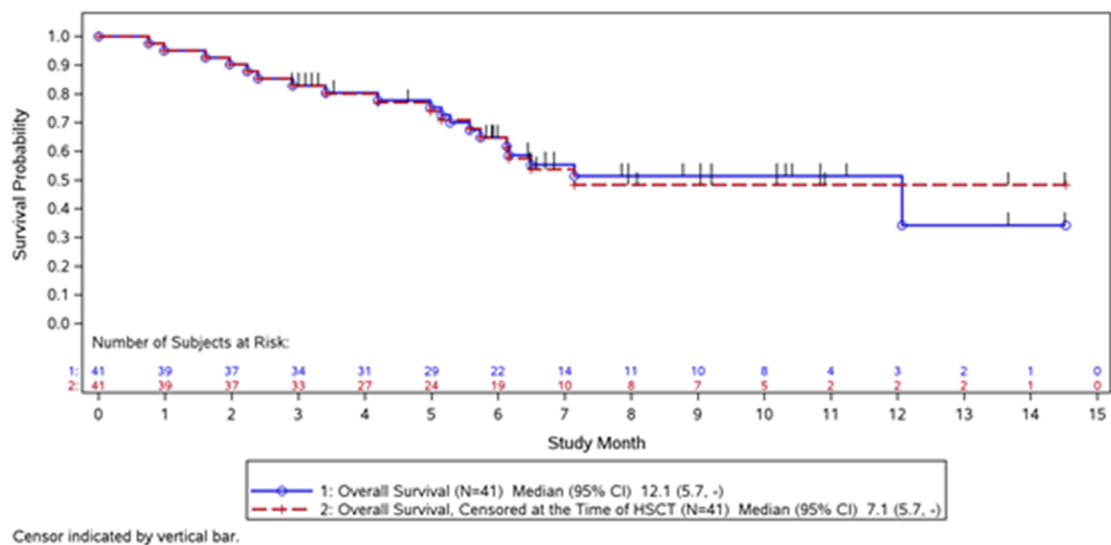
図6 HSCT実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合のOSのKM曲線（FAS）：
20120216試験



CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

Source: Figure 14-4.3.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

図7 HSCT実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合のOSのKM曲線（PPS）：
20120216試験



CI = confidence interval; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival; PPS = per protocol set

Figure 14-4.3.4 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.4.5 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（Table 14-4.13.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

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を受ける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HSCTを受けた。

また、これらの7例以外に、奏効の評価を行わなかった1例が試験期間中に同種HSCTを受けた。

2.1.4.4.6 同種HSCT実施後100日目までの死亡率

FASでの同種HSCT実施後100日目までの死亡率について、最初の2サイクル以内にCR/CRh*を達成した後寛解状態にあり、他の抗白血病治療を受けることなく同種HSCTが実施された4例で評価した(Table 14-4.12.1 and Figure 14-4.4.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.2-4)。同種HSCT実施後100日目までの死亡率は、同種HSCT実施日を起点として算出した。4例の100日目までの死亡率は25.0%(95%CI: 3.9~87.2)であった。そのため移植100日後の生存率は75.0%であった。

2.1.4.5 探索的評価項目

2.1.4.5.1 BCR-ABL変異及びTKI治療に基づくサブグループでの有効性

探索的評価項目としてBCR-ABL変異の有無及びTKIによる前治療数ごとのサブグループ解析を主要及び副次評価項目について行った。その結果については第2.1.4.6項サブグループ解析に述べる。

2.1.4.6 サブグループ解析

FAS及びPPSを対象に主要及び副次評価項目についてベースライン時の人口統計学的特性(性別、ベースラインの年齢、人種、地域、ECOG PS、BCR-ABL変異、TKIによる前治療数、同種HSCT歴、同種HSCTを受けたことのない被験者での再発、中央検査機関での骨髄芽球率、ANC、WBC、血小板数、腎機能障害、肝機能障害及び全体)でのサブグループ解析を行った。ここでは、探索的評価項目としたBCR-ABL変異の有無及びTKIによる前治療数ごとのサブグループ解析を中心に結果を示す。

2.1.4.6.1 最初の2サイクル以内の血液学的寛解(CR/CRh*率)

FASにおける最初の2サイクル以内のCR/CRh*率のサブグループ解析のフォレストプロットを図8に示す。

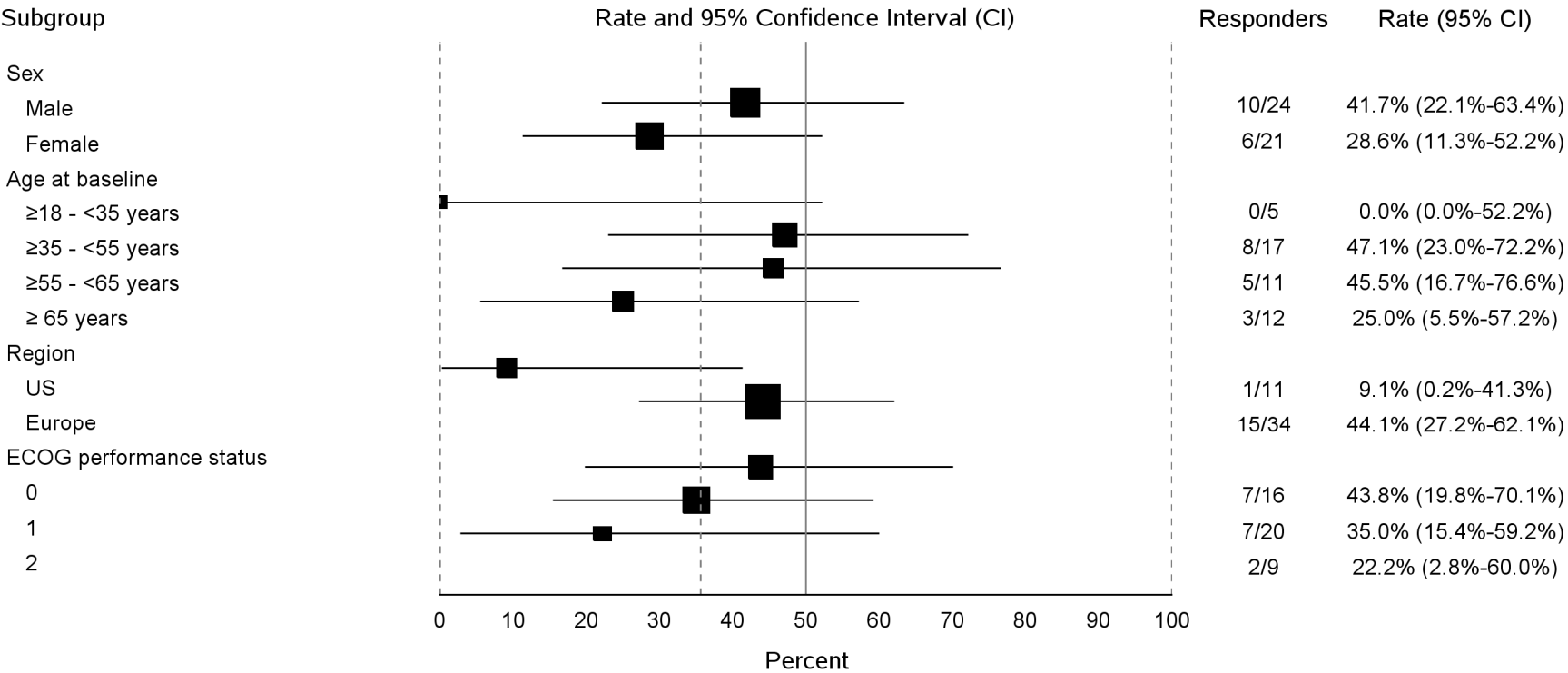
FASの45例中37例でBCR-ABL変異の検査が行われ、17例に変異が認められた。うち、最初の2サイクル以内のCR/CRh*率は35.3%(6/17例)であった。BCR-ABL変異陰性の20例中最初の

2 サイクル以内の CR/CRh*率は 35.0% (7/20 例) であった。TKI による前治療のデータのある 45 例のうち、TKI による前治療数ごとの最初の 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) であった。

FAS における最初の 2 サイクル以内の CR 率のサブグループ解析の結果を Figure 14-4.5.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4 に示した。BCR-ABL 変異陽性の 17 例中最初の 2 サイクル以内の CR 率は 29.4% (5/17 例) であった。BCR-ABL 変異陰性の 20 例中最初の 2 サイクル以内の CR 率は 35.0% (7/20 例) であった。TKI による前治療数ごとの最初の 2 サイクル以内の CR 率は、1 回が 14.3% (1/7 例)、2 回が 28.6% (6/21 例)、3 回以上が 41.2% (7/17 例) であった。

FAS における最初の 2 サイクル以内の CRh*率のサブグループ解析の結果を Figure 14-4.5.3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4 に示した。各サブグループの症例数が少ない (1 又は 2 例) ことから、サブグループ間での比較に至らなかった。

図 8 最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率のサブグループ解析のフォレストプロット (FAS) : 20120216 試験

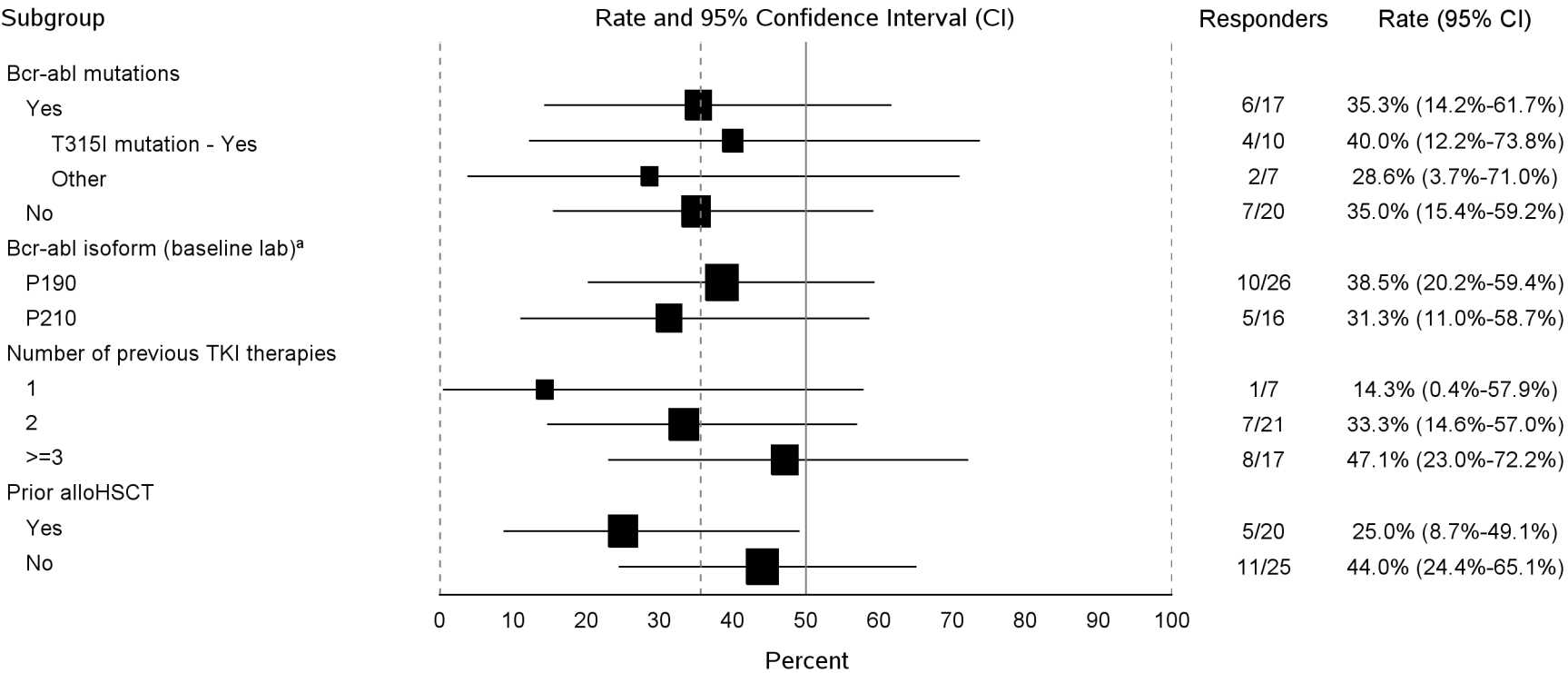


Box size indicates relative population weight.

a. The isoform is determined by MRD status at screening. P190 was encoded yes if $e1a2 > 10^{-4}$, P210 was encoded yes if either $b2a2$ or $b3a2 > 10^{-4}$.

Subjects with both P190 and P210 were counted in the P210 group.

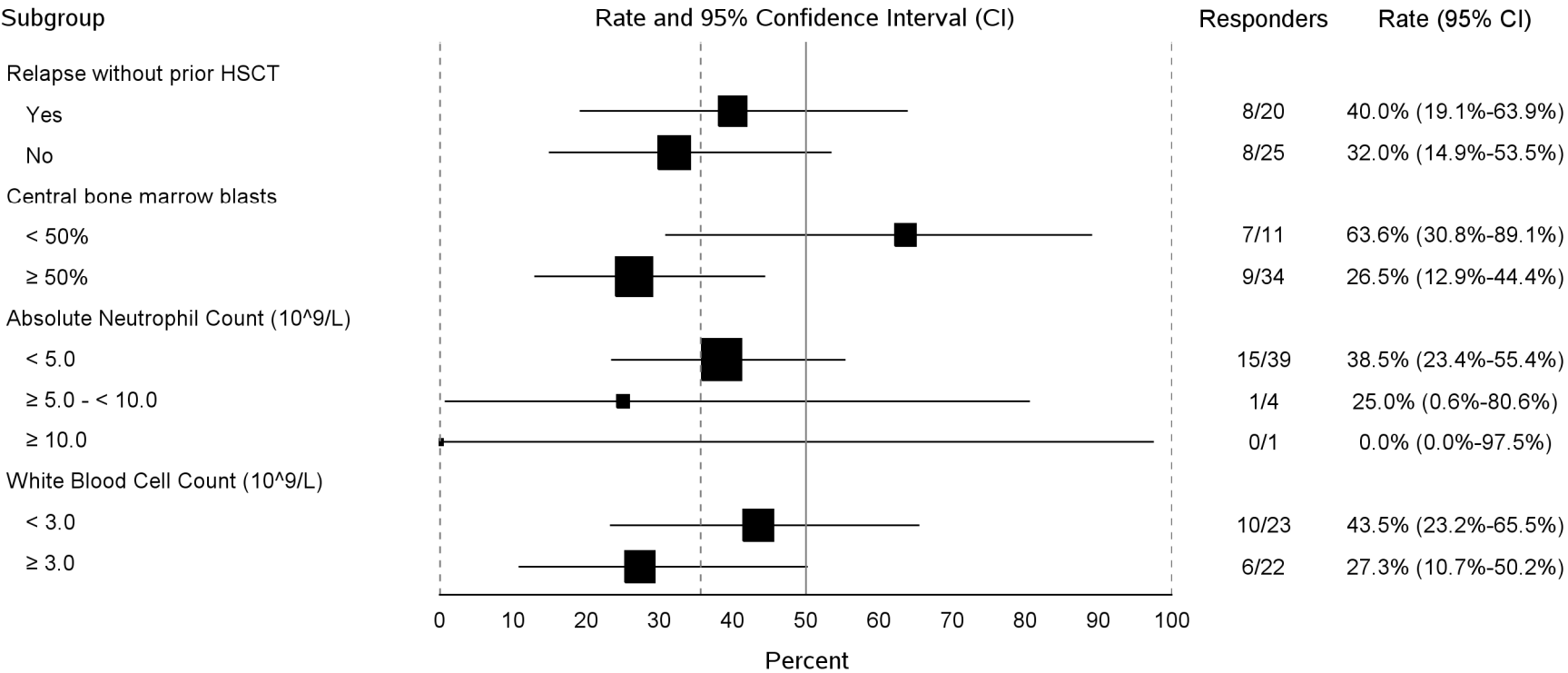
図 8 最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率のサブグループ解析のフォレストプロット (FAS) : 20120216 試験 (続き)



Box size indicates relative population weight.

a. The isoform is determined by MRD status at screening. P190 was encoded yes if $e1a2 > 10^{-4}$, P210 was encoded yes if either $b2a2$ or $b3a2 > 10^{-4}$. Subjects with both P190 and P210 were counted in the P210 group.

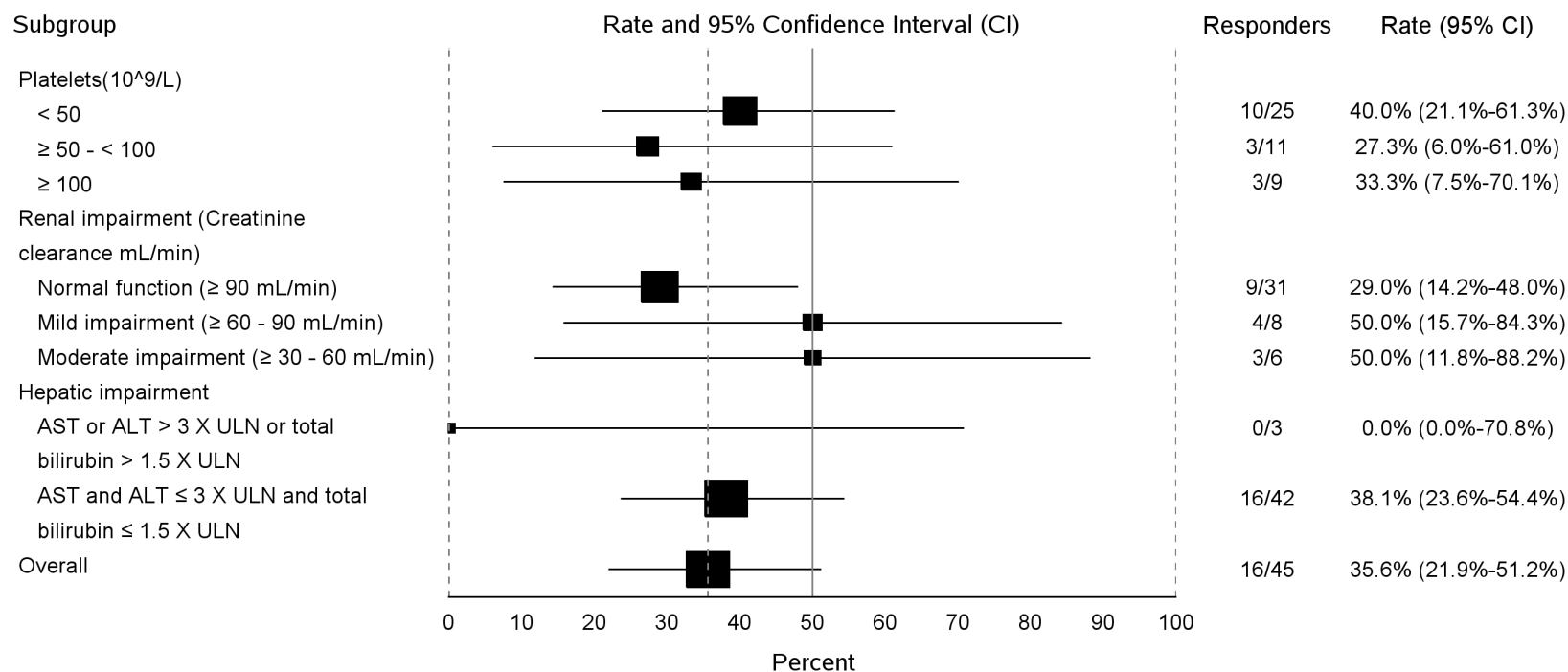
図 8 最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率のサブグループ解析のフォレストプロット (FAS) : 20120216 試験 (続き)



Box size indicates relative population weight.
a. The isoform is determined by MRD status at screening. P190 was encoded yes if $e1a2 > 10^{-4}$, P210 was encoded yes if either $b2a2$ or $b3a2 > 10^{-4}$.
Subjects with both P190 and P210 were counted in the P210 group.



図 8 最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率のサブグループ解析のフォレストプロット (FAS) : 20120216 試験 (続き)



Page 4 of 4

Box size indicates relative population weight.

a. The isoform is determined by MRD status at screening. P190 was encoded yes if e1a2 > 10⁻⁴, P210 was encoded yes if either b2a2 or b3a2 > 10⁻⁴.

Subjects with both P190 and P210 were counted in the P210 group.

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease; TKI = tyrosine kinase inhibitor; ULN = upper limit of normal

Source: Modified from Figure 14-4.5.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.6.2 MRD 奏効のサブグループ解析

FASにおける最初の2サイクル以内にCR/CRh*を達成した16例を対象としたMRD奏効のサブグループ解析のフォレストプロットをFigure 14-4.7.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4に示す。このうちBCR-ABL変異の有無が判明している被験者は13例で、BCR-ABL変異陽性の全被験者（6/6例 [100.0%]）、BCR-ABL変異陰性の7例中5例（71.4%）がMRD奏効を示した。MRD奏効を示した全例がMRD完全寛解であった（Figure 14-4.7.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。また、TKIによる前治療のデータを有する16例のうち、MRD奏効を示した被験者は、TKIによる前治療が1回であった全被験者（1/1例 [100.0%]）、2回であった7例中5例（71.4%）、3回以上であった全被験者（8/8例 [100.0%]）であった。MRD奏効を示した全例がMRD完全寛解であった（Figure 14-4.7.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

2.1.4.6.3 RFSのサブグループ解析

FASにおける最初の2サイクル以内にCR/CRh*を達成した16例のRFSの中央値をサブグループごとにTable 14-4.14.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4に示す。このうちBCR-ABL変異陽性6例のRFSの中央値はNE（95%CI：3.7～NE）であり、BCR-ABL変異陰性7例では5.5カ月（95%CI：3.6～6.8）であった。また、TKIによる前治療が1回であった1例のRFSの中央値は5.5カ月（95%CI：NE, NE）、2回であった7例ではNE（95%CI：3.8～NE）、3回以上であった8例では6.7カ月（95%CI：3.6～NE）であった。

2.1.4.6.4 TTHRのサブグループ解析

FASにおける最初の2サイクル以内にCR/CRh*を達成した16例のTTHRの中央値をサブグループごとにTable 14-4.15.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4に示す。BCR-ABL変異陽性6例のTTHRの中央値はNE（95%CI：3.7～NE）であり、BCR-ABL変異陰性7例では5.5カ月（95%CI：3.6～6.8）であった。また、TKIによる前治療が1回の1例ではTTHRの中央値は5.5カ月（95%CI：NE, NE）、2回の7例ではNE（95%CI：3.8～NE）、3回以上の8例では6.7カ月（95%CI：3.6～NE）であった。

2.1.4.6.5 OSのサブグループ解析

FASにおけるサブグループごとのOSの中央値を表45に示す。FASのうち37例でBCR-ABL変異の検査が行われ、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による前治療歴のある45例では、TKIによる前治療が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。

表 45 OS のサブグループ解析 (FAS) : 20120216 試験

Subgroup	Level of Subgroup	N	Events	Censored	Median time (months)	95%CI
Sex	Male	24	10 (41.7)	14 (58.3)	12.1	(5.7, NE)
	Female	21	12 (57.1)	9 (42.9)	6.2	(4.7, NE)
Age at baseline	≥ 18 - < 35 years	5	3 (60.0)	2 (40.0)	6.1	(1.6, NE)
	≥ 35 - < 55 years	17	8 (47.1)	9 (52.9)	12.1	(4.7, NE)
	≥ 55 - < 65 years	11	5 (45.5)	6 (54.5)	NE	(4.2, NE)
	≥ 65 years	12	6 (50.0)	6 (50.0)	6.5	(2.2, NE)
Region	US	11	7 (63.6)	4 (36.4)	3.4	(1.0, NE)
	Europe	34	15 (44.1)	19 (55.9)	12.1	(6.2, NE)
Number of previous TKI therapies	1	7	5 (71.4)	2 (28.6)	5.0	(0.8, NE)
	2	21	9 (42.9)	12 (57.1)	7.1	(5.7, NE)
	≥ 3	17	8 (47.1)	9 (52.9)	12.1	(4.2, NE)
Prior alloHSCT	Yes	20	12 (60.0)	8 (40.0)	6.4	(4.7, 12.1)
	No	25	10 (40.0)	15 (60.0)	NE	(5.0, NE)
Relapse without prior HSCT	Yes	20	7 (35.0)	13 (65.0)	NE	(5.0, NE)
	No	25	15 (60.0)	10 (40.0)	6.4	(5.1, 12.1)
Bcr-abl mutations	Yes	17	10 (58.8)	7 (41.2)	6.5	(4.2, NE)
	T315I mutation - Yes	10	4 (40.0)	6 (60.0)	NE	(4.2, NE)
	Other	7	6 (85.7)	1 (14.3)	5.6	(0.8, 12.1)
	No	20	7 (35.0)	13 (65.0)	NE	(4.7, NE)
Bcr-abl isoform (baseline lab) ^a	P190	26	12 (46.2)	14 (53.8)	12.1	(5.3, NE)
	P210	16	9 (56.3)	7 (43.8)	6.4	(2.9, NE)

Months = Days/30.5

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; MRD = minimal residual disease; NE = not estimable; OS = overall survival; TKI = tyrosine kinase inhibitor; US = United States

a: The isoform is determined by MRD status at baseline. P190 was encoded yes if e1a2 > 10⁻⁴, P210 was encoded yes if either b2a2 or b3a2 > 10⁻⁴. Subjects with both P190 and P210 were counted in the P210 group.

Source: Modified from Table 14-4.16.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

2.1.4.7 20120216 試験のまとめ

ブリナツモマブの目標用量である 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ は、Ph+R/R B-ALL 患者に対して単剤で効果を示す免疫療法であることが示された。

2015 年 5 月 20 日のデータカットオフ時点では、計 45 例が組み入れられた。このうち 2 例はブリナツモマブの投与を継続し、21 例は投与を中止し追跡調査が進行中で、22 例は死亡した。

最初の 2 サイクル以内に、主要評価項目の CR/CRh* を達成した被験者は 35.6% (16/45 例 [95%CI : 21.9%~51.2%]) であり、帰無仮説の 10% を有意に上回った。主要評価項目の結果は、重要な副次評価項目 (MRD 奏効、RFS、TTHR、OS 及びブリナツモマブによる寛解期間に同種 HSCT を受けた被験者の割合) の結果により裏付けられた。CR/CRh* を達成した 16 例のうち、CR 達成の 14 例中 12 例 (85.7%) 及び CRh* 達成の 2 例中 2 例 (100.0%) で、同時に MRD 完全寛解も示された。

現状では緩和療法のみが選択肢である同種 HSCT を含む標準治療後に再発した Ph+R/R B-ALL 患者にとって、ブリナツモマブは新たな治療選択肢になると考えられる。

2.2 小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

2.2.1 MT103-205 試験

2.2.1.1 被験者の内訳

本試験には 93 例 (第 I 相パート : 49 例 [用量 5、15、30 及び 15-30 並びに 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$]、第 II 相パート : 44 例 [推奨用量 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$]) が組み入れられ、すべての被験者にブリナツモマブが 1 回以上投与された (表 46)。

主要解析は、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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与された全被験者の FAS (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) を対象とした。全体で 70 例が 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートに組み入れられ、本剤の投与を受けた (表 46)。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の 3 例 (4.3%) は、5 サイクルの治療を完了した (表 47)。5 サイクルを完了していない主な理由 (10% 超) は、有効性の欠如 (32.9%)、治験責任医師の判断 (15.7%)、HSCT (11.4%) 及びその他 (15.7% : その他の理由の 1 例を除く全例が病勢進行又は血液学的再発) であった。

2015 年 1 月 12 日のカットオフ時点で、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の 70.0% は試験を終了し、30.0% は継続していた (表 48)。試験終了の理由で最も多いのは、死亡 (61.4%) であった。同カットオフ時点で 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の全被験者はコア試験を完了していたが、計画した 2 年間の追跡期間を完了した被験者はいなかった。

表 46 各解析集団の被験者数：MT103-205 試験

Analysis set	Enrolled subjects (Phase 1 and Phase 2 Combined) (N=93)					
	Treatment Cohort					Total
	5 µg/m ² /day n (%)	15 µg/m ² /day n (%)	30 µg/m ² /day n (%)	15-30 µg/m ² /day n (%)	5-15 µg/m ² /day n (%)	n (%)
Phase 1 (FAS)	5 (5.4)	7 (7.5)	5 (5.4)	6 (6.5)	26 (28.0)	49 (52.7)
Phase 2 (FAS)	-	-	-	-	44 (47.3)	44 (47.3)
Phase 2 (PPS)	-	-	-	-	41 (44.1)	41 (44.1)
5-15 µg/m ² /day (FAS)	-	-	-	-	70 (75.3)	70 (75.3)
5-15 µg/m ² /day (PPS)	-	-	-	-	65 (69.9)	65 (69.9)

Enrolled = treated

FAS = full analysis set: all subjects who received any infusion of blinatumomab

PPS = per protocol set: subjects from the FAS who did not have any major protocol deviation

Source: Table 14-01-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

表 47 コア試験終了時の解析対象集団ごとの被験者の内訳（5-15 µg/m²/day FAS 及び PPS）：
MT103-205 試験

	Treatment Cohort	
	5-15 µg/m ² /day FAS	5-15 µg/m ² /day PPS
	(N=70) n (%)	(N=65) n (%)
Status		
Core study ongoing	0	0
Completed core study (5 cycles)	3 (4.3)	3 (4.6)
Did not complete (5 cycles)	67 (95.7)	62 (95.4)
Reasons for not completing 5 cycles		
Lack of efficacy	23 (32.9)	21 (32.3)
Other	11 (15.7)	9 (13.8)
Physician decision	11 (15.7)	11 (16.9)
HSCT	8 (11.4)	8 (12.3)
Change to chemotherapy	5 (7.1)	4 (6.2)
Adverse event	4 (5.7)	4 (6.2)
Disease relapse	3 (4.3)	3 (4.6)
Death	1 (1.4)	1 (1.5)
Withdrawal by parent/guardian	1 (1.4)	1 (1.5)
Lost to follow-up	0	0
Protocol violation	0	0

FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; PPS = per protocol set

Source: Table 14-01-2-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

表 48 試験評価終了時の解析対象集団ごとの被験者の内訳（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 及び PPS）：
MT103-205 試験

	Treatment Cohort	
	5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS (N=70)	5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ PPS (N=65)
	n (%)	n (%)
Status		
Study ongoing	21 (30.0)	18 (27.7)
Ended study	49 (70.0)	47 (72.3)
Reasons for ending study		
Death	43 (61.4)	41 (63.1)
Withdrawal by subject	4 (5.7)	4 (6.2)
Lost to follow-up	1 (1.4)	1 (1.5)
Physician decision	1 (1.4)	1 (1.5)
Completed (end of follow up period)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)

FAS = full analysis set; PPS = per protocol set

Source: Table 14-01-3-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.2 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 I 相パート、第 II 相パート及び 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 及び PPS のベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性を表 49 に示す。全体としてベースライン時の人口統計学的及びその他の特性は、投与群間で同様であった。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 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。年齢の中央値は 8.0 歳（範囲：0～17）であった（Table 14-02-2-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。

ベースライン時に中央検査機関で測定された骨髄芽球率は 52/70 例（74.3%）で 50%以上であった（Table 14-02-3-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の半数以上の被験者は 2 回以上再発していた（52.9%：2 回再発 41.4%、3 回以上 11.4%）（表 49）。多くの被験者（71.4%）で再発からブリナツモマブ投与開始までの期間は 6 カ月未満であった（Table j-app-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。最後の再発からブリナツモマブ投与開始までの期間の中央値は 1.9 カ月（範囲：0.1～13.7）、原疾患の初回診断からブリナツモマブ投与開始までの期間の中央値は 29.6 カ月（範囲：3.6～164.1）であった（Table 14-02-2-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の半数以上の被験者に同種 HSCT 歴があった（57.1% [40/70 例]、表 49）。また、FAS の半数以上が難治性の被験者であった（55.7% [39/70 例]、表 49）。HSCT 歴のない 30 例のうち HSCT 歴のない難治性の被験者は 26/30 例（86.7%）で、内訳は 2 例が初回難治例、20 例が初回再発難治例、及び 4 例は再発 2 回以上の難治性被験者であった。HSCT 歴のある 40 例のうち 13 例は再発難治性であった（32.5%：初回再発難治例 5 例、再発 2 回以上の難治性 8 例）。

ベースライン時に細胞遺伝学的異常及び分子的異常に関する情報も収集した。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS では、8 例に t (4;11) / 混合系統白血病 (MLL) -AF4 転座、2 例は「その他」の MTT 転座、合計

10/70 例（14.3%）が MLL 転座を有しており（Table 14-02-002-004 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）、このうち 8 例は乳児であった（Listing 16-02-004-010-cytogen of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。

表 49 ベースライン時の被験者の特性（FAS 及び PPS）：MT103-205 試験

	Phase 1 FAS						Phase 2		5-15 µg/m ² /day Pooled	
	Treatment Cohort					Total	Treatment Cohort		Treatment Cohort	
	5	15	30	15-30	5-15		5-15	5-15	5-15	5-15
	µg/m ² /day (N=5) n (%)	µg/m ² /day (N=7) n (%)	µg/m ² /day (N=5) n (%)	µg/m ² /day (N=6) n (%)	µg/m ² /day (N=26) n (%)	(N=49) n (%)	µg/m ² /day FAS (N=44) n (%)	µg/m ² /day PPS (N=41) n (%)	µg/m ² /day FAS (N=70) n (%)	µg/m ² /day PPS (N=65) n (%)
Gender										
Male	2 (40.0)	3 (42.9)	3 (60.0)	5 (83.3)	15 (57.7)	28 (57.1)	32 (72.7)	29 (70.7)	47 (67.1)	42 (64.6)
Female	3 (60.0)	4 (57.1)	2 (40.0)	1 (16.7)	11 (42.3)	21 (42.9)	12 (27.3)	12 (29.3)	23 (32.9)	23 (35.4)
Geographic region										
Europe	5 (100.0)	7 (100.0)	2 (40.0)	3 (50.0)	17 (65.4)	34 (69.4)	31 (70.5)	28 (68.3)	48 (68.6)	43 (66.2)
US	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (50.0)	9 (34.6)	15 (30.6)	13 (29.5)	13 (31.7)	22 (31.4)	22 (33.8)
Race ^a										
Subjects with values	5 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	48 (100.0)	38 (100.0)	35 (100.0)	63 (100.0)	58 (100.0)
White	5 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	22 (88.0)	44 (91.7)	33 (86.8)	30 (85.7)	55 (87.3)	50 (86.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (8.3)	5 (13.2)	5 (14.3)	8 (12.7)	8 (13.8)
Age group [years] ^b										
< 2 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)	8 (16.3)	2 (4.5)	1 (2.4)	10 (14.3)	8 (12.3)
2 - 6 years	3 (60.0)	5 (71.4)	2 (40.0)	4 (66.7)	9 (34.6)	23 (46.9)	11 (25.0)	11 (26.8)	20 (28.6)	20 (30.8)
7 - 17 years	2 (40.0)	2 (28.6)	3 (60.0)	2 (33.3)	9 (34.6)	18 (36.7)	31 (70.5)	29 (70.7)	40 (57.1)	37 (56.9)
Age group [years] (cont'd) ^c										
Infants: 1 month up to 2 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)	8 (16.3)	2 (4.5)	1 (2.4)	10 (14.3)	8 (12.3)
Children: 2 years up to 12 years	4 (80.0)	6 (85.7)	4 (80.0)	5 (83.3)	16 (61.5)	35 (71.4)	24 (54.5)	24 (58.5)	40 (57.1)	39 (60.0)
Adolescents: 12 years up to 18 years	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (7.7)	6 (12.2)	18 (40.9)	16 (39.0)	20 (28.6)	18 (27.7)
B-cell precursor ALL ^d										
Yes	5 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	26 (100.0)	48 (98.0)	44 (100.0)	41 (100.0)	70 (100.0)	65 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 ^e (16.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B-prec. ALL Subtype ^d										
Subjects with values	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	26 (100.0)	48 (100.0)	43 (100.0)	40 (100.0)	69 (100.0)	64 (100.0)
C-ALL	5 (100.0)	4 (66.7)	2 (40.0)	2 (33.3)	10 (38.5)	23 (47.9)	27 (62.8)	25 (62.5)	37 (53.6)	34 (53.1)
Pre-B-ALL	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (50.0)	11 (42.3)	17 (35.4)	13 (30.2)	13 (32.5)	24 (34.8)	24 (37.5)
Pro-B-ALL	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (19.2)	8 (16.7)	3 (7.0)	2 (5.0)	8 (11.6)	6 (9.4)
Unknown/missing	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1

表 49 ベースライン時の被験者の特性 (FAS 及び PPS) : MT103-205 試験 (続き)

[illegible]

表 49 ベースライン時の被験者の特性（FAS 及び PPS）：MT103-205 試験（続き）

	Phase 1 FAS						Phase 2		5-15 µg/m ² /day Pooled	
	Treatment Cohort					Total	Treatment Cohort		Treatment Cohort	
	5	15	30	15-30	5-15		5-15	5-15	5-15	5-15
	µg/m ² /day (N=5) n (%)	µg/m ² /day (N=7) n (%)	µg/m ² /day (N=5) n (%)	µg/m ² /day (N=6) n (%)	µg/m ² /day (N=26) n (%)	(N=49) n (%)	µg/m ² /day FAS (N=44) n (%)	µg/m ² /day PPS (N=41) n (%)	µg/m ² /day FAS (N=70) n (%)	µg/m ² /day PPS (N=65) n (%)
Disease stage										
No prior alloHSCT refractory	2 (40.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	7 (26.9)	11 (22.4)	15 (34.1)	15 (36.6)	22 (31.4)	22 (33.8)
No prior alloHSCT ≥2nd relapse	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	1 (16.7)	4 (15.4)	8 (16.3)	4 (9.1)	3 (7.3)	8 (11.4)	7 (10.8)
Prior alloHSCT 1st relapse	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (20.0)	1 (16.7)	4 (15.4)	8 (16.3)	7 (15.9)	7 (17.1)	11 (15.7)	10 (15.4)
Prior alloHSCT ≥2nd relapse	3 (60.0)	4 (57.1)	1 (20.0)	3 (50.0)	11 (42.3)	22 (44.9)	18 (40.9)	16 (39.0)	29 (41.4)	26 (40.0)
Refractory										
Subjects with values	2 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	26 (100.0)	39 (100.0)	39 (100.0)
Primary refractory	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (5.1)
Refractory, 1st relapse, no alloHSCT	2 (100.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	5 (38.5)	9 (34.6)	15 (57.7)	15 (57.7)	20 (51.3)	20 (51.3)
Refractory, 1st relapse, with alloHSCT	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	5 (19.2)	5 (19.2)	5 (12.8)	5 (12.8)
Refractory, ≥ 2 relapses, no alloHSCT	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	1 (33.3)	3 (23.1)	7 (26.9)	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (10.3)	4 (10.3)
Refractory, ≥ 2 relapses, with alloHSCT	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (23.1)	6 (23.1)	5 (19.2)	5 (19.2)	8 (20.5)	8 (20.5)
Prior autologous HSCT										
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (1.4)	1 (1.5)
No	5 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	26 (100.0)	49 (100.0)	43 (97.7)	40 (97.6)	69 (98.6)	64 (98.5)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; C-ALL = common type ALL; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; PPS = per protocol set; Pre-B-ALL = immunophenotypic subtype of B-Precursor ALL; Pro-B-ALL = immunophenotypic subtype of B-early Precursor ALL; US = United States

a: Race was not recorded for any subject from France; in phase 2 and Overall populations, race was not recorded for any subject from France and for two further subjects.

b: The age group summary is based on site entry.

c: Lower limit of interval included.

d: According to bone marrow assessment of central lab at screening. If information is missing information of last relapse/ primary diagnosis is used.

e: This subject was originally diagnosed with pre-B lymphoblastic lymphoma at diagnosis (6%-7% blasts in bone marrow) but at relapse presented with pre-B ALL (90% blasts in bone marrow).

f: Relapse at start of study is included.

g: Lines of salvage therapies refers to number of different regimens.

Source: Modified from Table 14-02-1-1, Table 14-02-1-2, and Table 14-02-1-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3 有効性

有効性の解析は FAS で実施し、感度分析は PPS で実施した。さらに併合解析では、第 I 相又は第 II 相パートで 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与されたすべての被験者（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）を対象とした。

2.2.1.3.1 主要評価項目

2.2.1.3.1.1 最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR 率）

第 I 相パートでは計 49 例を FAS に含め、最初の 2 サイクル以内の CR 率を副次評価項目として評価した（表 50）。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートは、50.0%（13/26 例）と最も高い CR 率を示した。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートの 3.8%（1/26 例）は部分寛解を達成した。

第 II 相パートでは計 44 例を FAS に含め、最初の 2 サイクル以内の CR 率を有効性の主要評価項目として評価した（表 51）。第 II 相パート（FAS 及び PPS）の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 51 に示す。第 II 相パート（FAS）における最初の 2 サイクル以内の CR 率は 31.8%

（14/44 例）であった。また、被験者の 6.8%（3/44 例）に部分寛解が認められた。CR 率の 95%CI の下限は 10%を上回り、帰無仮説である単剤での CR 率 10%以下は棄却され、ブリナツモマブの有効性が示された。

第 I 相又は第 II 相パートで 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与された被験者（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 及び PPS）の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を表 52 に示す。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の最初の 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。また、末梢血球数の完全な回復又は不十分な回復のいずれも伴わない骨髄 M1 は 5.7%（4/70 例）でみられた。さらに、被験者の 5.7%（4/70 例）に部分寛解が認められた。これらを CR に加えると、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS における最初の 2 サイクル以内の奏効率は 44.3%（31/70 例）であった。

表 50 第Ⅰ相の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果 (FAS) : MT103-205 試験

	Treatment Cohort														
	5 µg/m ² /day (N=5)			15 µg/m ² /day (N=7)			30 µg/m ² /day (N=5)			15-30 µg/m ² /day (N=6)			5-15 µg/m ² /day (N=26)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Best response during the first 2 cycles															
CR	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	3	(42.9)	(9.9, 81.6)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	2	(33.3)	(4.3, 77.7)	13	(50.0)	(29.9, 70.1)
M1 with full recovery of peripheral blood counts	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	3	(42.9)	(9.9, 81.6)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	1	(16.7)	(0.4, 64.1)	6	(23.1)	(9.0, 43.6)
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 41.0)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	1	(16.7)	(0.4, 64.1)	6	(23.1)	(9.0, 43.6)
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 41.0)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 45.9)	1	(3.8)	(0.1, 19.6)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 41.0)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	1	(16.7)	(0.4, 64.1)	2	(7.7)	(0.9, 25.1)
Partial remission	3	(60.0)	(14.7, 94.7)	1	(14.3)	(0.4, 57.9)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	0	(0.0)	(0.0, 45.9)	1	(3.8)	(0.1, 19.6)
Non-responder during the first 2 cycles															
Progressive disease	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 41.0)	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 45.9)	2	(7.7)	(0.9, 25.1)
Non-response	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	3	(42.9)	(9.9, 81.6)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	1	(16.7)	(0.4, 64.1)	7	(26.9)	(11.6, 47.8)
No response data	0	(0.0)	(0.0, 52.2)	0	(0.0)	(0.0, 41.0)	2	(40.0)	(5.3, 85.3)	2	(33.3)	(4.3, 77.7)	1	(3.8)	(0.1, 19.6)

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 14-04-1-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

表 51 第 II 相の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果（FAS 及び PPS）：MT103-205 試験

	Treatment Cohort (5-15µg/m ² /day)					
	Phase 2 FAS (N=44)			Phase 2 PPS (N=41)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Best response during the first 2 cycles						
CR	14	(31.8)	(18.6, 47.6)	12	(29.3)	(16.1, 45.5)
M1 with full recovery of peripheral blood counts	6	(13.6)	(5.2, 27.4)	5	(12.2)	(4.1, 26.2)
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts	5	(11.4)	(3.8, 24.6)	4	(9.8)	(2.7, 23.1)
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts	3	(6.8)	(1.4, 18.7)	3	(7.3)	(1.5, 19.9)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	0	(0.0)		0	(0.0)	
Partial remission	3	(6.8)	(1.4, 18.7)	3	(7.3)	(1.5, 19.9)
Non-responder during the first 2 cycles						
Progressive disease	8	(18.2)	(8.2, 32.7)	7	(17.1)	(7.2, 32.1)
Non-response	14	(31.8)	(18.6, 47.6)	14	(34.1)	(20.1, 50.6)
No response data	5	(11.4)	(3.8, 24.6)	5	(12.2)	(4.1, 26.2)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; PPS = per protocol 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 14-04-1-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

表 52 最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 及び PPS) : MT103-205 試験

	Treatment Cohort					
	5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS (N=70)			5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ PPS (N=65)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Best response during the first 2 cycles						
CR	27	(38.6)	(27.2, 51.0)	23	(35.4)	(23.9, 48.2)
M1 with full recovery of peripheral blood counts	12	(17.1)	(9.2, 28.0)	10	(15.4)	(7.6, 26.5)
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts	11	(15.7)	(8.1, 26.4)	9	(13.8)	(6.5, 24.7)
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts	4	(5.7)	(1.6, 14.0)	4	(6.2)	(1.7, 15.0)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	2	(2.9)	(0.3, 9.9)	2	(3.1)	(0.4, 10.7)
Partial remission	4	(5.7)	(1.6, 14.0)	4	(6.2)	(1.7, 15.0)
Non-responder during the first 2 cycles						
Progressive disease	10	(14.3)	(7.1, 24.7)	9	(13.8)	(6.5, 24.7)
Non-response	21	(30.0)	(19.6, 42.1)	21	(32.3)	(21.2, 45.1)
No response data	6	(8.6)	(3.2, 17.7)	6	(9.2)	(3.5, 19.0)

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

2.2.1.3.1.2 コア試験中の血液学的寛解 (CR 率)

第 I 相パート (FAS) では、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートのコア試験中の CR 率は、50% (13/26 例) であり、最初の 2 サイクル以内の CR 率と同じであった。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートの 3.8% (1/26 例) は部分寛解を達成した (Table 14-04-2-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。第 I 相パート (FAS) で最初の 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 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートの 1 例は、コア試験中の 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 (Listing 16-02-006-01 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

第 II 相パート (FAS) におけるコア試験中の CR 率は 31.8% (14/44 例) であり、最初の 2 サイクル以内の CR 率と同じであった。また、被験者の 6.8% (3/44 例) は部分寛解を達成した (Table 14-04-2-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。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 2 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 (Listing 16-02-006-01 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS では、コア試験中の CR 率は 38.6% (27/70 例) であり、最初の 2 サイクル以内の CR 率と同じであった。さらに、被験者の 5.7% (4/70 例) に部分寛解が認められた。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 3 例は、コア試験中の 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。コア試験中の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 (Table 14-04-2-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

2.2.1.3.2 副次評価項目

2.2.1.3.2.1 無再発生存期間 (RFS)

コア試験中に CR を達成した被験者の RFS を評価し、最初の CR 達成日から最初の再発又はあらゆる原因による死亡までの期間を測定した。再発 (血液学的又は髄外) 又は死亡が認められなかった場合、最終の骨髄評価日又は CR を確認した最終の生存追跡調査来院日で打ち切りとした。5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の RFS も評価した。

第 I 相パートの FAS では、コア試験中の RFS の中央値は 7.9 カ月 (95%CI : 3.0~12.4) であった。観察期間の中央値は 23.5 カ月であった (Table 14-04-3-1-1 and Figure 14-04-3-1-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。19.0% (4/21 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。

第 II 相パートの FAS では、コア試験中の RFS の中央値は 3.4 カ月 (95%CI : 1.7~13.9) であった。観察期間の中央値は 11.5 カ月であった (Table 14-04-3-2-1 and Figure 14-04-3-2-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。28.6% (4/14 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。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS では、コア試験中の RFS の中央値は 4.4 カ月 (95%CI : 2.3~12.1) であった。追跡期間の中央値は 11.5 カ月であった (Table 14-04-3-4-1 and Figure 14-04-3-4-2 of Study

MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。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。RFS の中央値は、HSCT 実施時点で打ち切りとした解析では 3.5 カ月 (95%CI : 1.9~NE) であった (Table 14-04-4-1-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。特記すべき点として、本試験では RFS の中央値に 4.4 カ月で到達したが、この中央値より前の唯一の打ち切り日は、試験の同意撤回をした被験者の 16 日であった。したがって観察期間を延長しても中央値が変化することはない。

最初の 2 サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 又は不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の RFS の KM 推定値を表 53 に、KM 曲線を図 9 に示す。最初の 2 サイクルに骨髄 M1 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 12 例で 8.1 カ月 (95%CI : 1.9~13.9)、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 11 例で 3.5 カ月 (95%CI : 0.6~16.4) であった。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べ、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の RFS は短かったが、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 3 例は、ブリナツモマブの追加投与により最終的に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した (第 2.2.1.3.1.2 項)。

末梢血球数の完全な回復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 4 例の RFS は、症例数が少ないために解析できなかった (表 52)。1 例は 252 日時点で無再発を継続、1 例は 64 日後に死亡、また 2 例は 27 日目及び 103 日目に再発した (Listing 16-02-006-04 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

表 53 最初の 2 サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 又は不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の RFS の KM 推定値 (5-15 µg/m²/day FAS) : MT103-205 試験

Kaplan-Meier estimates				
	Statistic	Estimate [Months]	95%CI [Months]	
M1 with full recovery of peripheral blood counts (N=12)	Min	1.7		
	1st Quartile	2.5	[1.7, 6.0]	
	Median	8.1	[1.9, 13.9]	
	3rd Quartile	12.1	[6.0, 13.9]	
	Max	13.9		
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts (N=11)	Min	0.5		
	1st Quartile	1.4	[0.6, 3.5]	
	Median	3.5	[0.6, 16.4]	
	3rd Quartile	16.4	[3.5, 16.4]	
	Max	16.4		
		M1 with full recovery of peripheral blood counts (N=12)	M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts (N=11)	
Type of event	n	(%)	n	(%)
Completed study in remission (censored)	3	(25.0)	3	(27.3)
Death (event)	4	(33.3)	2	(18.2)
Relapse (event)	5	(41.7)	6	(54.5)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; Max = maximum; Min = minimum; RFS = relapse-free survival

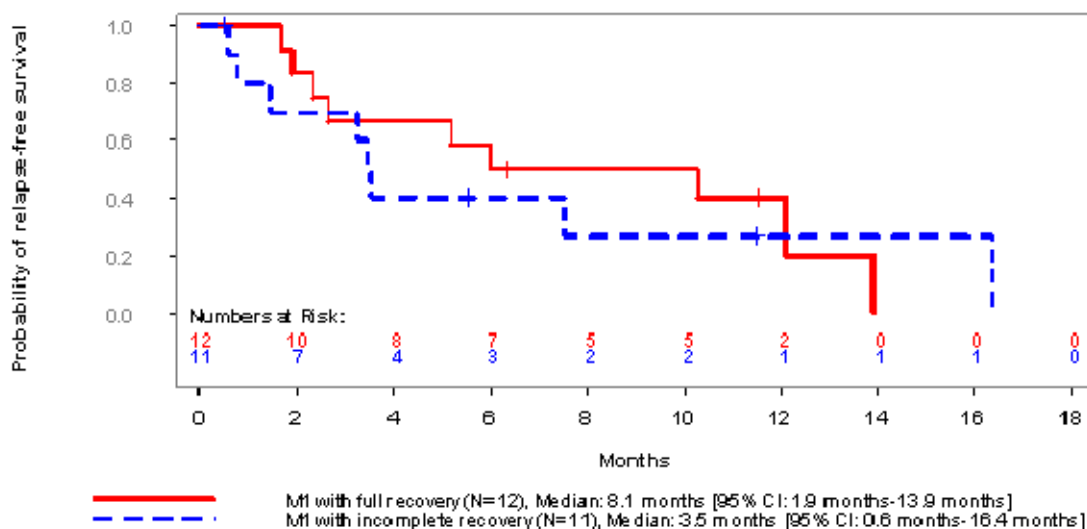
Median observation time = 11.5 months

Relapse-free survival only includes subjects who reached CR during the core study.

There were only four subjects with M1 without full or incomplete recovery as best response during the first 2 cycles. Therefore the estimations were not provided.

Source: Modified from Table 14-04-61-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

図 9 最初の 2 サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 又は不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の RFS の KM 曲線 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験



CI = confidence interval; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; RFS = relapse-free survival

Relapse-free survival includes subjects with M1 bone marrow (< 5% blasts) with full or incomplete hematologic recovery during the first 2 cycles only.

Note: Survival curve falls down to zero as the subject with the longest observation period for this endpoint had an event. After this time point, no further data were available.

Source: Figure 14-04-61-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

CR を達成し、かつ MRD 評価を実施した 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の被験者に対して追加解析を実施した。最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の MRD 奏効／非奏効別の RFS の KM 曲線を図 10 に示す。CR を達成した被験者の RFS の中央値は、MRD 奏効例 (MRD 陰性 : 14 例、12.1 カ月 [95%CI : 2.7~16.4]) で MRD 非奏効例 (MRD+ : 12 例、1.9 カ月 [95%CI : 0.8~6.0]) より 10 カ月長かった。

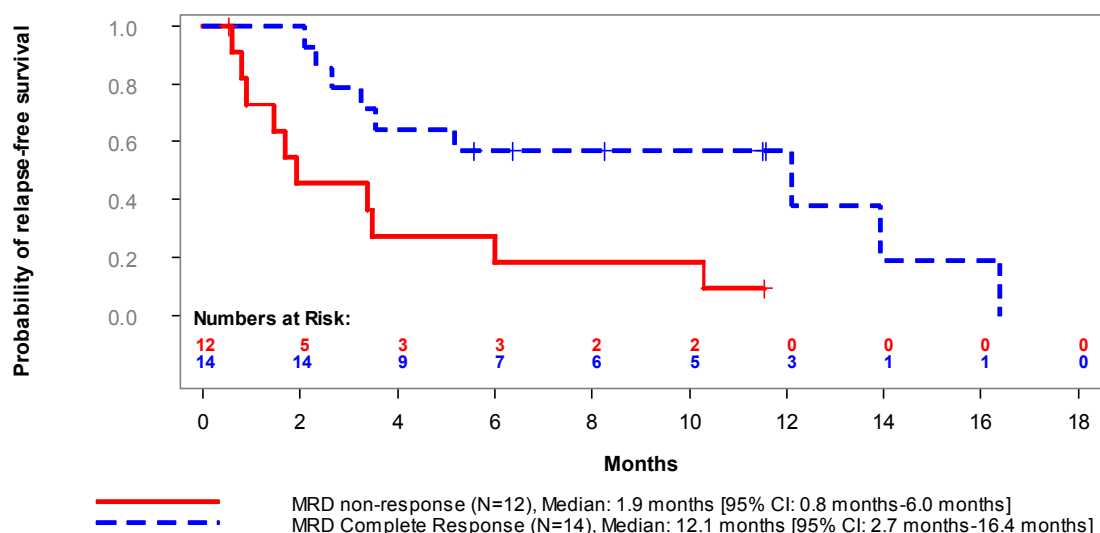
最初の 2 サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 が認められた被験者の RFS の中央値は、MRD 奏効例 (7 例、12.1 カ月 [95%CI : 2.3~13.9]) で MRD 非奏効例 (5 例、6.0 カ月 [95%CI : 1.7~NE]) より 6 カ月長かった (Table 14-04-45-1 and Figure 14-04-45-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

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 が認められた被験者の RFS の中央値は、MRD 奏効例 (5 例、16.4 カ月 [95%CI : 3.2~16.4]) で MRD 非奏効例 (5 例、1.1 カ月 [95%CI : 0.6~3.5]) より 15 カ月長かった (Table 14-04-45-3 and Figure 14-04-45-4 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

末梢血球数の完全な回復又は不十分な回復のいずれも伴わない骨髄 M1 を示し、かつ MRD 評価を実施した被験者は 4 例のみであった (MRD 奏効 2 例、MRD 非奏効 2 例)。例数が少ないことから、これらの被験者を対象とした RFS 解析は実施しなかった。MRD 奏効の 2 例のうち 1 例は 252 日目で RFS を持続しており、1 例は 64 日後に死亡した。MRD 非奏効の 2 例はいずれも 27 日目及び 103 日目にそれぞれ再発した (Listing 16-02-006-04 and Listing 16-02-006-29 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

これら層別した被験者数は比較的少ないが、末梢血球数の完全な回復を伴わない骨髄 M1 の達成に関するベネフィットが認められたことから、ブリナツモマブは分子学的寛解を誘導し、その結果 CR を達成した被験者の RFS を持続させることが示された。

図 10 最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の MRD 奏効又は非奏効別の RFS の KM 曲線 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験



Months = days/30.5

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; MRD = minimal residual disease; RFS = relapse-free survival

Relapse free survival includes subjects with M1 bone marrow (< 5% blasts) with full or incomplete hematologic recovery and who had MRD assessments.

Note: Survival curve falls down to zero as the subject with the longest observation period for this endpoint had an event. After this time point, no further data was available.

Source: Figure 14-04-44-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.2.2 血液学的再発までの期間 (TTHR)

TTHR をコア試験中及び最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者を対象に評価した。TTHR は、最初の CR 達成日から最初の再発又は病勢進行による死亡までの期間とした。再発（血液学的再発又は髄外再発）及び死亡が認められなかった場合、最終の骨髄評価日又は CR を確認した最終の生存追跡調査来院日で打ち切りとした。血液学的再発の報告なく又は病勢進行の臨床的徴候が認められることなく死亡した場合は死亡日で打ち切りとした（死亡のうち病勢進行によるものを確定する目的で medical review を行った）。

第 I 相パートの FAS で、コア試験中に CR を達成した被験者（21 例）の TTHR の中央値は 10.3 カ月（95%CI : 3.9~16.4）、観察期間の中央値は 23.5 カ月であった（Table 14-04-9-1-1 and Figure 14-04-9-1-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。19.0%（4/21 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。

第 II 相パートの FAS で、コア試験中に CR を達成した被験者（14 例）の TTHR の中央値は 3.4 カ月（95%CI : 1.7~NE）、観察期間の中央値は 11.5 カ月であった（Table 14-04-9-2-1 and

Figure 14-04-9-2-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。28.6% (4/14 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。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS では、コア試験中に CR を達成した被験者 (27 例) の TTHR の中央値は 5.2 カ月 (95%CI : 2.3~16.4、表 54 及び図 11)、観察期間の中央値は 11.5 カ月であった (Table 14-04-9-4-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。25.9% (7/27 例) は CR のまま試験を終了した (打ち切り)。なお、コア試験中に CR を達成した 27 例全例が最初の 2 サイクル以内に CR を達成していた。同種 HSCT を受けた被験者を同種 HSCT 施行時点で打ち切りとした場合、TTHR の中央値は 3.5 カ月 (95%CI : 1.9~NE) であった (図 11)。観察期間の中央値は 4.4 カ月であった (Table 14-04-10-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

TTHR を最初の 2 サイクル以内に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、及び末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者についてそれぞれ解析した。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 12 例の TTHR の中央値は 10.3 カ月 (95%CI : 1.2~NE) であり、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 11 例では 3.5 カ月 (95%CI : 0.6~16.4) であった (Table 14-04-11-1 and Figure 14-04-11-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。それぞれについて、HSCT を受けた被験者を同種 HSCT 実施時点で打ち切りとした解析では、TTHR がより短くなった。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 12 例の TTHR の中央値は 6.0 カ月 (95%CI : 1.2~NE) であり、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 11 例では 1.4 カ月 (95%CI : 0.6~NE) であった (Table 14-04-12-1 and Figure 14-04-12-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

コア試験中に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 15 例での TTHR の中央値は 10.3 カ月 (95%CI : 1.2 カ月~NE) であり、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 8 例では 1.4 カ月 (95%CI : 0.6~7.6) であった (Table 14-04-13-1 and Figure 14-04-13-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。HSCT を受けた被験者を HSCT 実施時点で打ち切りとした解析では、末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 15 例での TTHR の中央値は 6.0 カ月 (95%CI : 1.2~NE) であり、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した 8 例では 1.4 カ月 (95%CI : 0.6~1.4) であった (Table 14-04-14-1 and Figure 14-04-14-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

表 54 TTHR の KM 推定値 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験

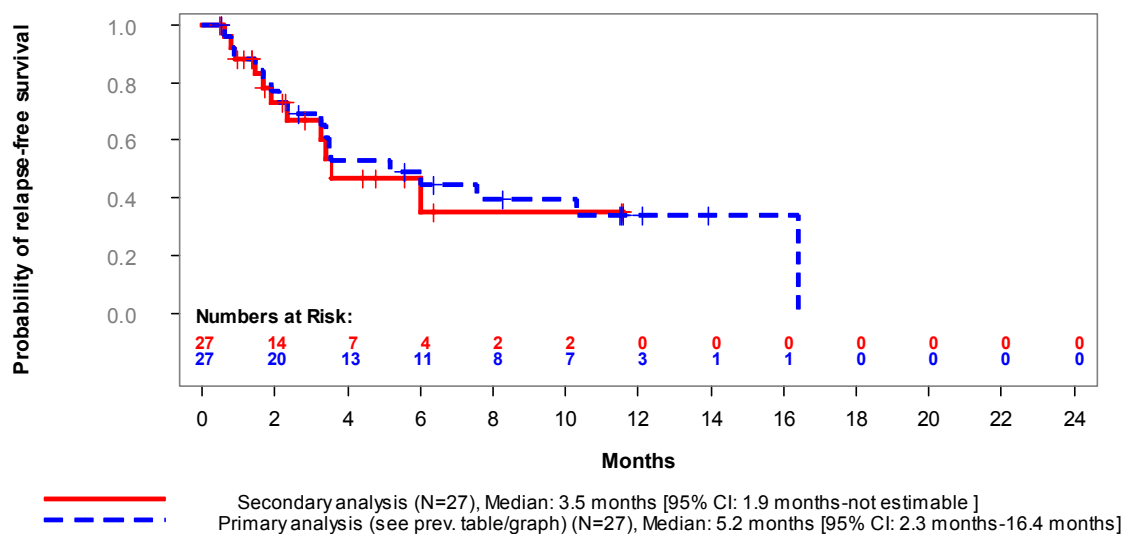
	Kaplan-Meier estimates		
	Statistic	Estimate [Months]	95%CI [Months]
Overall (N=27)	Min	0.5	
	1st Quartile	2.1	[0.8, 3.5]
	Median	5.2	[2.3, 16.4]
	3rd Quartile	16.4	[6.0, 16.4]
	Max	16.4	
Overall (N=27)			
Type of event	n	(%)	
Completed study in remission (censored)	7	(25.9)	
Death due to disease progression (event)	4	(14.8)	
Death due to other cause (censored)	3	(11.1)	
Relapse (event)	13	(48.1)	

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; Max = maximum; Min = minimum; TTHR = time to hematological relapse

Median observation time = 11.5 months (95%CI: 6.4, 13.9 months)

Time to hematological relapse (duration of response) is defined for subjects who reached CR during the core study.

Source: Modified from Table 14-04-9-4-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

図 11 コア試験中の HSCT 実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合の TTHR の KM 曲線 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験

Months = days/30.5

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; TTHR = time to hematological relapse

Duration of remission is defined for subjects who reached CR during the core study.

Primary analysis: no censoring. Secondary analysis: censoring for HSCT.

Note: Survival curve falls down to zero as the subject with the longest observation period for this endpoint had an event. After this time point, no further data was available.

Source: Figure 14-04-10-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.2.3 全生存期間 (OS)

OS は FAS を対象に、ブリナツモマブ投与開始から理由を問わない死亡までの期間を評価した。生存が確認された被験者は、最終追跡調査日に打ち切りとした。

第I相パートのFAS（49例）では、OSの中央値は6.5カ月（95%CI：3.6～10.6）、観察期間の中央値は23.5カ月であった（Table 14-04-21-1-1 and Figure 14-04-21-1-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。30.6%（15/49例）は最終の追跡調査日時点で生存が確認された（打ち切り）。

第II相パートのFAS（44例）では、OSの中央値は8.2カ月（95%CI：4.0～14.6）、観察期間の中央値は11.6カ月であった（Table 14-04-21-2-1 and Figure 14-04-21-2-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。43.2%（19/44例）は、最終の追跡調査日時点で生存が確認された（打ち切り）。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS（70例）では、OSの中央値は7.5カ月（95%CI：4.0～11.8、表 55）、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%（95%CI：41.4～65.3）及び12カ月生存率は34.2%（95%CI：21.4～47.3）であった（Table 14-04-102-001 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。最終追跡調査日の時点で生存が確認された38.6%（27/70例）は打ち切りとし、死亡は61.4%（43/70例）であった（Table 14-04-21-4-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。ブリナツモマブによる寛解後にHSCTを受けた被験者を打ち切りとした解析では、OSの中央値は6.5カ月（95%CI：4.0～10.6、表 55）、観察期間の中央値は5.6カ月であった。しかしKM曲線は、中央値の推定に1カ月の差があったものの、ほぼ重なっていた（図 12）。

CR達成の臨床的なベネフィットを、CRの初回達成時点でOSを打ち切り、その結果をOSの主要解析と比較することで評価した。CRの初回達成時で打ち切りとしたとき、OSの中央値は4.2カ月（95%CI：2.9～10.6）であり、主要解析のOSの中央値7.5カ月（95%CI：4.0～11.8）よりも短くなったことから、CR達成に伴う長期の生存、すなわち臨床的なベネフィットが示唆された（表 55 及び図 13）。しかし、CR達成と長期の生存にみられる相関性は、いずれの結果にも影響を及ぼすベースライン因子に起因する可能性があることに留意すべきである。

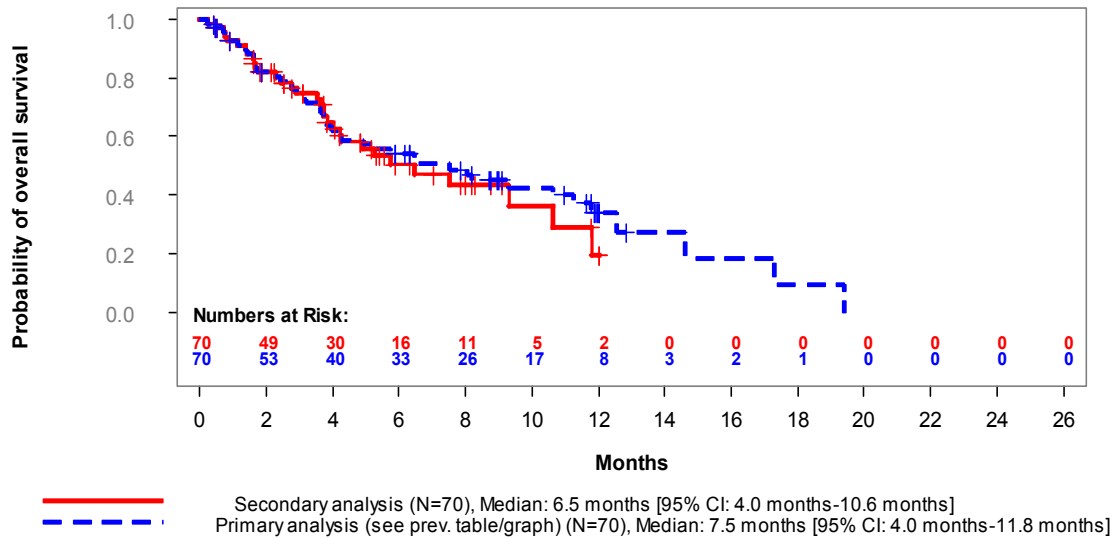
表 55 OSの概要（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）：MT103-205 試験

	n	Months	
		Median	95%CI
Overall Survival	70	7.5	4.0, 11.8
Censored for HSCT	70	6.5	4.0, 10.6
Censoring at the time of first CR	70	4.2	2.9, 10.6

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; OS = overall survival

Source: Table 14-04-21-4-1, Table 14-04-22-1-1, and Table 14-04-23-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

図 12 HSCT 実施時点で打ち切りとした場合又はしない場合の OS の KM 曲線
(5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験



Months = days/30.5

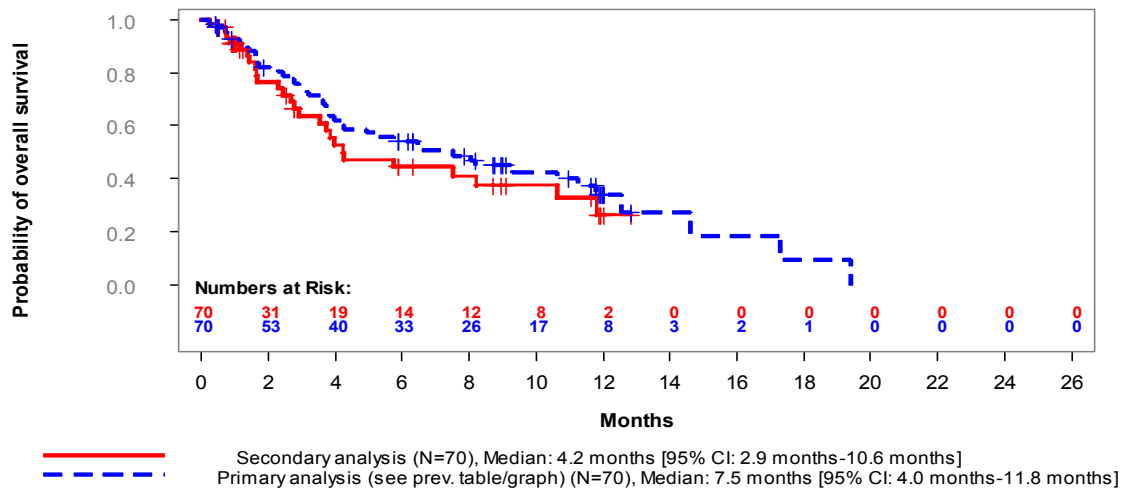
CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

Primary analysis: no censoring. Secondary analysis: censoring for HSCT.

Note: Survival curve falls down to zero as the subject with the longest observation period for this endpoint had an event. After this time point, no further data was available.

Source: Figure 14-04-22-1-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5.

図 13 CR 初回達成時点で打ち切りとした場合又はしない場合の OS の KM 曲線
(5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験



Months = days/30.5

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

Primary analysis: no censoring. Secondary analysis: censoring at first achievement of CR

Note: Survival curve falls down to zero as the subject with the longest observation period for this endpoint had an event. After this time point, no further data was available.

Source: Figure 14-04-23-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5.

2.2.1.3.2.4 ベースライン後の同種 HSCT 実施率

CR を達成した被験者は、解析を行う上で同種 HSCT に「適格」としてとした。

第 I 相パートの FAS の 49 例中 22 例（5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホート：5 例、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホート：3 例、30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホート：2 例、15-30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホート：1 例、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホート：11 例）が、本試験中に同種 HSCT を受けた（表 56）。投与群コホート全体で、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、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ コホートで最も高かった（30.8% [8/26 例]）。

表 56 第Ⅰ相パートのベースライン後の同種 HSCT 実施率 (FAS) : MT103-205 試験

	Treatment Cohort														
	5 µg/m ² /day (N=5)			15 µg/m ² /day (N=7)			30 µg/m ² /day (N=5)			15-30 µg/m ² /day (N=6)			5-15 µg/m ² /day (N=26)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Subjects with HSCT during the study	5	(100.0)	(47.8, 100.0)	3	(42.9)	(9.9, 81.6)	2	(40.0)	(5.3, 85.3)	1	(16.7)	(0.4, 64.1)	11	(42.3)	(23.4, 63.1)
Subjects with HSCT after CR within the first 2 cycles	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	2	(28.6)	(3.7, 71.0)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	1	(16.7)	(0.4, 64.1)	8	(30.8)	(14.3, 51.8)
Subjects with HSCT not having reached CR within the first 2 cycles	4	(80.0)	(28.4, 99.5)	1	(14.3)	(0.4, 57.9)	1	(20.0)	(0.5, 71.6)	0	(0.0)	(0.0, 45.9)	3	(11.5)	(2.4, 30.2)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation

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

Allogeneic HSCTs after treatment (in remission): subjects received an allogeneic HSCT after having reached CR during first 2 cycles

Source: Table 14-04-15-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

第Ⅱ相パートのFASの44例中13例(29.5%)が、本試験中に同種HSCTを受けた(表57)。
最初の2サイクル以内にCRを達成した14例(表51)のうち5例(35.7%)が同種HSCTを受け、最初の2サイクル以内にCRを達成しなかった30例(表51)のうち8例(26.7%)が同種HSCTを受けた。

表 57 第Ⅱ相パートのベースライン後の同種HSCT実施率(FAS及びPPS) : MT103-205試験

	Treatment Cohort					
	5-15 µg/m ² /day FAS (N=44)			5-15 µg/m ² /day PPS (N=41)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Subjects with HSCT during the study	13	(29.5)	(16.8, 45.2)	11	(26.8)	(14.2, 42.9)
Subjects with HSCT after CR within the first 2 cycles	5	(11.4)	(3.8, 24.6)	4	(9.8)	(2.7, 23.1)
Subjects with HSCT not having reached CR within the first 2 cycles	8	(18.2)	(8.2, 32.7)	7	(17.1)	(7.2, 32.1)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; PPS = per protocol set

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

Allogeneic HSCTs after treatment (in remission): subjects received an allogeneic HSCT after having reached CR during first 2 cycles

Source: Table 14-04-15-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

5-15 µg/m²/day FASの70例中24例(34.3%)が、本試験中に同種HSCTを受けた(表58)。
最初の2サイクル以内にCRを達成した27例(表52)のうち13例(48.1%)が同種HSCTを受けた(表58)。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(Table 14-04-18 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。また、最初の2サイクル以内に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た被験者は3/27例(11.1%)、最初の2サイクル以内にCRを達成した後、寛解期ではない期間にHSCTを受けた被験者は2/27例(7.4%)であった。

最初の2サイクル以内にCRを達成しなかった43例(表52)のうち11例(25.6%)がブリナツモマブの投与中止後に同種HSCTを受けた(表58)。

最初の2サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄M1を達成した12例のうち6例(50.0%)が同種HSCTを受けた(Table 14-04-19 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。このうち5/12例(41.7%)は、最初の2サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄M1を達成した後、抗白血病薬の投与を受けることなく寛解期に同種HSCTを受けた。また、1/12例(8.3%)は、最初の2サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄M1を達成した後、寛解期ではない期間にHSCTを受けた。

また、同種HSCTを受けた時点をCR達成1~3カ月後、4~6か月後、7~9か月後、10カ月以上に分けて確認したところ、同種HSCTを実際に受けた被験者の割合はCR達成1~3カ月後が多かった(Table 14-04-16 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。当該期間に同

種 HSCT を受ける可能性のあった被験者は 34.2%であった。また、CR 達成 4～6 カ月後に同種 HSCT を受ける可能性のあった被験者は 18.2%であった。

表 58 ベースライン後の同種 HSCT 実施率 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 及び PPS) : MT103-205 試験

	Treatment Cohort					
	5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS (N=70)			5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ PPS (N=65)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Subjects with HSCT during the study	24	(34.3)	(23.3, 46.6)	21	(32.3)	(21.2, 45.1)
Subjects with HSCT after CR within the first 2 cycles	13	(18.6)	(10.3, 29.7)	11	(16.9)	(8.8, 28.3)
Subjects with HSCT not having reached CR within the first 2 cycles	11	(15.7)	(8.1, 26.4)	10	(15.4)	(7.6, 26.5)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; PPS = per protocol set

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

Allogeneic HSCTs after treatment (in remission): subjects received an allogeneic HSCT after having reached CR during first 2 cycles

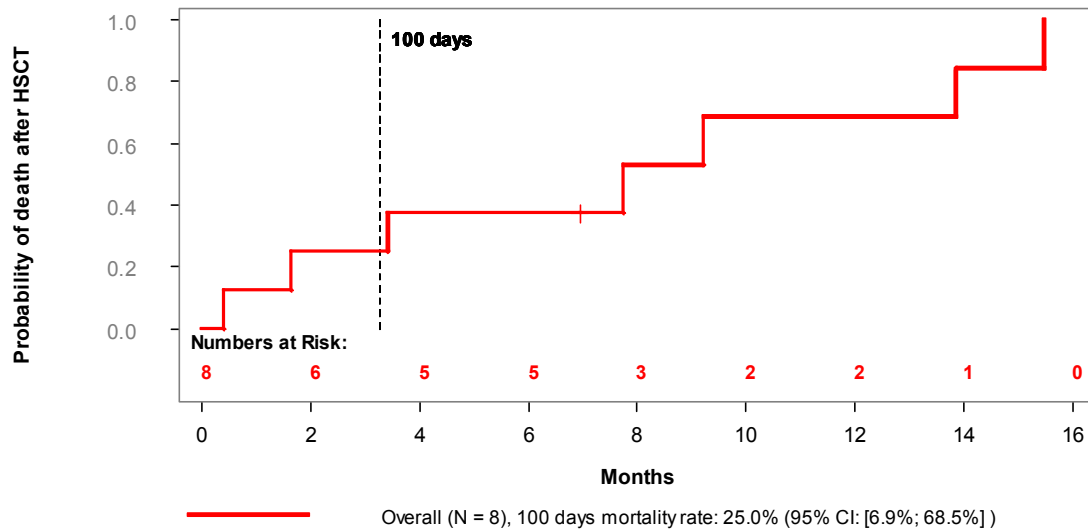
Source: Table 14-04-15-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.2.5 同種 HSCT 実施後 100 日目の死亡率

同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、ブリナツモマブ投与後、抗白血病薬（前処置レジメンを除く）の投与を受けずに寛解期に同種 HSCT を受けた 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS を対象に解析した。同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は同種 HSCT 日を起点として算出した。

全体で 8 例がブリナツモマブ投与後に抗白血病薬の投与を受けることなく、ブリナツモマブによる寛解期に同種 HSCT を受けた。これら被験者の 100 日目の死亡率は 25.0% (95%CI : 6.9%～68.5%) であった (図 14、Table 14-04-26-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

図 14 同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験



Months = days/30.5

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation;

Note: only subjects with HSCT in remission (no anti-leukemia agents used prior to HSCT) are included.

Source: Figure 14-04-26-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.3 探索的評価項目

2.2.1.3.3.1 最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率

MRD 奏効は、PCR (欧州 [EU] のみ) 又はフローサイトメトリー (EU 及び米国) のいずれかの測定による MRD 量が 10^{-4} 未満と定義した。また MRD 完全寛解 (MRD 奏効のサブセット) は、PCR 又はフローサイトメトリーで免疫グロブリン又は TCR 遺伝子の個々の転座が検出されない場合と定義した。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS の 70 例のうち、最初の 2 サイクル以内に MRD 奏効及び MRD 完全寛解を達成したのはいずれも 21.4% (15/70 例) であった (表 59)。このうち、1 例は無芽球性の低形成 (M0) 又は無形成骨髄で CR には至っていないものの、骨髄では芽球が検出されなかった。

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 例を対象に、MRD 奏効及び MRD 完全寛解を評価したところ、いずれも 53.8% (14/26 例、95%CI : 33.4%~73.4%) であった (表 59)。すなわち、MRD 奏効を達成した被験者は、すべて MRD 完全寛解を達成した (残存病変検出できず)。

MRD 奏効率は、末梢血球数の回復に関係なく同様であった (表 59)。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者では、最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率は 58.3% (7/12 例) であった。末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の MRD 奏効率は 45.5%

(5/11 例)、末梢血球数の完全な回復又は不十分な回復のいずれも伴わない骨髄 M1 を達成した被験者では 50.0% (2/4 例) であった。これらは末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の MRD 奏効率と同程度であり、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。

表 59 最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験

Characteristic Category	MRD Response		
	N	%	(95%CI) ^a
Overall within first 2 cycles (N=70)			
MRD response	15	21.4%	(12.5%, 32.9%)
Complete MRD response ^b	15	21.4%	(12.5%, 32.9%)
Subjects with CR during the first 2 cycles (N=27)			
MRD response	14	51.9%	(31.9%, 71.3%)
Complete MRD response ^b	14	51.9%	(31.9%, 71.3%)
Subjects with CR and MRD assessments during the first 2 cycles (N=26) ^c			
MRD response	14	53.8%	(33.4%, 73.4%)
Complete MRD response ^b	14	53.8%	(33.4%, 73.4%)
Subjects with M1 with complete recovery of peripheral blood counts during the first 2 cycles (N=12)			
MRD response	7	58.3%	(27.7%, 84.8%)
Complete MRD response ^b	7	58.3%	(27.7%, 84.8%)
Subjects with M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts during the first 2 cycles (N=11) ^d			
MRD response	5	45.5%	(16.7%, 76.6%)
Complete MRD response ^b	5	45.5%	(16.7%, 76.6%)
Subjects with M1 without complete or incomplete recovery of peripheral blood counts during the first 2 cycles (N=4)			
MRD response	2	50.0%	(6.8%, 93.2%)
Complete MRD response ^b	2	50.0%	(6.8%, 93.2%)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; FC = flow cytometry; MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction

a: 95%CI: lower limit and upper limit of the 2-sided exact 95% confidence interval are provided.

b: Complete MRD response is a subset of MRD response.

c: Excludes subjects with no MRD data

d: 1 subject had no MRD data

Complete MRD response: No detectable signal for leukemic cells measured by FC. If a PCR result was available at a specific visit but no FC result, then the PCR result was taken into account.

MRD response: MRD < 10^{-4} measured by FC. If a PCR result was available at a specific visit but no FC result, then the PCR result was taken into account.

Source: Table 14-04-28, Table 14-04-27-3, Table 14-04-29-3, and Table 14-04-30 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

治療サイクルごとの最良 MRD 奏効を Table 14-04-31 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5 に示した。全体で 16/70 例が MRD 奏効を達成した。16 例のうち、1 サイクル目で 13 例が、2 サイクル目で 2 例が、3 サイクル目で 1 例が初めて MRD を達成した (Table 14-04-32 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。これらの被験者は、すべて MRD 完全寛解を達成した (Table 14-04-33 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

2.2.1.3.4 サブグループ解析

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS を対象に、ベースライン時の人口統計学的特性及び特定の疾患特性、特に年齢、救援療法の治療回数及び同種 HSCT 歴の有無等 ALL の被験者の予後に影響があるとされている特性について検討した。主な成績を以下に示す (詳細は Section 10.4 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5 参照)。

2.2.1.3.4.1 最初の2サイクル以内の血液学的寛解（CR率）

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FASにおける最初の2サイクル以内の全体のCR率は38.6%（27/70例）であった（第2.2.1.3.1.1項）。事前に規定した解析で、CR達成と関連性の強い因子は骨髄芽球率、年齢、同種HSCT歴、救援療法歴、同種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、同種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（Table 14-04-37-4 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。以下に結果の概要を示す。

- ベースライン時の骨髄芽球率が50%未満であった被験者（55.6%、10/18例）は、全体（38.6%、27/70例）やベースライン時に骨髄芽球率が50%以上であった被験者（32.7%、17/52例）と比べてCR率が高かった。
- 同種HSCT歴ありの被験者（47.5%、19/40例）は、全体（38.6%、27/70例）や同種HSCT歴なしの被験者（26.7%、8/30例）と比べてCR率が高かった。
- 救援療法の前治療歴なしの被験者（50.0%、4/8例）及び前治療歴が2回の被験者（50.0%、9/18例）は、救援療法の前治療歴が1回の被験者（31.7%、13/41例）又は3回以上の被験者（33.3%、1/3例）と比べてCR率が高かった。しかし救援療法の前治療歴なし及び3回以上の被験者数が少ないため比較には限りがある。
- 過去に再発し同種HSCT歴なしの被験者では、2回再発した被験者（57.1%、4/7例）は、再発回数が1回の被験者（20.0%、4/20例）と比べてCR率が高かった。しかしサブグループの被験者数が少ないため比較には限りがある。
- 再発1回かつ同種HSCT歴ありの被験者（54.5%、6/11例）は、再発回数2回以上かつ同種HSCT歴ありの被験者（44.8%、13/29例）、並びに難治性でHSCT歴のない被験者（18.2%、4/22例）と比べてCR率が高かった。

最初の2サイクル以内の血液学的寛解（CR率）のフォレストプロットを図15に示す。

図 15 最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR 率）のフォレストプロット
（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）：MT103-205 試験

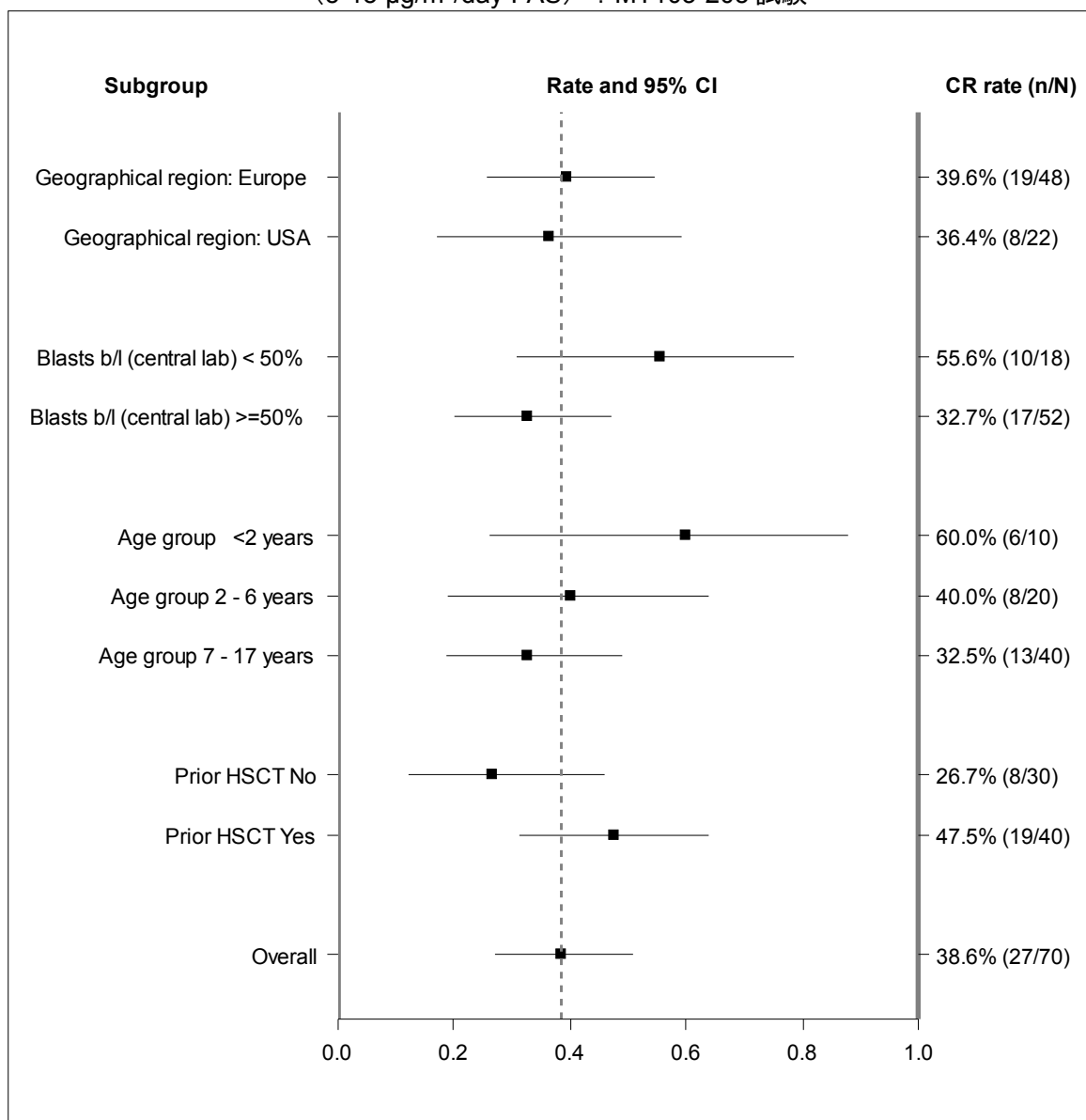


図 15 最初の2サイクル以内の血液学的寛解（CR率）のフォレストプロット
（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）：MT103-205 試験（続き）

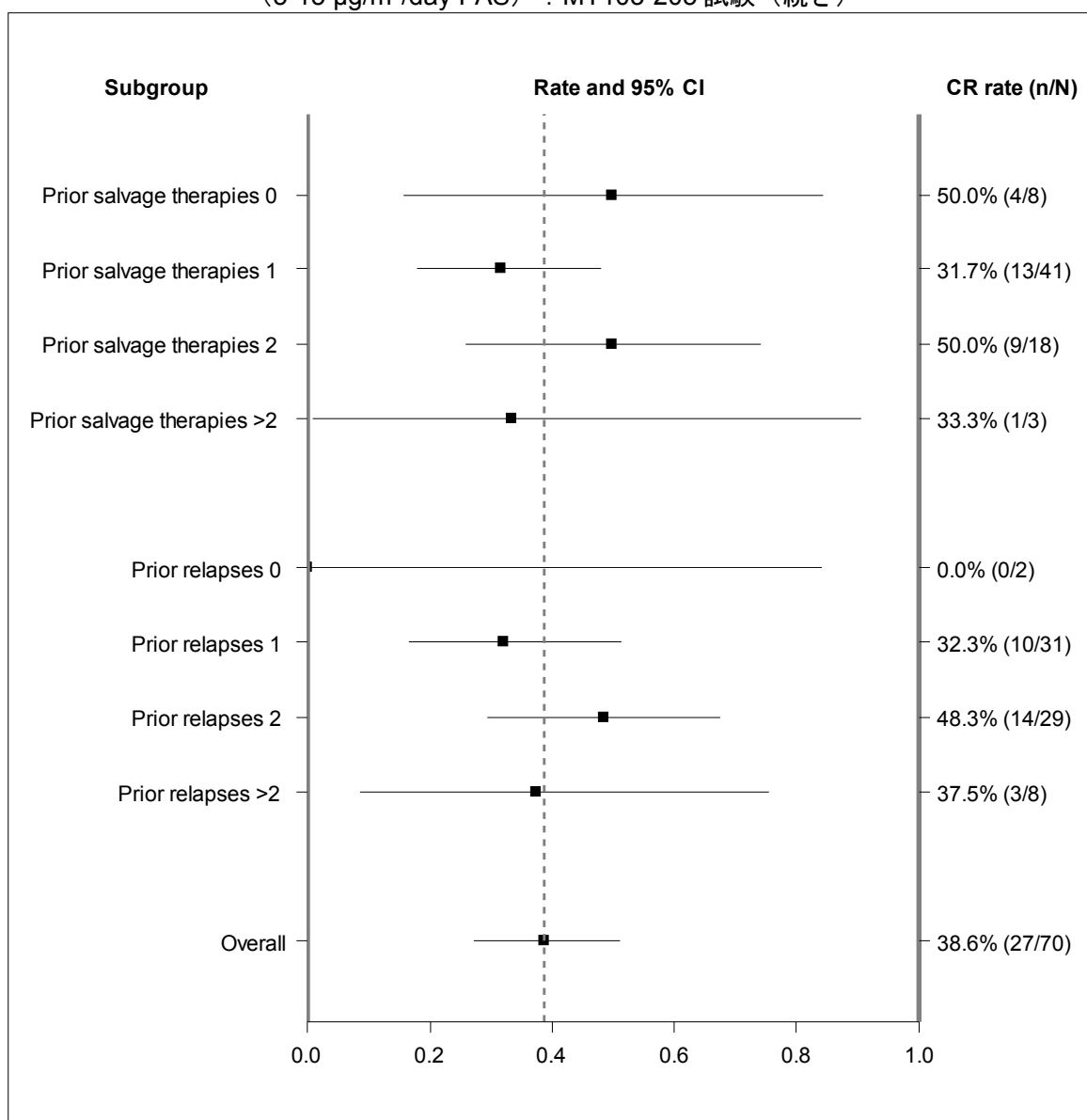


図 15 最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR 率）のフォレストプロット
（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）：MT103-205 試験（続き）

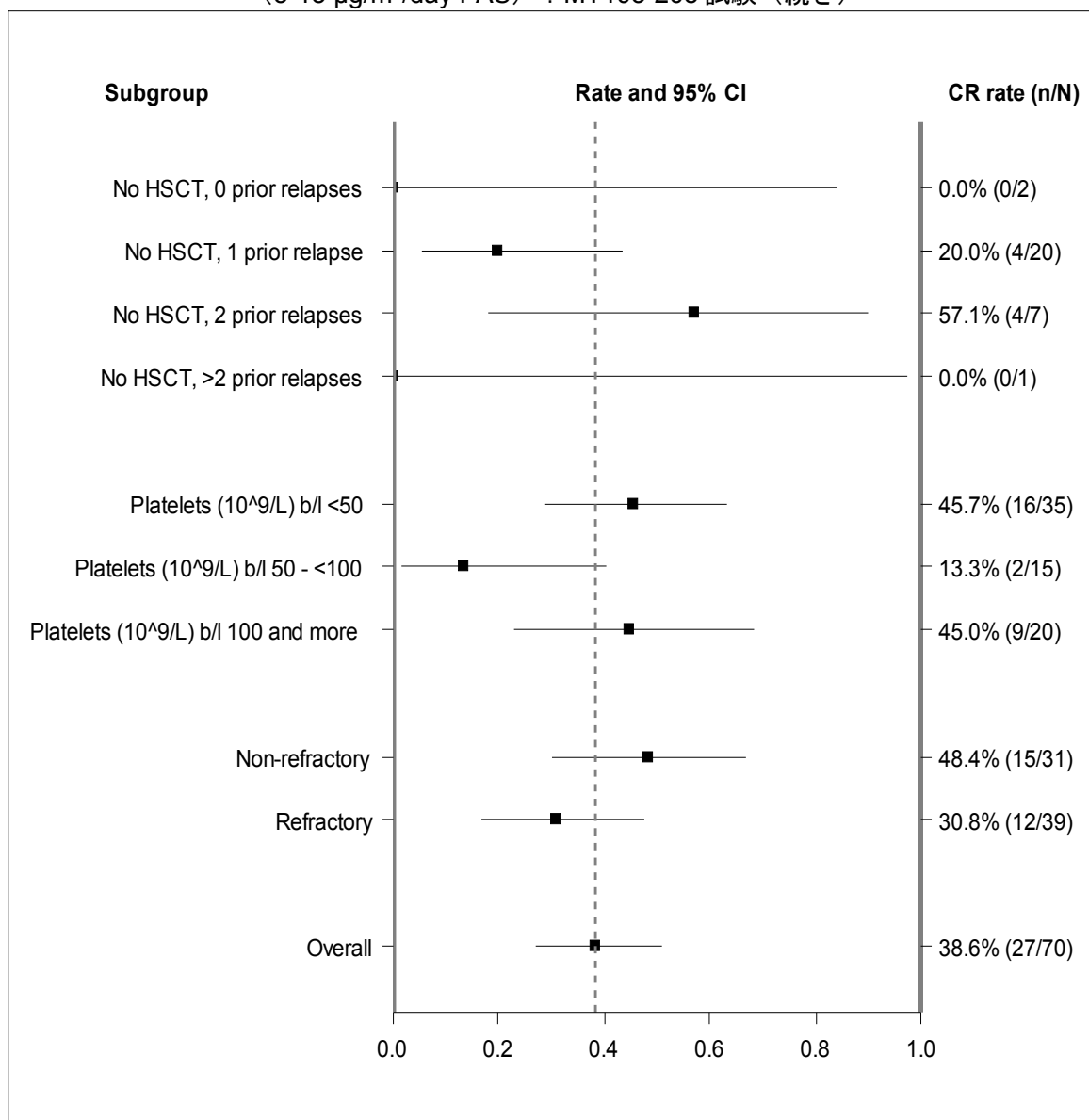
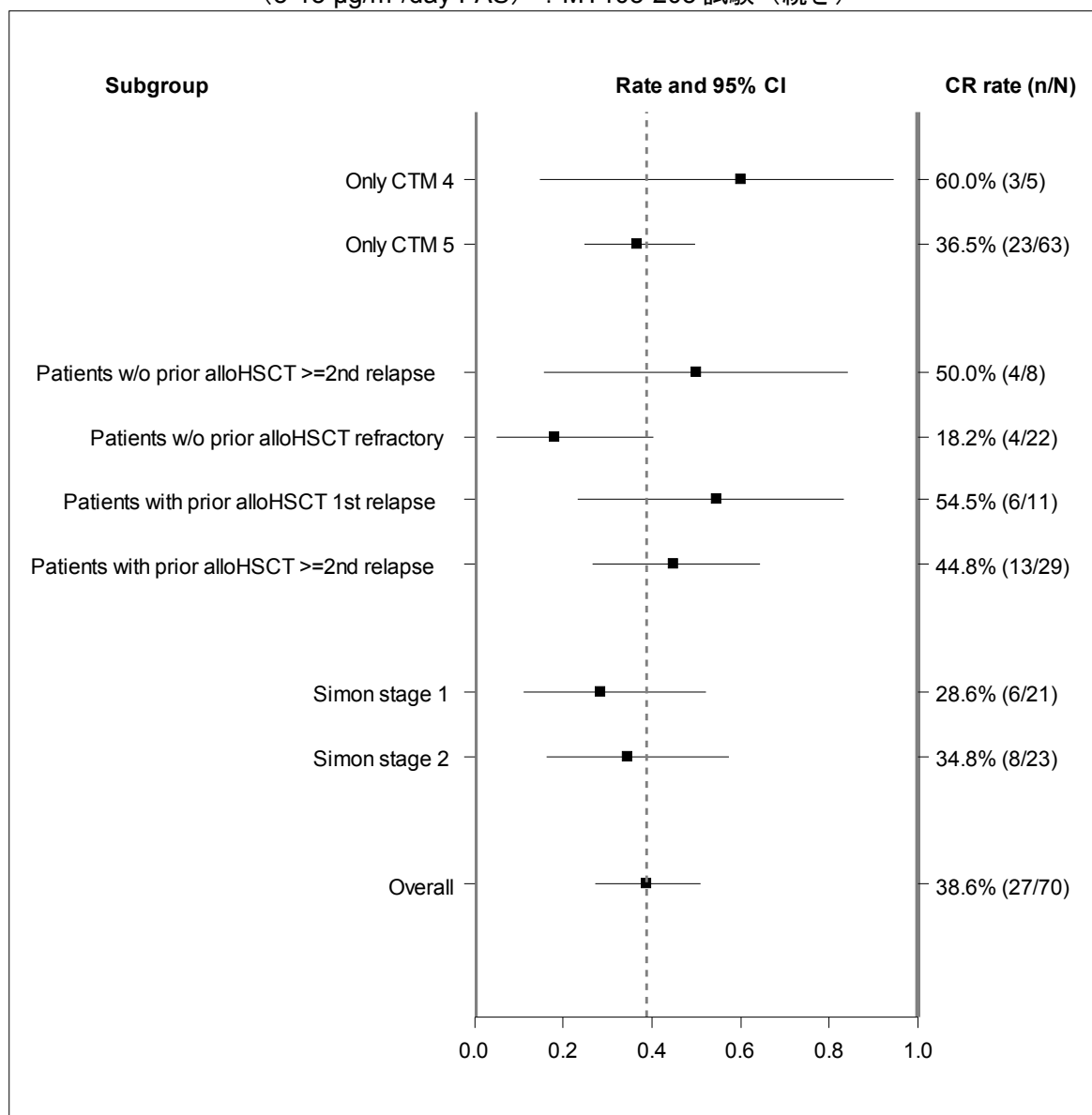


図 15 最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR 率）のフォレストプロット
（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）：MT103-205 試験（続き）



alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; b/l = at baseline; CI = confidence interval; CR = complete remission; CTM4 = clinical trial material 4; CTM5 = clinical trial material 5 (clinical trial material from the market manufacturing process); FAS = full analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; USA = United States of America; w/o = without

Subjects treated with both CTM4 and CTM5 (N = 2) were excluded.

Source: Figure 14-04-60-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.4.2 難治性被験者の最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解（CR 率）

原則として、他の治療に難治性であった患者を本試験に組入れ可能としたが、初回再発の被験者は 4 週間以上にわたる十分な治療強度を持つ標準再寛解導入療法で寛解を達成しなかったことを組入れの条件とした。また、初回寛解を達成しなかった被験者は、十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法が寛解に達しなかったことを組入れの条件とした。

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS において、試験登録時に難治性と判定された被験者の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果を治験実施計画書に規定していない解析項目として評価し、その結果を表 60 に示した。難治性被験者の最初の 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) に比べ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% (全体で 17.1%)、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 は 10.3% (全体で 15.7%)、及び末梢血球数の完全な回復又は不十分な回復のいずれも伴わない骨髄 M1 は 5.1% (全体で 5.7%) であった。

表 60 難治性被験者の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果
(5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 及び PPS) : MT103-205 試験

	Treatment Cohort					
	5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS (N=39)			5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ PPS (N=39)		
	n	(%)	95%CI ^a	n	(%)	95%CI ^a
Best response during the first 2 cycles						
CR	12	(30.8)	(17.0, 47.6)	12	(30.8)	(17.0, 47.6)
M1 with full recovery of peripheral blood counts	6	(15.4)	(5.9, 30.5)	6	(15.4)	(5.9, 30.5)
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts	4	(10.3)	(2.9, 24.2)	4	(10.3)	(2.9, 24.2)
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts	2	(5.1)	(0.6, 17.3)	2	(5.1)	(0.6, 17.3)
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	1	(2.6)	(0.1, 13.5)	1	(2.6)	(0.1, 13.5)
Partial remission	3	(7.7)	(1.6, 20.9)	3	(7.7)	(1.6, 20.9)
Non-responder during the first 2 cycles						
Progressive disease	9	(23.1)	(11.1, 39.3)	9	(23.1)	(11.1, 39.3)
Non-response	9	(23.1)	(11.1, 39.3)	9	(23.1)	(11.1, 39.3)
No response data	5	(12.8)	(4.3, 27.4)	5	(12.8)	(4.3, 27.4)

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; PPS = per protocol 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 14-04-1-4 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.4.3 年齢層別の最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解 (CR 率) 及び MRD 奏効

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS で、2 歳未満の被験者の最初の 2 サイクル以内の CR 率は 60.0% (6/10 例) であり、個々の年齢層のサブグループの人数は少ないものの、年長の被験者 (2~6 歳 [40.0%、8/20 例]、7~17 歳 [32.5%、13/40 例] 及び全体 [38.6%、27/70 例]) と比べて高かった

(表 61)。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者の CR 率は、2 歳未満と 7~17 歳のサブグループでは同様 (20.0%) であり、2~6 歳 (10.0%) よりも高かった。

表 61 年齢層別の最初の 2 サイクル以内の血液学的寛解 (CR 率) (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験

Age Group (years) ^d	CR Rate			CR Rate by M1 Classification		
	N	n (%)	95%CI	M1 with full peripheral blood count recovery ^a n (%)	M1 with incomplete blood count recovery ^b n (%)	M1 without full or incomplete blood count recovery ^c n (%)
< 2	10	6 (60.0)	26.2, 87.8	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
2-6	20	8 (40.0)	19.1, 63.9	2 (10.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
7-17	40	13 (32.5)	18.6, 49.1	8 (20.0)	3 (7.5)	2 (5.0)

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

a: M1 bone marrow with complete recovery of peripheral blood counts (M1 with full recovery of peripheral blood counts): platelets $> 100 \times 10^9/\text{L}$ and absolute neutrophil counts (ANC) $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$

b: M1 bone marrow with incomplete recovery of peripheral blood counts (M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts; meets the criteria for CR except for full recovery of peripheral blood counts): platelets $> 50 \times 10^9/\text{L}$ but $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, and ANC $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ but $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$

c: M1 bone marrow that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts (M1 without full or incomplete recovery of peripheral blood counts; insufficient recovery of peripheral blood counts): platelets $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ and ANC $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$

d: Age group classification was based on the subject's age at site entry.

Source: Table 14-04-37-4, Table 14-04-37-5, Listing 14-04-59-7, and Listing 14-04-59-8 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 全体で最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率はいずれも 53.8% (14/26 例) であった (第 2.2.1.3.3.1 項)。年齢層別では、2 歳未満と 7~17 歳の被験者の MRD 奏効率は、同程度 (それぞれ 50.0%及び 46.2%) であった (表 62)。2~6 歳の MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率はさらに高く、いずれも 71.4%であった。

表 62 年齢層別の最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の MRD 奏効率 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS) : MT103-205 試験

Age Group (years)	Total N per Subgroup with CR within the first 2 Cycles and MRD data		Subjects with MRD Response and CR during the First 2 Cycles			
	N	MRD data	MRD Response n (%)	95%CI	Complete MRD Response n (%)	95%CI
< 2	10	6	3 (50.0)	11.8, 88.2	3 (50.0)	11.8, 88.2
2-6	20	7	5 (71.4)	29.0, 96.3	5 (71.4)	29.0, 96.3
7-17	40	13	6 (46.2)	19.2, 74.9	6 (46.2)	19.2, 74.9

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease.

Source: Table 14-04-37-11 and Table 14-04-37-12 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

2.2.1.3.4.4 末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS で、最初の 2 サイクル以内に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成した被験者は 17.1% (12/70 例) であった (第 2.2.1.3.1.1 項)。事前に規定した解析では、末梢血球数の完全な回復に伴う骨髄 M1 の達成と関連の強い因子は、骨髄芽球率、救援療法歴、同種 HSCT 歴を考慮しない再発回数、同種 HSCT 歴のない被験者の再発回数、血小板数及びベースラインの疾患ステージであった。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 の達成とほとんど関連のないサブグループは、地域、年齢層、HSCT 歴又は登録時の疾患ステージ等であった (Table 14-04-37-5 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

2.2.1.3.4.5 全生存期間 (OS)

5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS では、OS の中央値は 7.5 カ月 (95%CI : 4.0~11.8) であった (第 2.2.1.3.2.3 項)。事前に規定した解析では、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。OS とほとんど関連のないサブグループは、地域、骨髄芽球率、年齢層、HSCT 歴のない被験者の救援療法歴又は登録時の疾患ステージ等であった (Table 14-04-37-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5)。

2.2.1.4 MT103-205 試験のまとめ

MT103-205 試験には、予後不良因子を有する被験者が多く含まれた (第 2.2.1.2 項)。多くの被験者 (74.3%) は骨髄芽球率 50%以上であり腫瘍量が高かった。再発からブリナツモマブ投与開始までの期間は短く、71.4%の被験者で 6 カ月未満であった。被験者の半数以上がブリナツモマブ投与開始前に同種 HSCT 歴があり、同種 HSCT 歴のない被験者のうち 80%以上はブリナツモマブ投与前の直近の治療に対して難治性であった。HSCT 歴のある被験者のうち 32.5%は再発後に化学療法を試みたが、最後に受けた化学療法に対して難治性であった。10%以上の被験者は乳児及び／又は予後不良な MLL 転座を有する被験者であった。

治療が非常に困難なこれらの集団で、ブリナツモマブは単剤療法として意味のある治療上のベネフィットをもたらした。具体的には 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS におけるブリナツモマブ投与開始後の最初の 2 サイクル以内の CR 率は 38.6% (第 2.2.1.3.1.1 項)、及び RFS の中央値は 4.4 カ月 (第 2.2.1.3.2.1 項) であった。また、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 を達成した被験者では 8.1 カ月、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は 3.5 カ月であった。末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 の RFS は、完全な回復を伴う骨髄 M1 の RFS と比べて短い、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 3 例は、ブリナツモマブの追加投与により最終的に末梢血球数の完全な回復を達成したことから、不十分な回復を伴う骨髄 M1 達成のベネフィットが示された。

さらにブリナツモマブは、一般に既存治療の効果が不良である患者集団において、良好な寛解率を示した。同種 HSCT 歴のある被験者集団の CR 率は 47.5%、難治性の被験者集団の CR 率は 30.8%、2 歳未満の被験者集団の CR 率は 60.0%であった (第 2.2.1.3.4.1 項)。また同種 HSCT 歴にかかわらず、再発回数に基づく CR 率に有意な差は認められなかった。

その他の重要なベネフィットとして、MRD 奏効により測定した寛解の深さ、標準療法による治療効果が不良であった被験者に同種 HSCT を実施する機会が増えること、また化学療法に忍容性が認められない被験者に対する治療の新たな選択肢となり得ることが挙げられる。

ブリナツモマブの作用機序は、現時点で既承認の薬物療法とは異なる。その新規の作用機序により、難治性若しくは複数回の救援療法を受けた被験者において比較的高い有効性を持続できる。同種 HSCT が奏効しなかった被験者の治療は通常困難と考えられているが (Goldstone et al, 2008)、ブリナツモマブの治療前の移植はブリナツモマブの効果を減弱させないようであった (第 2.2.1.3.4.1 項)。ブリナツモマブは、緩和療法のみが残された治療法となり得る同種 HSCT を含む標

準療法後に再発した、あるいは難治性の小児 ALL 患者に対して、新たな治療の選択肢となる化学療法とは異なる単剤免疫療法といえる。

2.3 日本人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

2.3.1 20130265 試験：第 1b 相パート

2.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 63 に示す。第 1b 相パートにおいて、計 8 例の成人被験者及び 10 例の小児被験者をスクリーニングした。これらの被験者のうち、成人被験者 5 例及び小児被験者 9 例を第 1b 相パートに組み入れた。これらのすべての被験者にブリナツモマブを投与し、FAS に含めた。データカットオフ時点（2013 年 12 月 31 日）で、すべての被験者が治験薬の投与を中止していた。成人被験者 5 例中 1 例（20.0%）及び小児被験者 9 例中 6 例（66.7%）が本試験を継続していた。本試験を中止した成人被験者 4 例及び小児被験者 3 例は、いずれも死亡による試験中止であった。

表 63 被験者の内訳（成人及び小児被験者、FAS）（第 1b 相パート）：20130265 試験

	Blinatumomab (9-28 µg/day) (N=5) n (%) Adults	Blinatumomab (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%) Pediatrics
Subjects enrolled	5 (100.0)	9 (100.0)
Investigational product accounting		
Subjects who never received investigational product	0	0
Subjects who received investigational product	5 (100.0)	9 (100.0)
Subjects continuing investigational product ^a	0	0
Subjects who discontinued investigational product	5 (100.0)	9 (100.0)
Completed	2 (40.0)	0
Subject request	1 (20.0)	0
Disease progression	0	4 (44.4)
Protocol-specified criteria	2 (40.0)	5 (55.6)
Hematological or extramedullary relapse subsequent to achieving ≤ 5% bone marrow blasts on protocol treatment	1 (20.0)	4 (44.4)
Failure to achieve a bone marrow response defined as ≤ 5% blasts (CR/CRh*/CRi) within 2 complete treatment cycles	1 (20.0)	0
Investigator decision that a change of therapy (eg, immediate HSCT) is in the subject's best interest	0	1 (11.1)
Study completion accounting		
Subjects who completed study	0	0
Subjects continuing study ^a	1 (20.0)	6 (66.7)
Subjects who discontinued study	4 (80.0)	3 (33.3)
Death	4 (80.0)	3 (33.3)

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

Full analysis set includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.

Number of subjects screened: 8 adult subjects and 10 pediatric subjects.

a: Continuing investigational product/study at time of data cutoff for the analysis.

Source: Table 9-1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

2.3.1.2 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性

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）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は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）であった。小児被験者のフィラデルフィア染色体の有無は確認することができなかった。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。

2.3.1.3 有効性の主要評価項目

2.3.1.3.1 最初の 2 サイクル以内の CR/CRh* 率（成人被験者）及び CR 率（小児被験者）

成人及び小児被験者における最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果をそれぞれ表 64 及び表 65 に示す。

成人被験者において、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、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を伴わない骨髄 M1 を達成したのは 11.1%（1 例）であった。

表 64 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 1b 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 65 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 1b 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

2.3.1.4 副次評価項目

2.3.1.4.1 血液学的再発までの期間 (TTHR)

成人被験者において、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、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。

小児被験者において、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。

2.3.1.4.2 無再発生存期間（RFS）

成人被験者において、ブリナツモマブの投与の最初の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。

小児被験者のRFSの結果は、TTHRの結果と同じであった（第2.3.1.4.1項）。

2.3.1.4.3 全生存期間（OS）

成人被験者の5例中1例がデータカットオフ時点（20■年■月■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。

小児被験者の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。

2.3.1.5 探索的評価項目

2.3.1.5.1 微小残存病変（MRD）奏効

成人被験者において、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例でベースライン後のMRDの評価結果が得られた。いずれの被験者もMRD完全寛解を達成した。

小児被験者において、最初の2サイクル以内にCRを達成した被験者のうち、1例でベースライン後のMRDの評価結果が得られた。本被験者はMRD完全寛解を達成した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

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患者におけるブリナツモマブの有効性の比較

本項では、成人の Ph-R/R B-ALL 患者を対象とし、申請予定用量であるブリナツモマブ 9-28 µg/day を投与した主要な試験である第 III 相試験（00103311 試験）と、Ph-R/R B-ALL 患者対象の第 II 相試験（MT103-211 試験）及び Ph+R/R B-ALL 患者対象の第 II 相試験（20120216 試験）の有効性の結果を比較し、R/R B-ALL 患者におけるブリナツモマブの有効性の一貫性を検討した。さらに、日本人の Ph-R/R B-ALL 患者を対象とした国内 20130265 試験の第 Ib 相パートの成人被験者の結果に基づき、非日本人（主に 00103311 試験）と日本人の R/R B-ALL 集団におけるブリナツモマブの有効性を比較した。

これらの試験においてブリナツモマブは、cIV 投与で 4 週間投与後 2 週間休薬を 1 サイクルとして投与した。また、導入期の 1 サイクル目の最初の 7 日間では 9 µg/day を投与し、8 日目（第 2 週目）から 29 日目（第 4 週目）まで 28 µg/day を投与した。その後のすべてのサイクルの 4 週間の投与期間では 28 µg/day を投与した。

3.1.1 試験対象集団

本項で比較した 4 試験（00103311、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験）における主な適格基準を以下に示す。20120216 試験以外の 3 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、治療の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。

00103311 試験では、18 歳以上の成人で骨髄芽球率が 5%超の 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

また、ECOG PS が 2 以下である患者とした。

MT103-211 試験では、18 歳以上の成人で骨髄芽球率が 10%以上の 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 カ月以内に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

また、ECOG PS が 2 以下である患者とした。

20120216 試験では、18 歳以上の成人で骨髄芽球率が 5%超の 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

また、ECOG PS が 2 以下である患者とした。

国内 20130265 試験（成人 ALL コホート：第 Ib 及び II 相パート）では、18 歳以上の日本人で骨髄芽球率が 5%超の Ph-B-ALL 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、初回寛解持続期間が 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

また、ECOG PS が 2 以下である患者とした。

3.1.2 血液学的寛解

3.1.2.1 血液学的寛解の定義

00103311 試験では、血液学的寛解を CR/CRh*/CRi の達成とし、副次評価項目として評価した。MT103-211、20120216 及び 20130265 試験の成人コホート（第 Ib 相及び第 II 相パート）では、血液学的寛解を CR/CRh* の達成と定義し、MT103-211 及び 20120216 試験では主要評価項目、20130265 試験の第 Ib 相パートでは副次評価項目として評価した。CR、CRh* 及び CRi の定義は第 1.3 項に示した。

3.1.2.2 血液学的寛解率の比較

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした 4 試験（00103311、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験）における血液学的寛解の概要を表 66 に示す。

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、第 3 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、標準化学療法群の 24.6%（95%CI：17.6～32.8）と比較してより高い寛解率が認められた。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%）であった。20120216 試験では、最初の 2 サイクル以内の CR/CRh*率は 35.6%（95%CI：21.9%～51.2%）であった。国内 20130265 試験では、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、R/R B+ALL を対象とした 20120216 試験においても、

R/R B-ALL と一貫した完全寛解率が得られた。国内 20130265 試験においても、他の 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。

表 66 血液学的寛解の概要：00103311、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験

	Adult subjects			
	00103311 (FAS=271) n (%) (95%CI)	MT103-211 (PAS=189) n (%) (95%CI)	20120216 (FAS=45) n (%) (95%CI)	20130265 (Ph Ib) (FAS=5) n (%) (95%CI)
Ph status	Negative	Negative	Positive	Negative
Endpoint	Key secondary endpoint: Hematologic remission within the first 12 weeks of treatment initiation	Primary endpoint: Hematologic remission within the first 2 cycles of treatment	Primary endpoint: Hematologic remission within the first 2 cycles of treatment	Secondary endpoint: Hematologic remission within 2 cycles of treatment
Blinatumomab arm				
CR/CRh*/(CRi) rate	CR/CRh*/CRi 119 (43.9) (37.9, 50.0)	CR/CRh* 81 (42.9) (35.7, 50.2)	CR/CRh* 16 (35.6) (21.9, 51.2)	CR/CRh* 4 (80.0) (28.4, 99.5)
CR	91 (33.6) (28.0, 39.5)	63 (33.3) (26.7, 40.5)	14 (31.1) (18.2, 46.6)	3 (60.0) (14.7, 94.7)
CRh*	24 (8.9) (5.8, 12.9)	18 (9.5) (5.7%, 14.6)	2 (4.4) (0.5%, 15.1%)	1 (20.0) (0.5, 71.6)
CRi (but not CRh*)	4 (1.5) (0.4, 3.7)	--	--	0 (0.0, 52.2)
SOC arm (N=134)				
CR/CRh*/(CRi) rate	CR/CRh*/CRi 33 (24.6) (17.6, 32.8)	--	--	--
CR	21 (15.7) (10.0, 23.0)	--	--	--
CRh*	6 (4.5) (1.7, 9.5)	--	--	--
CRi (but not CRh*)	6 (4.5) (1.7, 9.5)	--	--	--

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; PAS = primary analysis set; SOC = standard of care; -- = not applicable

CR = Bone marrow blasts $\leq$ 5%, no evidence of disease, and full recovery of peripheral blood counts: platelets $>$ 100000/ μ L and absolute neutrophil counts (ANC) $>$ 1000/ μ L

CRh* = Bone marrow blasts $\leq$ 5%, no evidence of disease, and partial recovery of peripheral blood counts: platelets $>$ 50000/ μ L and ANC $>$ 500/ μ L.

CRi = bone marrow $\leq$ 5%, no evidence of disease, incomplete recovery of peripheral blood counts: platelets $>$ 100000/ μ L or ANC $>$ 1000/ μ L.

Source: Table 14-4.1.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1), Table 14-04-1 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1), Table 14-4.1.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4, Table 14-4.1.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

3.1.3 全生存期間（OS）

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした 3 試験（00103311、MT103-211 及び 20120216 試験）における OS の概要を表 67 に示す。国内 20130265 試験では、被験者が少数であり統計学的な解析を行わなかったため、表には含めなかった。

00103311 試験（主要評価項目）における OS の中央値は、ブリナツモマブ群では 7.7 カ月、標準化学療法群では 4.0 カ月であり、標準化学療法と比較してブリナツモマブの単剤療法で OS が有意に延長された（死亡に対するハザード比 0.71 [95%CI : 0.55~0.93]、P=0.012 [層別ログランク検定]）。投与群間のハザード比より、ブリナツモマブ群は標準化学療法群と比較して死亡のリスクを 29%低下（OS の改善）することが示された。

MT103-211 試験（副次評価項目）における OS の中央値は 6.1 カ月（95%CI : 4.2~7.5）であり、00103311 試験のブリナツモマブ群の OS の中央値と同様であった。20120216 試験（副次評価項目）における 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（副次評価項目）では、データカットオフ時点（20██年██月██日）で 1 例は生存し、4 例がそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。OS の範囲は 9.3~18.5 カ月であった（Listing 16-2.6.2.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

表 67 OS の概要 : 00103311、MT103-211 及び 20120216 試験

Study 00103311 (FAS=405) (134 in SOC chemotherapy arm; 271 in the blinatumomab arm)	Study MT103-211 PAS=189	Study 20120216 FAS=45
Blinatumomab arm: Median OS=7.7 months (95%CI: 5.6, 9.6)	Median OS=6.1 months (95%CI: 4.2, 7.5)	Median OS=7.1 months (95%CI: 5.6, NE)
SOC arm: Median OS=4.0 months (95%CI: 2.9, 5.3)	--	--

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; NE = not estimable; OS = overall survival; PAS = primary analysis set; SOC = standard of care; -- = not available

Source: Figure 14-4.1.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1, Table 14-04-18-1 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1), Table 14-4.10.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

3.1.4 無再発生存期間（RFS）

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした 3 試験（00103311、MT103-211 及び 20120216 試験）における RFS の概要を表 68 に示す。国内 20130265 試験では、被験者が少数であり統計学的な解析を行わなかったため、表には含めなかった。

00103311 試験においては RFS を評価していないが、血液学的寛解（CR 又は CR/CRh*/CRi）の持続期間（副次評価項目）は最初の CR/CRh*/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され、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/CRh*、216 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 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 112 例のうち、49 例にイベントが認められ、63 例は打ち切りとなった。CR 達成被験者のイベント発生までの期間の中央値は、標準化学療法群（7.8 カ月 [95%CI : 2.2~19.0]）に比較して、ブリナツモマブ群（8.3 カ月 [95%CI : 5.7~10.7]）で長かった。また、CR/CRh*/CRi を達成した 152 例（ブリナツモマブ群 : 119/271 例、

標準化学療法群：33/134 例）のうち、75 例にイベントが認められ、77 例は打ち切りとなった。

CR/CRh*/CRi を達成した被験者のイベント発生までの期間の中央値は、標準化学療法群（4.6 カ月 [95%CI：1.8～19.0]）に比較して、ブリナツモマブ群（7.3 カ月 [95%CI：5.8～9.9]）で長かった。データカットオフ（2016 年 1 月 4 日）時点では 152 例全例の生存が確認された。

MT103-211 試験（副次評価項目）では、最初の 2 サイクル以内に CR（63 例）及び CRh*（18 例）を達成した被験者における RFS の中央値は、それぞれ 6.9 カ月（95%CI：4.2～10.1）及び 5.0 カ月（95%CI：1.4～6.2）であった。

20120216 試験（副次評価項目）では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者（14 例）における RFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI：4.1～NE）であった。また、CR/CRh*（16 例）及び CR/CRh*/CRi（18 例）を達成した被験者における RFS の中央値はそれぞれ 6.7 カ月（95%CI：4.4～NE）、5.5 カ月（95%CI：3.8～NE）であった。

国内 20130265 試験（副次評価項目）では、データカットオフ時点（2016 年 1 月 4 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（Section 10.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

表 68 RFS の概要：00103311、MT103-211 及び 20120216 試験

Study 00103311 FAS=405	Study MT103-211 PAS=189	Study 20120216 FAS=45
Secondary endpoint: Duration of Remission	Secondary endpoint: Relapse-free Survival	Secondary endpoint: Relapse-free Survival
<u>blinatumomab arm (N=271)</u> For subjects who achieved (within 12 weeks of treatment initiation): CR: median duration of remission =8.3 months (95%CI: 5.7, 10.7) CR/CRh*/CRi: median duration of remission =7.3 months (95%CI: 5.8, 9.9)	For subjects who achieved (during the first two cycles): CR: median time to event =6.9 months (95%CI: 4.2, 10.1) CRh*: median time to event =5.0 months (95%CI: 1.4, 6.2)	For subjects who achieved (during the first 2 cycles of treatment): CR: median time to event =6.7 months (95%CI: 4.1, NE) CR/CRh*: median time to event =6.7 months (95%CI: 4.4, NE) CR/CRh*/CRi: median time to event =5.5 months (95%CI: 3.8, NE)
<u>SOC arm (N=134)</u> CR: median duration of remission =7.8 months (95%CI: 2.2, 19.0) CR/CRh*/CRi: median duration of remission =4.6 months (95%CI: 1.8, 19.0)	--	--

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; NE = not estimable; PAS = primary analysis set; SOC = standard of care;

-- = not applicable

Events are defined as first documented relapse or death due to any cause after CR/CRh* (/CRi).

Source: Table 10-8 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1), Table 14-04-5-1 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1), Table 14-4.6.1, Table 14-4.6.2, and Table 14-4.6.4 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

3.1.5 微小残存病変（MRD）奏効

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした 4 試験（00103311、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験）における MRD 奏効の概要を示す（表 69）。

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（副次評価項目）では、235 例でベースライン後の評価可能な MRD の結果が得られた。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した 130 例（標準化学療法群：33 例、ブリナツモマブ群：97 例）における MRD 奏効率は、標準化学療法群で 48.5%（16/33 例）、ブリナツモマブ群で 76.3%（74/97 例）を示し、27.8%（95%CI：8.8%～46.8%）の群間差が得られた。また、MRD 完全寛解率は標準化学療法群で 30.3%（10/33 例）、ブリナツモマブ群で 59.8%（58/97 例）を示し、29.5%（95%CI：11.0%～48.0%）の群間差が得られた。

MT103-211 試験（探索的評価項目）では、最初の 2 サイクル以内に寛解（CR/CRh*）を達成し、かつ評価可能な MRD の結果が得られた 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（副次評価項目）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 MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率は共に 87.5%（14/16 例）であった。

国内 20130265 試験（探索的評価項目）では、最初の 2 サイクル以内に寛解（CR/CRh*）を達成し、かつ評価可能な MRD の結果が得られた 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%）。

最初の 2 サイクル以内の MRD 奏効率は 00103311 試験（ブリナツモマブ群）及び MT103-211 試験と同様であった。Ph+R/R B-ALL を対象とした 20120216 試験においても、同様の高い MRD 奏効率が得られた。国内 20130265 試験では評価対象は 2 例のみであったが、他の 3 試験と同様に高い MRD 奏効率が示された。

表 69 MRD 奏効率の概要：00103311、MT103-211、20120216 及び 20130265 試験

Study 00103311 FAS=405	Study MT103-211 PAS=189	Study 20120216 FAS=45	Study 20130265 (Ph Ib) FAS=5
Pivotal Studies			
Secondary endpoint: MRD Response Rate (within 12 weeks of treatment)	Exploratory Endpoint MRD Response Rate (within the first 2 cycles of treatment)	Secondary endpoint: MRD Response Rate (within the first 2 cycles of treatment)	Exploratory Endpoint MRD Response Rate (within the first 2 cycles of treatment)
<u>blinatumomab arm</u> (N=271) For all subjects in the FAS: MRD: 29.9% (95%CI: 24.5%, 35.7%) MRD complete: 23.6% (95%CI: 18.7%, 29.1%) For all subjects in the FAS who achieved CR/CRh*/CRi and had post-baseline MRD assessments: MRD: 76.3% (95%CI: 66.6%, 84.3%) MRD complete: 59.8% (95%CI: 49.3%, 69.6%)	For all subjects in the PAS: MRD: 34.4% (95%CI: 27.6%, 41.6%) MRD complete: 28.0% (95%CI: 21.8%, 35.0%) For all subjects in the PAS who achieved CR/CRh* and had MRD assessments: MRD: 82.2% (95%CI: 71.5%, 90.2%) MRD complete: 69.9% (95%CI: 58.0%, 80.1%)	For all subjects in the FAS: MRD: 40.0% (95%CI: 25.7%, 55.7%) MRD complete: 40.0% (95%CI: 25.7%, 55.7%) For all subjects in the FAS who achieved CR/CRh* within 2 cycles: MRD: 87.5% (95%CI: 61.7%, 98.4%) MRD complete: 87.5% (95%CI: 61.7%, 98.4%)	For all subjects in the FAS who achieved CR/CRh* within 2 cycles: MRD: 100.0% (95%CI: 15.8%, 100.0%) MRD complete: 100.0% (95%CI: 15.8%, 100.0%)
<u>SOC arm (N=134)</u> For all subjects in the FAS: MRD: 14.2% (95%CI: 8.8%, 21.3%) MRD complete: 9.0% (95%CI: 4.7%, 15.1%) For all subjects in the FAS who achieved CR/CRh*/CRi and had post-baseline MRD assessments: MRD: 48.5% (95%CI: 30.8%, 66.5%) MRD complete: 30.3% (95%CI: 15.6%, 48.7%)	--	--	--

CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease; PAS = primary analysis set; SOC = standard of care; -- = not applicable

Source: Table 14-4.2.1 and Table 14-4.2.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1), Table 14-04-25 and Table 14-04-26 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1), Table 14-4.4.1 and Table 14-4.5.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4, Table 14-4.2.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

3.1.6 ベースライン後の同種 HSCT 実施率

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした 3 試験（00103311、MT103-211 及び 20120216 試験）におけるベースライン後の同種 HSCT 実施の概要を表 70 に示す。これらの 3 試験では本項目は副次評価項目であった。国内 20130265 試験では本項目は第 II 相パートの副次評価項目であったため、本モジュール 2.7.3 では示さなかった。

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]) で同様であった。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%) 及び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、ブリナツモマブでは 38/119 例 (31.9%) 及び標準化学療法群では 12/33 例 (36.4%) であった。ランダム化から同種 HSCT 実施までの期間の中央値は、ブリナツモマブ群で 11.3 カ月 (95%CI : 5.2%~NE)、標準化学療法群で 3.6 カ月 (95%CI : 2.3%~7.2%) であり、ブリナツモマブを維持投与することの影響により差が認められた (第 2.1.1.5.3 項)。

MT103-211 試験では、FAS/PAS でのベースライン後の同種 HSCT 実施率は 25.4% (48/189 例) であった。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* を達成した 81 例のうち、38 例 (46.9%) が同種 HSCT を受け、うち 32/81 例 (39.5%) は同種 HSCT 実施前に他の抗白血病治療を実施しなかった。

20120216 試験では、FAS でのベースライン後の同種 HSCT 実施率は 17.8% (8/45 例) であった。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、うち 4/16 例 (25.0%) は同種 HSCT 実施前に他の抗白血病治療を実施しなかった。

表 70 血液学的寛解後の同種 HSCT 実施の概要 : 00103311、MT103-211 及び 20120216 試験

Study 00103311 FAS=405	Study MT103-211 PAS=189	Study 20120216 FAS=45
Secondary endpoint: incidence of alloHSCT in blinatumomab subjects compared to SOC subjects	Secondary endpoint: alloHSCT after Hematologic Remission	Secondary endpoint: alloHSCT after Hematologic Remission
<u>blinatumomab arm (N=271)</u> Overall: 24.0% (65/271) ・ CR/CRh*/CRi within the first 12 weeks: 42.0% (50/119) ・ CR/CRh*/CRi within the first 12 weeks without anticancer therapy before alloHSCT: 31.9% (38/119)	Overall: 25.4% (48/189) ・ CR/CRh* within the first 2 cycles: 46.9% (38/81) ・ CR/CRh* within the first 2 cycles without anticancer therapy before alloHSCT: 39.5% (32/81)	Overall: 17.8% (8/45) ・ CR/CRh* within the first 2 cycles: 43.8% (7/16) ・ CR/CRh* within the first 2 cycles without anticancer therapy before alloHSCT: 25.0% (4/16)
<u>SOC arm (N=134)</u> Overall: 23.9% (32/134) ・ CR/CRh*/CRi within the first 12 weeks: 18/33 (54.5%) ・ CR/CRh*/CRi within the first 12 weeks without anticancer therapy before alloHSCT: 36.4% (12/33)	--	--

alloHSCT = allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR = complete remission; CRh* = complete remission with partial hematologic recovery; CRi = complete remission with incomplete hematologic recovery; FAS = full analysis set; PAS = primary analysis set; SOC = standard of care; -- = not applicable

Source: Table 14-4.3.1 and Table 14-4.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1), Table 14-04-15-1 and Table 14-04-15-3 of Study MT103-211 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(1), Table 14-4.13.1 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4

3.1.7 同種 HSCT 実施後 100 日目までの生存状況及び死亡率

成人の R/R B-ALL 患者を対象とした 3 試験（00103311、MT103-211 及び 20120216 試験）における同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、いずれの試験でも副次評価項目であった。国内 20130265 試験では本項目は第 II 相パートの副次評価項目であったため、本モジュール 2.7.3 では示さなかった。

00103311 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成し同種 HSCT を受けた 50 例で確認された死亡数は、標準化学療法群で 3/12 例（25.0%）及びブリナツモマブ群で 10/38 例（26.3%）であった。生存が確認された標準化学療法群の 9/12 例（75.0%）及びブリナツモマブ群の 28/38 例（73.7%）は打ち切りとした。死亡までの期間の中央値は、標準化学療法群で 380.0 日（95%CI : 138.0～NE）、ブリナツモマブ群で NE であった。打ち切りまでの期間の中央値は、標準化学療法群で 279.0 日（95%CI : 241.0～379.0）、ブリナツモマブ群で 206.0 日（95%CI : 119.0～385.0）であった。同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、標準化学療法群で 0.0%（95%CI : NE）、ブリナツモマブ群で 12.4%（95%CI : 4.8%～29.9%）であった。

MT103-211 試験では、寛解（CR/CRh*）期間に同種 HSCT を受けた 32 例の同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、11.3%（95%CI : 0.0%～23.4%）であった。

20120216 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* に達し同種 HSCT を受けた 4 例における同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、25.0%（95%CI : 3.9%～87.2%）であった。

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患者におけるブリナツモマブの有効性の比較

本項では、小児の非日本人 R/R B-ALL 患者を対象とした主要な試験である第 I/II 相試験（MT103-205 試験）と日本人 R/R B-ALL 患者を対象とした国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）の第 Ib 相パートの小児被験者の有効性評価項目の結果を比較した。

ブリナツモマブはいずれの試験においても、4 週間の cIV 投与と 2 週間の休薬期間を 1 サイクルとして投与された。用量範囲は MT103-205 試験では 5-30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、20130265 試験では 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ であった。本項では、MT103-205 試験については第 I 又は II 相パートのいずれかで推奨用量である 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を投与された被験者を対象に、ブリナツモマブの有効性を評価した。

3.2.1 試験対象集団

小児の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-205 試験及び 20130265 試験の試験デザインは同一ではないが、類似していた。MT103-205 及び 20130265 試験における主な適格基準を以下に示す。

MT103-205 試験では、18 歳未満（第 II 相の推奨用量確定前は 2～17 歳のみ）で、骨髄芽球率が 25%超（M3）、かつ下記のいずれかに該当する R/R B-ALL 患者とした。

- 2 回目以後の骨髄再発
- 同種 HSCT 実施後の骨髄再発
- 他の治療に難治性

- 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寛解を達成できなかった

また、16歳以上では Karnofsky PS が 50%以上、16歳未満では Lansky PS が 50%以上の患者とした。

国内 20130265 試験（小児 ALL コホート：第 Ib 相パート）では、18歳未満で、骨髄芽球率が 5%超、かつ下記のいずれかに該当する R/R B-ALL 患者とした。

- 2回目以後の骨髄再発
- 同種 HSCT 実施後の骨髄再発
- 他の治療に難治性
- 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

また、16歳以上では Karnofsky PS が 50%以上、16歳未満では Lansky PS が 50%以上の患者とした。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、適格性基準が異なる骨髄芽球率（MT103-205 試験：25%超、20130265 試験：5%超）を除き、同様であった（第 2.2.1.2 項及び第 2.3.1.1 項）。

MT103-205 試験では、第 I 相又は第 II 相パートのいずれかで 70 例にブリナツモマブ 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）。20130265 試験ではすべての被験者（9 例）に 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された。

3.2.2 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：骨髄 M1（骨髄芽球率 5%未満 [20130265 試験では 5%以下]）、かつ循環血中の芽球又は髄外病変を示すエビデンスなし（Lauten et al, 2012）。補足的情報として、CR を達成した被験者は末梢血球数に基づきさらに細分類された。各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。

小児の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-205 試験と国内 20130265 試験における血液学的寛解（CR）の概要を表 71 に示す。

MT103-205 試験（主要評価項目）では、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 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。CR を達成した 27 例における末梢血球数に基づく細分類による内訳を以下に示す。

- 末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1：17.1%（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 M1：15.7%（11/70 例、95%CI：8.1%～26.4%）
- 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 M1：5.7%（4/70 例、95%CI：1.6%～14.0%）

国内 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内の CR 率（副次評価項目）は 55.6%（5/9 例、95%CI：21.2%～86.3%）であった。CR を達成した 5 例における末梢血球数に基づく細分類による内訳を以下に示す。

- 末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1：44.4%（4/9 例、95%CI：13.7%～78.8%）
- 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 M1：11.1%（1/9 例、95%CI：0.3%～48.2%）

表 71 血液学的寛解の概要：MT103-205 及び 20130265 試験

Study Endpoints	Study MT103-205 (5-15 µg/m ² /day) (FAS) N=70			Study 20130265(Ph Ib) (5-15 µg/m ² /day) (FAS) N=9		
	n	(%)	95%CI	n	(%)	95%CI
Best response						
CR rate within 2 cycles	27	(38.6)	27.2, 51.0	5	(55.6)	21.2, 86.3
M1 with full recovery of peripheral blood counts	12	(17.1)	9.2, 28.0	4	(44.4)	13.7, 78.8
M1 with incomplete recovery of peripheral blood counts	11	(15.7)	8.1, 26.4	0	(0.0)	0.0, 33.6
M1 that did not qualify for full or incomplete recovery of peripheral blood counts	4	(5.7)	1.6, 14.0	1	(11.1)	0.3, 48.2

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease; n = number of subjects with result; N = number of subjects evaluable for analysis

Source: Table 14-04-1-3 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5, Table 10-2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

3.2.3 全生存期間（OS）

OS は MT103-205 及び 20130265 試験のいずれにおいても、すべての被験者を対象に、投与開始日から理由を問わない死亡日までと定義した。死亡が認められなかった被験者は、最終の追跡調査日で打ち切りとした。

MT103-205 試験（副次評価項目）の 5-15 µg/m²/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。6 カ月生存率は 54.2%（95%CI：41.4%～65.3%）、12 カ月生存率は 34.2%（95%CI：21.4%～47.3%）であった（表 77）。

20130265 試験（副次評価項目）では、9 例中 6 例がデータカットオフ時点（20██年██月██日）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。

3.2.4 無再発生存期間（RFS）

RFS は MT103-205 試験及び 20130265 試験のいずれにおいても、CR を達成した被験者を対象として、最初の血液学的寛解の達成から最初の再発又は死亡までの期間と定義した。再発又は死亡が認められなかった場合、最終の骨髄評価日又は寛解を確認した最終の追跡調査日で打ち切りとした。

MT103-205 試験（副次評価項目）の 5-15 µg/m²/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。25.9% (7/27 例) はイベントなし (すなわち寛解継続) のため打ち切りとされた (第 2.2.1.3.2.1 項)。

国内 20130265 試験 (副次評価項目) 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 年 月 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。(Section 10.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。

3.2.5 微小残存病変 (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。

小児の R/R B-ALL 患者を対象とした 2 試験 (MT103-205 及び 20130265 試験) における MRD 奏効の概要を表 72 に示す。

MT103-205 試験 (探索的評価項目) では、最初の 2 サイクル以内に CR を達成し、かつ評価可能な MRD の評価結果が得られた 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 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 (副次評価項目) では、最初の 2 サイクル以内に CR が得られた被験者 5 例のうち評価可能な MRD の評価結果が得られた被験者は 1 例であった。本被験者は MRD 完全寛解を達成した (100.0%)。

表 72 MRD 奏効の概要 : MT103-205 及び 20130265 試験

Study Endpoints	Study MT103-205 (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) (FAS) N=70		Study 20130265(Ph Ib) (5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) (FAS) N=9	
MRD response during the first 2 cycles	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
Subjects who achieved CR and had MRD assessments	26		1	
MRD response	14 (53.8)	33.4, 73.4	1 (100.0)	2.5, 100.0
Complete MRD response	14 (53.8)	33.4, 73.4	1 (100.0)	2.5, 100.0

CI = confidence interval; CR = complete remission; FAS = full analysis set; MRD = minimal residual disease; n = number of subjects with result; N = number of subjects evaluable for analysis

Source: Table 14-04-29-3 and Table 10-12 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5, Table 14-4.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

3.3 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（死亡に対するハザード比 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最初の 2 サイクル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 試験、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、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約 40%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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 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。

4. 推奨用量に関する臨床情報の解析

本項では、PK、PD 及びブリナツモマブの曝露－反応特性の概要を示す。本項の PK 及び薬力学的特性の評価では、有効性評価に用いた臨床試験（表 1）に加えて、MRD+B-ALL 患者を対象とした第 II 相試験（MT103-202、MT103-203 試験）、再発 NHL 患者を対象とした第 I 相試験

（MT103-104、MT103-208 試験）を含めて評価した。ブリナツモマブの PK 及び PD 特性を、安全性、忍容性及び有効性とあわせて検討した。結果の詳細はモジュール 2.7.2 に示す。

4.1 薬物動態

生物学的分析方法の詳細については、付録 4.2、モジュール 2.7.2 に示す。本測定法は、ブリナツモマブ濃度に依存して発現する T 細胞上の活性化マーカーである分化抗原群（CD）69 を測定することで、ブリナツモマブの「活性型」を測定するものである。ブリナツモマブの PK パラメータをノンコンパートメントモデル解析及び母集団 PK 解析により得た。

成人の B-ALL 及び NHL 被験者における $5\sim 90\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ （BSA 補正用量）又は $9\sim 112\ \mu\text{g}/\text{day}$ （固定用量。 $5\sim 60\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ とほぼ同用量）の用量範囲におけるブリナツモマブの PK を、NHL 患者を対象とした MT103-104 及び MT103-208 試験、並びに成人 ALL 患者を対象とした MT103-202、MT103-203、MT103-206、MT103-211、00103311、20120216 及び 20130265 試験で評価した。その結果、cIV 投与後に得られた C_{ss} は、採血時期にかかわらず同程度であった。 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、BSA 補正用量（推奨用量： $5\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ で開始し、 $15\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量）及び固定用量（推奨用量： $9\ \mu\text{g}/\text{day}$ で開始し、 $28\ \mu\text{g}/\text{day}$ に増量）のいずれについても成人患者に対して使用可能であることが示唆された。所定の用量投与時の PK パラメータ及び C_{ss} の平均値は、Ph+ 及び Ph- B-ALL 患者と同様に、NHL、MRD+B-ALL 及び R/R B-ALL の被験者において類似していた。R/R B-ALL 患者を対象として $9\ \mu\text{g}/\text{day}$ 及び $28\ \mu\text{g}/\text{day}$ の臨床用量を投与したとき、MT103-211、00103311、20130265 及び 20120216 試験における、 C_{ss} の平均値（SD）は、それぞれ $227\ (354)\ \text{pg}/\text{mL}$ 及び $619\ (537)\ \text{pg}/\text{mL}$ であった。

小児の R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの PK を MT103-205 及び 20130265 試験で評価した。BSA 補正用量を $5\sim 30\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の範囲で投与した。cIV 投与時、ノンコンパートメントモデル解析によって得られた最終相分布容積（ V_z ）、CL 及び最終相消失半減期（ $t_{1/2,z}$ ）の平均値（SD）は、それぞれ $4.40\ (3.54)\ \text{L}/\text{m}^2$ 、 $1.87\ (1.76)\ \text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ 及び $2.28\ (1.54)$ 時間であった。投与後 1 日以内に血中ブリナツモマブは定常状態に到達し、投与サイクルを通して血清中ブリナツモマブ濃度は同程度であった。 C_{ss} の平均値は投与した用量範囲においておおむね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} は、成人と小児被験者で類似していた（表 16 及び表 17、モジュール 2.7.2）。

成人を対象とした試験の解析結果から、体型（すなわち、体重及び BSA）は CL に影響を及ぼさないことが示唆されている。BSA 補正用量を投与したとき（開始用量 $5\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、その後 $15\ \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量）と固定用量を投与したとき（開始用量 $9\ \mu\text{g}/\text{day}$ 、その後 $28\ \mu\text{g}/\text{day}$ に増量）の C_{ss} の平均値は類似しており、成人においては固定用量を用いることが支持された。

4.1.1 母集団薬物動態解析

本母集団 PK 解析では、成人の再発 NHL 患者を対象とした第 I 相試験 1 試験 (MT103-104 試験)、成人の血液学的完全寛解及び MRD+B-ALL (MT103-202 及び MT103-203 試験)、又は R/R B-ALL (MT103-206 及び MT103-211 試験)、あるいは Ph+R/R B-ALL (20120216 試験) 患者を対象とした第 II 相試験 5 試験、小児の R/R B-ALL 患者を対象とした第 I/II 相試験 1 試験

(MT103-205 試験) 及び成人の R/R B-ALL 患者を対象とした第 III 相試験 1 試験 (00103311 試験) の 8 試験からのデータをブリナツモマブの母集団 PK 解析に用いた。患者集団における人口統計学的特性及びベースラインを第 3.6.2 項、モジュール 2.7.2 に示す。

ブリナツモマブの PK の特徴を明らかにするために線形-1-コンパートメント PK モデルを用いた。本モデルは CL 及び分布容積をパラメータとして含む。PK パラメータは対数正規分布すると仮定し、CL の個体間変動の記述には指数誤差モデルを使用し、残差変動の記述には付加誤差モデルを使用した。

上記のベースモデルをブリナツモマブの PK パラメータに対する共変量の影響を評価する目的で使用了。選択した共変量は、人口統計学的特性 (年齢、BSA、性別)、腎機能 [クレアチニンクリアランス (CrCL)、成人被験者では Cockcroft-Gault 式、小児被験者では Schwartz 式により算出]、肝機能 (AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン) 及び疾患の状態 (乳酸脱水素酵素 [LDH]、Hb) 等であった。包括的な試験間比較の結果、がん腫 (NHL、MRD+B-ALL 又は R/R B-ALL) 及びフィラデルフィア染色体の有無 (Ph+又は Ph-) による PK の差異は認められなかったため、共変量としては検討しなかった (第 3.5.2 項、モジュール 2.7.2)。

線形-1-コンパートメントモデルは、再発 NHL、MRD+B-ALL、R/R B-ALL (小児及び成人) 及び Ph+R/R B-ALL 患者を含む血液悪性腫瘍患者にブリナツモマブを $0.5 \sim 90 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用量範囲又は固定用量 (9 及び $28 \mu\text{g}/\text{day}$) で cIV 投与したときの血清中ブリナツモマブ濃度の経時的推移を記述するのに適していた。使用したデータセットでは、ブリナツモマブ $0.5 \sim 90 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、又は固定用量 ($9\text{-}28 \mu\text{g}/\text{day}$) の cIV 投与を受けた被験者 674 例から採取した計 3629 血清試料のデータを用いた。

ブリナツモマブの分布容積 (幾何平均値) は、血漿量に非常に近く、他のタンパク製剤の既報告値と同様の 5.98 L と推定された。CL の推定値は 2.22 L/h であった (表 31 モジュール 2.7.2)。

CL に対するすべての共変量の相関係数は 0.05 を下回ったことから、臨床に関連性のある共変量がないことが示唆された。しかし、適合度プロットを検討した結果、本モデルでは小児の被験者について十分に説明できていないことが示された。CL に BSA を含めることにより、小児の被験者に対するモデルの適合性が著しく改善された。小児における BSA の最小値 (0.37 m^2) の被験者の場合、BSA の中央値 (1.88 m^2) の場合と比較してブリナツモマブの CL が 63%低下すると考えられた。

成人における BSA の最小値及び最大値 (それぞれ 1.31 m^2 及び 2.7 m^2) の患者の場合、BSA の中央値 (1.88 m^2) と比較して、ブリナツモマブの CL がそれぞれ 20%低下及び 25%上昇すると考えられた。しかしこの変動の程度は、CL における 48%の個体間変動や 56%の残差変動と比較して小さかった。そのため成人の被験者においては、BSA による用量調整は必要ではないと考えられた。また、本検討において母集団 PK 解析で検討した共変量 (年齢、CrCL、性別、AST、ALT、アルブミ

ン、総ビリルビン、LDH 及び Hb) の範囲内では、ブリナツモマブの PK パラメータのいずれかの被験者間の変動を十分に説明するものは認められなかった。したがって、これらの共変量に基づいてブリナツモマブの曝露量をコントロールするために PK に基づいて用量調整する必要はないと考えられ、成人の R/R B-ALL 患者に対する用量として、固定用量である 28 µg/day の 28 日間投与が推奨される。

4.2 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中における T 細胞、B 細胞及びサイトカインの動的变化の評価に注目して PD を評価した。

PD の測定項目として、リンパ球、リンパ球サブセット及びサイトカインを含めた。cIV 投与した B-ALL、又は NHL 患者を対象とした治験において、同様の PD プロファイルが認められた。ブリナツモマブに対する薬力学的反応は、主として T 細胞の再分布、活性化及び増殖、B 細胞の枯渇及び一過性のサイトカイン上昇により特徴付けられた。

CD3+T 細胞、CD19+B 細胞及びサイトカインの PD の経時的推移については、モジュール 2.7.2 に詳細を示す。各試験のベースラインにおける末梢血中の T 細胞数、及びベースラインにおける末梢血中の T 細胞数と人口統計学的特性との関係のプロットを第 3.2 項、モジュール 2.7.2 に示す。ベースラインにおける末梢血中の T 細胞数には個体間変動が認められ、試験間及び検討したがん腫間で同様と考えられた (表 19、モジュール 2.7.2)。末梢血中の T 細胞数と検討した人口統計学的特性との間に明らかな関連性は認められなかった (図 7、図 8、モジュール 2.7.2)。末梢血中の B 細胞数については、検討した人口統計学的特性との関連性は認められなかった (図 10、図 11、モジュール 2.7.2)。また、サイトカイン濃度について検討した結果、R/R B-ALL 被験者に対して、初回用量 5 µg/m²/day 又は 9 µg/day を投与後のサイトカインの最高血中濃度は類似していた (表 22 モジュール 2.7.2)。

4.3 内因性・外因性因子及び特別な患者集団

4.3.1 人口統計学的特性の影響

ブリナツモマブの PK に対する人口統計学的特性の影響を評価した。本項はノンコンパートメントモデル解析及びベースラインの人口統計学的特性から求めたブリナツモマブの個体別の CL 値の評価を含んでいる。追加評価を母集団 PK 解析により実施した。その結果、成人被験者で検討したあらゆる因子について、ブリナツモマブの CL に対して臨床的に明らかに意味のある影響を及ぼす因子はないと考えられた。小児データを含めた場合、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認められたが、小児における CL の範囲は成人の範囲内であった。結果の詳細を第 3.5.1 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.3.2 病型の影響

NHL 及び ALL 被験者におけるブリナツモマブの CL を比較した。これらの被験者における CL 値は類似していた。ノンコンパートメントモデル解析の結果、V_z 及び t_{1/2,z} についてもこれらの被験者

で同様であった。ブリナツモマブの CL に対する ALL のフィラデルフィア染色体の影響を検討した。フィラデルフィア染色体の有無は、本剤の CL に明らかな影響を及ぼさなかった（第 3.5.2 項、モジュール 2.7.2）。

4.3.3 腎機能の影響

腎機能群（すなわち、正常、軽度、又は中等度の腎機能障害）ごとの CL の要約を第 3.5.3 項、モジュール 2.7.2 に示す。成人及び小児の被験者から得られた CL データにおいて、518 例は腎機能正常被験者（CrCL 90 mL/min 以上）、139 例が軽度腎機能障害被験者（CrCL 60～89 mL/min）、また 45 例は中等度腎機能障害被験者（CrCL 30～59 mL/min）であった。重度腎機能障害被験者（CrCL 30 mL/min 未満）は、ブリナツモマブの治験に組み入れられなかった。

本解析の結果、腎機能正常群と中等度腎機能障害群とのブリナツモマブの CL の平均値の差は 2 倍未満であった（表 29、モジュール 2.7.2）。すべての群における個体間変動は大きく（変動係数 [CV] % 65.4～96.8%）、また軽度及び中等度腎機能障害被験者の CL は、基本的に正常腎機能被験者の値の範囲内であった。腎機能が臨床におけるブリナツモマブの有効性及び安全性と関連性があるというエビデンスは認められなかった。よって、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者での用量調整の必要はなかった。

4.3.4 肝機能の影響

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

4.3.5 免疫原性の影響

タンパク製剤を投与する際の懸念の一つとして、免疫系が外来性の抗原に対する反応性を高め、ADA が生物学的製剤の曝露量を変化させる可能性が挙げられる。これまでに ADA は、ブリナツモマブの臨床試験において 9 例に検出されている。そのうち 7 例には *in vitro* 中和活性を有する ADA が確認されている。9 例中 2 例の血清中ブリナツモマブ濃度は ADA 発現後、定量下限未満となった。9 例中 7 例は、各試験の治験実施計画書で定義された臨床的抗腫瘍効果（CR/CRh*）を得た。

4.4 有効性及び安全性と曝露との関係

4.4.1 成人

ブリナツモマブの有効性及び安全性に対する曝露量－反応解析は、ブリナツモマブ又は標準化学療法を投与された MT103-211 試験（ブリナツモマブ群のみ）、20120216 試験（ブリナツモマブ群のみ）及び 00103311 試験（ブリナツモマブ群、又は標準化学療法群）の R/R B-ALL 被験者において、ブリナツモマブの目標用量投与後の C_{ss} と CR 達成率、OS、サイトカイン放出症候群（CRS）の

発現率及び神経学的事象の発現率との関係性を評価した。これらの解析では、曝露量－反応関係に対する選択した共変量の影響も評価した。単一のブリナツモマブの投与レジメンを検討したことを考えると、これらの試験は R/R B-ALL の被験者でのブリナツモマブの用量－反応関係を評価する目的ではデザインされていない。解析方法の詳細を、第 3.9.1 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.4.1.1 曝露量と完全寛解の達成率

本解析に含まれた 3 試験において、ブリナツモマブを投与された 537 例中 178 例（33%）及び標準化学療法を受けた 109 例中 21 例（19%）が CR を達成した。単変量解析の結果、軽度の骨髄浸潤、末梢血中芽球数低値、CD3+T 細胞数高値、Hb 値高値、血小板数高値、同種 HSCT 歴なし、ブリナツモマブの投与、及びブリナツモマブの曝露量（28 µg/day 投与後）が、CR のより高い達成率と関連している（ $P<0.1$ ）ことが明らかとなり、それらの共変量を多変量解析によりさらに検討した。

疾患に関連した重要なベースライン共変量の調整をした結果、標準化学療法及びブリナツモマブを投与した被験者を統合した場合、ブリナツモマブ投与及びブリナツモマブの高い C_{ss} は CR の高い達成率と関連することが明らかとなった。さらに、ブリナツモマブ群単独での治療効果を評価した結果、ブリナツモマブの曝露量と CR との間に有意な関係が認められた。このことから、ブリナツモマブの曝露におけるばらつきが 28 µg/day 投与後の高い CR 達成率に関係することが示唆された。結果の詳細を第 3.9.2.1 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.4.1.2 曝露量と全生存期間

646 例中計 529 例（ブリナツモマブ群 420 例及び標準化学療法群 109 例、82%）から、OS の解析に利用可能なブリナツモマブの C_{ss} を得た。可能な場合 OS イベントに最も近い時点で得られた C_{ss} を用い、それ以外は 1 サイクル目で 28 µg/day の投与期間中（第 2～4 週）に得られた C_{ss} を用いた。28 µg/day 投与後の C_{ss} 値がない被験者については本解析に含めなかった。ブリナツモマブが投与された 537 例における OS の中央値は、216 日（範囲：180～244）であった。標準化学療法を受けた 109 例における OS の中央値は 124 日（範囲：93～179）であった。単変量解析の結果、軽度の骨髄浸潤、末梢血中芽球数低値、CD3+T 細胞数高値、Hb 値高値、血小板数高値、初回難治ではない症例、ブリナツモマブの投与、及びブリナツモマブの C_{ss} 高値、といった共変量が、OS の低いハザード比（ $P<0.1$ ）と有意に関連していることが明らかとなり、それらの共変量について多変量解析によりさらに評価した。疾患に関連した重要なベースライン共変量について調整後、ブリナツモマブ投与又はブリナツモマブの高い C_{ss} （ブリナツモマブを投与した被験者において）は、OS の低いハザード比と関連していた。結果の詳細は第 3.9.2.2 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.4.1.3 曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率

本曝露量－反応解析のデータセットにおいて、ブリナツモマブを投与した 537 例中 76 例（14%）に CRS が認められ、標準化学療法を受けた 109 例についてはいずれの被験者にも CRS は認められなかった。そのため、CRS はブリナツモマブ特有の事象であると考えられた。CRS の多く（76 件中

59 件、78%) は、9 $\mu\text{g/day}$ 投与を受けている 1 サイクル目の 1 週目で認められた。残る 17 件の CRS は、1 サイクル目の残りの期間 (第 2~4 週)、又はそれ以降のサイクルで 28 $\mu\text{g/day}$ を投与中に発現した。そのため、曝露量-CRS の発現率の解析については、ブリナツモマブを投与した被験者のデータを用いて解析した。1 週目のブリナツモマブの用量は残りの投与期間の用量と異なっていたことから、1 週目に発現した事象と試験期間中のあらゆる時点に発現した事象に着目し、それらを分けて解析した。

ブリナツモマブ投与後のベースラインにおける CD3+T 細胞数の多さは、1 週目と試験期間中のあらゆる時点においても CRS の高い発現率と関連していた。一方、ブリナツモマブの C_{ss} は CRS の発現率と関連していなかったことから、9 又は 28 $\mu\text{g/day}$ 投与後のブリナツモマブの曝露量のばらつきは、CRS の発現率と関連性がないことが示唆された。結果の詳細を第 3.9.2.3 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.4.1.4 曝露量と神経学的事象の発現率

本曝露量-反応解析のデータセットにおいて、神経学的事象は、ブリナツモマブ群の 537 例中 353 例 (66%) 及び標準化学療法群 109 例中 53 例 (49%) に認められ、神経学的事象は標準化学療法と比較してブリナツモマブ投与に特有の事象ではなかった。神経学的事象の約半数 (406 件中 212 件、52%) が、ブリナツモマブ 9 $\mu\text{g/day}$ ($n=185$) 又は標準化学療法 ($n=27$) のいずれかを投与した第 1 週目に発現した。残る 194 件の神経学的事象 (406 件中 194 件、48%) は、ブリナツモマブ 28 $\mu\text{g/day}$ ($n=168$) 又は標準化学療法 ($n=26$) のいずれかを投与した残りの期間に発現した。そのため、曝露量-神経学的事象の解析を、1 サイクル目の 1 週目の神経学的事象、又は試験期間中のあらゆる時点に発現した神経学的事象に基づいて行った。その結果、ブリナツモマブの投与は、1 サイクル目の 1 週目、試験期間中のあらゆる時点のいずれにおいても標準化学療法を受けた被験者に比較して神経学的事象の発現率が高いことと関連しており、一方、ブリナツモマブの高い C_{ss} は、ブリナツモマブを投与した被験者での神経学的事象の発現率が高いこととの関連性は認められなかった。結果の詳細を第 3.9.2.4 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.4.2 小児

R/R B-ALL と診断された小児被験者 (MT103-205 試験) において、目標用量レジメン投与時の C_{ss} と CR、神経学的事象及び CRS との関連性を単変量解析により検討した。この解析では、曝露と反応の関連性に対する選択した共変量の影響も検討した。対照群を設定しておらず、また、各用量群の被験者数が限られていることを考慮すると、MT103-205 試験は R/R B-ALL 患者における曝露と用量の関連性について結論付けるには不十分であると考えられた。そのため、後述した解析は、基本的に探索的で、仮説を立てるために行われ、仮説の検証は目的としていない。解析方法の概要を第 3.10.1 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.4.2.1 曝露量と完全寛解の達成率

ブリナツモマブの C_{ss} を得た小児の被験者 45 例において、CR を達成した被験者の割合は 37% (45 例中 17 例) であった。CR を達成するまでの期間の中央値は 18 日 (範囲: 14~104 日) であった。単変量解析の結果、MT103-205 試験で用量 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の投与レジメンで得られたブリナツモマブの C_{ss} が CR の達成には十分であることが示唆されたことから、曝露量と CR 達成率 (オッズ比 = 0.897/log [pg/mL]、95%CI : 0.262~3.068、 $P=0.8618$) 及び曝露量と CR 達成までの時間 (ハザード比 = 0.661/log [pg/mL]、95%CI : 0.332~1.318、 $P=0.2401$) の関係は一定であることが示された。CR 達成率又は CR を達成するまでの時間と単変量解析で試験した共変量との間に有意な関連性は認められなかったことから、それ以上の多変量解析は実施しなかった。

4.4.2.2 曝露量とサイトカイン放出症候群の発現率

ブリナツモマブの C_{ss} が得られた小児の被験者において CRS の発現率は 24% (45 例中 11 例) であった。曝露量と CRS 発現率との関係を検討した単変量解析の結果、ブリナツモマブの C_{ss} と第 1 週目における CRS の発現率との間に関連性は認められなかった (オッズ比 = 1.402/log [pg/mL]、95%CI : 0.724~2.716、 $P=0.3166$)。CRS の発現率と単変量解析で検討した共変量との間に有意な関係は認められなかったため、それ以上の多変量解析は実施しなかった。

4.4.2.3 曝露量と神経学的事象の発現率

ブリナツモマブの C_{ss} が得られた小児被験者において、1 回以上神経学的事象を発現した被験者の割合は 33% (45 例中 15 例) であり、神経学的事象発現までの期間の中央値は 6 日 (範囲 1~107 日) であった。曝露量と神経学的事象との関係を単変量解析により評価した結果、ブリナツモマブの C_{ss} は、第 1 週目 (オッズ比 = 1.049/log [pg/mL]、95%CI : 0.512~2.153、 $P=0.8953$)、第 2 週目以降 (オッズ比 = 2.088/log [pg/mL]、95%CI : 0.336~12.972、 $P=0.4294$) における神経学的事象の発現、又は神経学的事象発現までの時間 (ハザード比 = 1.118/log [pg/mL]、95%CI : 0.628~1.990、 $P=0.7050$) と関連しないことが示唆された。神経学的事象の発現率又は神経学的事象発現までの期間と単変量解析で評価した共変量との間に有意な関係は認められなかったことから、さらなる多変量解析は実施しなかった。

4.5 用量設定

4.5.1 成人における用法・用量

成人 R/R B-ALL 患者に対して推奨された臨床の用法・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 $\mu\text{g}/\text{day}$ で投与を開始し、第 2、3 及び 4 週目に漸増用量として 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与する。その後の全サイクルで 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与する。臨床用量は、PK、有効性及び安全性データ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 (終末相消失半減期の平均値 [SD] は 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。臨床的有効性の観点では、ブリナツモマブは、推奨用法・用量での投与を開始後 2 サイクル以内で、R/R B-ALL 被験者に対して CR/CRh*率 43.9%を示した

(Study of MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2))。安全性の観点では、サイトカインに関連した有害事象（例えば CRS）は、主として 1 サイクル目に認められた。1 週目に 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ の低用量で投与開始することで、より高い開始用量（例えば、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、28 $\mu\text{g}/\text{day}$ と同等）に比較して初回投与に伴う事象（例えば、投与開始後 2 日以内に主に起こるサイトカインの上昇）の程度を軽減させた。R/R B-ALL の治療に対して推奨される用法・用量の安全性プロファイルは管理可能と考えられた (Study of MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2))。

成人患者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いことから、主要な第 II 相試験である MT103-211 試験、その後に実施された第 III 相検証的試験である 00103311 試験、及び 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 の被験者に対して、固定用量（すなわち第 1 週目に 9 $\mu\text{g}/\text{day}$ で投与開始し、残りの期間は 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ を投与）を用いることができた。結果の詳細を第 3.4.1 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.5.2 小児における用法・用量

小児 R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-205 試験の第 II 相パートで選択した用法・用量では、各サイクルで 4 週間の cIV 投与後 2 週間の休薬期間を設定した。1 サイクル目においては、1 週目にブリナツモマブを 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ で投与を開始し、その後の週及びサイクルでは、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ に増量した（すなわち、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）。

成人 R/R B-ALL 患者を対象とした治験において、同等用量である固定用量（9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、MT103-211 試験）と BSA 補正用量（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 、MT103-206 試験）における C_{ss} は同程度であることが明らかとなった。

MTD（目標用量にて開始した場合）は、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ と決定された。サイトカイン放出に関連する有害事象は、主として投与開始時に認められ、第 1 週目での開始用量 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ は、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明らかとなった。また、治療のための目標用量は、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ であると判断された。また、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用法・用量にて認められた有効性及び MTD（15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）を超える用量にて認められた安全性の事象を踏まえ、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の用法・用量を最終的に選択した。結果の詳細を第 3.4.2 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.5.3 固定用量及び BSA 補正用量のための体重カットオフ値

現在の米国添付文書において、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、米国の初回製造販売承認申請時、成人の Ph- R/R B-ALL 患者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

[N=1]）に基づいて主に決定された。成人及び小児患者に対する適切な用法・用量を確認するた

め、MT103-205 試験にて用いられた BSA 補正用量を含め、直近で得られた PK、有効性及び安全性データについてさらに検討した。

得られた PK の結果から、体型（体重又は BSA）はブリナツモマブの CL に影響しやすい因子ではないことが示唆された。その結果、固定用量、又は同等量の BSA 補正用量のいずれかを投与したとき、小児及び成人被験者のブリナツモマブの曝露量は同程度であるべきであった。MT103-205 試験での評価に基づき推奨された BSA 補正用量は、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ であった。本用法・用量にて投与された被験者（ $n=70$ ）の年齢層ごとの CR 率及び BSA を表 28、モジュール 2.7.2 に示す。得られた CR 率は、2 歳未満の被験者で 60.0%（6/10 例、BSA 平均値 $=0.45 \pm 0.05 \text{ m}^2$ ）、2～6 歳で 40.0%

（8/20 例、BSA 平均値 $=0.81 \pm 0.13 \text{ m}^2$ ）及び 7～17 歳で 32.5%（13/40 例、BSA 平均値 $=1.34 \pm 0.34 \text{ m}^2$ ）であった。より年齢が高い（より高体重）の被験者に対する高用量投与によりベネフィットが得られるか、あるいは本結果が原疾患に関連した予後変数を反映するかを判断することはできない。PK 及び有効性評価に基づいて 9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ の固定用量への切り替えのための体重のカットオフ値をより低く設定することを検討したが、その場合、MTD としての目標用量である 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を大きく超える用量となることが予想された。すなわち、固定用量 9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ を BSA 補正用量に変換すると、体重 45 kg の被験者の場合、6-20 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ となり、小児患者における推奨用量 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ より高用量となる。また、目標用量である 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ を超える用量が投与された小児被験者は、漸増方法により 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ の目標用量が投与された 6 例のみであり、安全性情報も限られている。そのため、小児の被験者で得られた目標用量である 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ は、体重 45 kg 未満の患者において、最も安全かつ効果的な用量と考えられる。結果の詳細を第 3.4.3 項、モジュール 2.7.2 に示す。

4.6 日本人及び非日本人被験者におけるブリナツモマブの薬物動態及び用法・用量

海外治験のデザインに従い、日本人を対象とした 20130265 試験は、成人及び小児に対して、それぞれ固定用量（9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）及び BSA 補正用量（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ ）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とで類似していることが示され、同様に、日本人と非日本人とで類似した安全性及び有効性が認められた。検討した用法・用量ではいずれの日本人被験者においても DLT の発現は認められず、成人及び小児における推奨用量はそれぞれ 9-28 $\mu\text{g}/\text{day}$ 及び 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ と決定された。これらの MTD はそれぞれ、海外における成人及び小児に対する用法・用量と一致している。また、これらの用法・用量の有効性については、日本人の成人及び小児被験者の双方において認められた。

以上より、海外治験の用法・用量を日本における 20130265 試験で検討した結果、安全かつ有効であった。したがって、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（第 3.11 項、モジュール 2.7.2）。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 成人の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

本項では、Ph-R/R B-ALL 患者を対象とした 00103311 試験（第 III 相試験）及び MT103-211 試験（第 II 相試験）におけるブリナツモマブの効果の持続に関連する評価項目の結果を主に示し、さらにこれらの試験の結果を支持するデータとして Ph+R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験（第 II 相試験）の結果も示す。また、国内 20130265 試験（第 Ib/II 相試験）の第 Ib 相パートを対象とした中間解析（20■年■月■日データカットオフ）であるが、参考として記載する。

00103311 試験では、ブリナツモマブの効果の持続は OS、EFS 及び血液学的寛解（CR 又は CR/CRh*/CRi）の持続期間の結果を基に評価した。血液学的寛解の持続期間は、投与開始後 12 週以内に血液学的寛解を達成した被験者を対象に、最初の寛解から最初の再発又はあらゆる原因による死亡が確認されるまでの期間と定義した。データカットオフ時点（2016 年 1 月 4 日）で 405 例中 126 例が生存しており、このうち 22 例はブリナツモマブの投与を継続していた。

MT103-211 試験では、ブリナツモマブの効果の持続は OS、EFS 及び TTHR の結果を基に評価した。TTHR はコア試験中に CR/CRh*を達成した被験者を対象に、最初の血液学的寛解（CR/CRh*）から最初の再発又は病勢進行による死亡までの期間と定義した。なお、本項における MT103-211 試験の結果は 2014 年 6 月 20 日カットオフの Study MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)に基づき記載している。データカットオフ時点（2014 年 6 月 20 日）で 189 例中 47 例が生存しており、このうち 42 例は試験継続中であった。

20120216 試験では、ブリナツモマブの効果の持続は OS 及び RFS の結果を基に評価した。RFS は最初の 2 サイクル以内に血液学的寛解（CR/CRh*又は CR/CRh*/CRi）を達成した被験者を対象に、最初の寛解から最初の再発又はあらゆる原因による死亡が確認されるまでの期間と定義した。データカットオフ（2015 年 5 月 20 日）時点で 45 例中 2 例はブリナツモマブの投与を継続中、21 例は投与中止後に追跡調査を継続中であり、22 例は死亡した。

20130265 試験では、ブリナツモマブの効果の持続は OS、RFS 及び TTHR の結果を基に評価した。RFS 及び TTHR は導入期に CR/CRh*を達成した被験者を対象とした。RFS は最初の寛解（CR/CRh*）から最初の再発又はあらゆる原因による死亡が確認されるまでの期間、TTHR は最初の寛解から最初の再発、病勢進行又は病勢進行による死亡が確認されるまでの期間と定義した。データカットオフ時点（20■年■月■日）で、すべての被験者がブリナツモマブの投与を中止していた。5 例中 1 例は試験を継続中であり、4 例は死亡した。

5.1.1 全生存期間（OS）

00103311 試験では OS は有効性の主要評価項目であった。主要解析時のカットオフ日（2016 年 1 月 4 日）時点で標準化学療法群では 64.9%の被験者が死亡し、ブリナツモマブ群では 60.5%の被験者が死亡した。OS の中央値は、標準化学療法群（4.0 カ月 [95%CI : 2.9~5.3]）と比較して、ブリナツモマブ群（7.7 カ月 [95%CI : 5.6~9.6]）で 3.7 カ月延長し、統計学的に有意な差が示された（ $P=0.012$ [層別ログランク検定]）。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は死亡のリスクが

29%低下（OSの改善）した。ブリナツモマブ群のOSのKM曲線（図1）は12～15カ月時点で水平状態になる傾向を示し、その後約24カ月まで持続しており、これは12～15カ月の生存が可能な被験者では死亡のハザードがより低く、効果が持続することを示している。OSのKM曲線による推定値は、12カ月時点までは標準化学療法群に比較してブリナツモマブ群で上回る差が示され、18カ月時点では2群の推定値は同程度であった。24カ月時点では両投与群とも推定できなかった。最終追跡来院時点でも126例が生存し、その内訳はブリナツモマブ群で93例（34.3%）、標準化学療法群で33例（24.6%）であった。追跡期間の中央値は2群間で同様であった（ブリナツモマブ群：11.7カ月、標準化学療法群：11.8カ月）。

MT103-211試験ではOSの中央値は6.4カ月（95%CI：4.3～7.7）であり、観察期間の中央値は17.7カ月であった。OSのKM曲線は、10～12カ月で水平状態になる傾向を示し、その後25.3カ月まで持続しており、これは1年以上の生存が可能な被験者では死亡のハザードが低く、効果が持続することを示している。最終追跡来院日の時点で189例中47例（24.9%）が生存し、142例（75.1%）が死亡した（Table 14-04-28-1 及び Figure 14-04-28-2 of Study MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)）。

20120216試験ではOSの中央値は7.1カ月（95%CI：5.6～NE）であり、OSのKM曲線は、7～14.5カ月で水平状態になる傾向を示した。最終追跡調査来院日の時点で45例中23例（51.1%）が生存し、22例（48.9%）が死亡していた（Table 14-4.10.1 及び Figure 14-4.3.1 of Study 20120216 Primary Analysis、モジュール 5.3.5.2-4）。

国内20130265試験では、日本人被験者5例のOSの範囲は9.3～18.5カ月であり、データカットオフ時点（20██年██月██日）で1例（20.0%）が生存していた（Listing 16-2.6.2.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

5.1.2 無イベント生存期間（EFS）

00103311試験では、EFSをランダム化からCR/CRh*/CRi達成後の再発が示唆されたALLの評価日又は死亡日のいずれか早い方の日までの期間と定義した。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、ブリナツモマブ群（77.1%）と比較して、標準化学療法群（88.8%）で高かった。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）であり、層別ログランク検定の結果、統計学的に有意な差が示された（ $P \leq 0.001$ ）。しかし、いずれの投与群でも半数以上の被験者がCR/CRh*/CRiを達成せず、これらの被験者のEFSは1日として評価されたため、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（Table 14-4.7.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

MT103-211試験では、EFSを最初のサイクルのブリナツモマブ投与開始日からイベント（血液学的再発、髄外再発、新たな治療開始又は死亡）までの期間と定義した。半数以上の被験者が寛解に達しておらず、これらの被験者のEFSは1日として評価されたため、算出したEFSの中央値は有用なデータではなかった（Table 14-04-27-1 及び Figure 10-8 of Study MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)）。

5.1.3 血液学的寛解の持続期間

01103311 試験では、投与開始後 12 週以内に CR を達成した 112 例のうち、主要解析時のカットオフ日（2016 年 1 月 4 日）時点で 49 例に再発イベントが認められ、63 例は打ち切りとなった。血液学的寛解の持続期間の中央値は、標準化学療法群では 7.8 カ月（95%CI : 2.2~19.0）、ブリナツモマブ群では 8.3 カ月（95%CI : 5.7~10.7）であった。また、CR/CRh*/CRi を達成した 152 例のうち、75 例に再発イベントが認められ、77 例は打ち切りとなった。再発イベント発生までの期間の中央値は、標準化学療法群では 4.6 カ月（95%CI : 1.8~19.0）、ブリナツモマブ群では 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* を達成した被験者（PAS）の TTHR の中央値は 9.0 カ月であった（95%CI : 5.9~17.0）（Section 10.1.2.2 of Study MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)）。

20120216 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* を達成した被験者の RFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI : 4.4~NE）であった（観察期間の中央値 : 9.0 カ月）。最初の 2 サイクル以内に CR/CRh*/CRi を達成した 18 例の RFS の中央値はわずかに短く、5.5 カ月（95%CI : 3.8~NE）であった（観察期間の中央値 : 9.0 カ月）。CR/CRh* を達成した被験者のうち 9 例（56.3%、9/16 例）にイベントが認められ（再発 8 例、死亡 1 例）、7 例は打ち切りとされた（Table 14-4.6.1 及び Figure 14-4.1.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。また、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した 14 例及び CRh* を達成した 2 例における RFS をそれぞれ解析した。CR を達成した 14 例の RFS の中央値は 6.7 カ月（95%CI : 4.1~NE）（観察期間の中央値 : 7.0 カ月）、CRh* を達成した 2 例の RFS の中央値は NE（95%CI : 3.7~NE）（観察期間の中央値 : 9.0 カ月）であった（Table 14-4.6.2 及び Table 14-4.6.3 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

国内 20130265 試験では、最初の 2 サイクル以内に CR/CRh* を達成した 4 例におけるデータカットオフ時点（20██年██月██日）の RFS の範囲は 5.6~13.0 カ月、TTHR の範囲は 4.2~13.0 カ月であった（Listing 16-2.6.2.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

5.1.4 結論

00103311 試験の主要評価項目である OS は、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（ $P=0.012$ [層別ログランク検定]）。EFS 及び血液学的寛解の持続期間においても同様にブリナツモマブ群で優れていた。MT103-211 試験においても OS について、00103311 試験のブリナツモマブ群と同様な成績が得られた。また、20120216 試験は、第 2 世代以降の TKI が奏効しない高リスクの Ph+R/R B-ALL の患者集団を対象としているが、OS の結果は、00103311 試験のブリナツモマブ群及び MT103-211 試験と一貫していた。また、日本人を対象とした 20130265 試験では、中間解析（20██年██月██日データカットオフ）のデータで、少数例での検討ではあるが、これらの海外第 III 相及び第 II 相試験と比較して遜色のない結果が示された。

5.2 小児の再発又は難治性 B 細胞性急性リンパ性白血病

本項では、小児における MT103-205 試験（第 I/II 相試験）のブリナツモマブの効果の持続に関連する評価項目の結果を主に示す。さらに、国内 20130265 試験（第 Ib 相試験）における小児の結果は中間解析（20 年 月 日データカットオフ）の結果を記載する。

MT103-205 試験では、ブリナツモマブの効果の持続は RFS、TTHR を基に評価した。RFS 及び TTHR は、コア試験期間に CR を達成した（すなわち、臨床的に意味のある有効性のベネフィットを示した）被験者を対象に評価した。RFS は最初の CR 達成から最初の再発まで又はあらゆる原因による死亡が確認されるまでの期間と定義した。TTHR は最初の CR 達成から最初の再発又は病勢進行による死亡までの期間と定義した。再発が確認されず、かつ病勢進行による死亡例でない場合、最終骨髄評価時点又は CR を確認した最終生存追跡調査来院日で打ち切りとした。なお、TTHR の結果は第 2.2.1.3.2.2 項に記載した。MT103-205 試験のデータカットオフ日は 2015 年 1 月 12 日であり、長期追跡調査を継続中である。

20130265 試験では、ブリナツモマブの効果の持続は RFS 及び TTHR の結果を基に評価した。RFS 及び TTHR は導入期に CR を達成した被験者を対象とした。RFS は最初の CR 達成から最初の再発又はあらゆる原因による死亡が確認されるまでの期間、TTHR は最初の CR 達成から最初の再発、病勢進行又は病勢進行による死亡が確認されるまでの期間と定義した。データカットオフ時点（20 年 月 日）で、すべての被験者がブリナツモマブの投与を中止していた。9 例中 6 例が試験を継続中であり、3 例は死亡した。

5.2.1 無再発生存期間（RFS）

MT103-205 試験では、第 I 相パート（試験参加期間がより長期）の被験者（FAS）の RFS の中央値は、7.9 カ月（95%CI : 3.0~12.4）であり、観察期間の中央値は 23.5 カ月であった（Table 14-04-3-1-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。第 I 及び第 II 相パートの 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS 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（Table 14-04-3-4-1 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。また、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS のうち、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者を対象に、末梢血球数に基づく細分類別の RFS を解析した。末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 達成被験者（12 例）における RFS の中央値は 8.1 カ月（95%CI : 1.9~13.9）であり、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 達成被験者（11 例）では 3.5 カ月（95%CI : 0.6~16.4）であった（Figure 14-04-61-2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。このように、RFS の中央値は末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 達成被験者と比較して、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 達成被験者で短かった。しかし、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 3 例は、ブリナツモマブの追加投与により最終的に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成したことから、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 達成被験者でもベネフィットが示された。

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 例におけるデータカットオフ時点（20 年 月 日）の RFS 及び TTHR の範囲はいずれも 0.0~4.9 カ月であった（Section 10.2 of Study 20130265 Interim analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

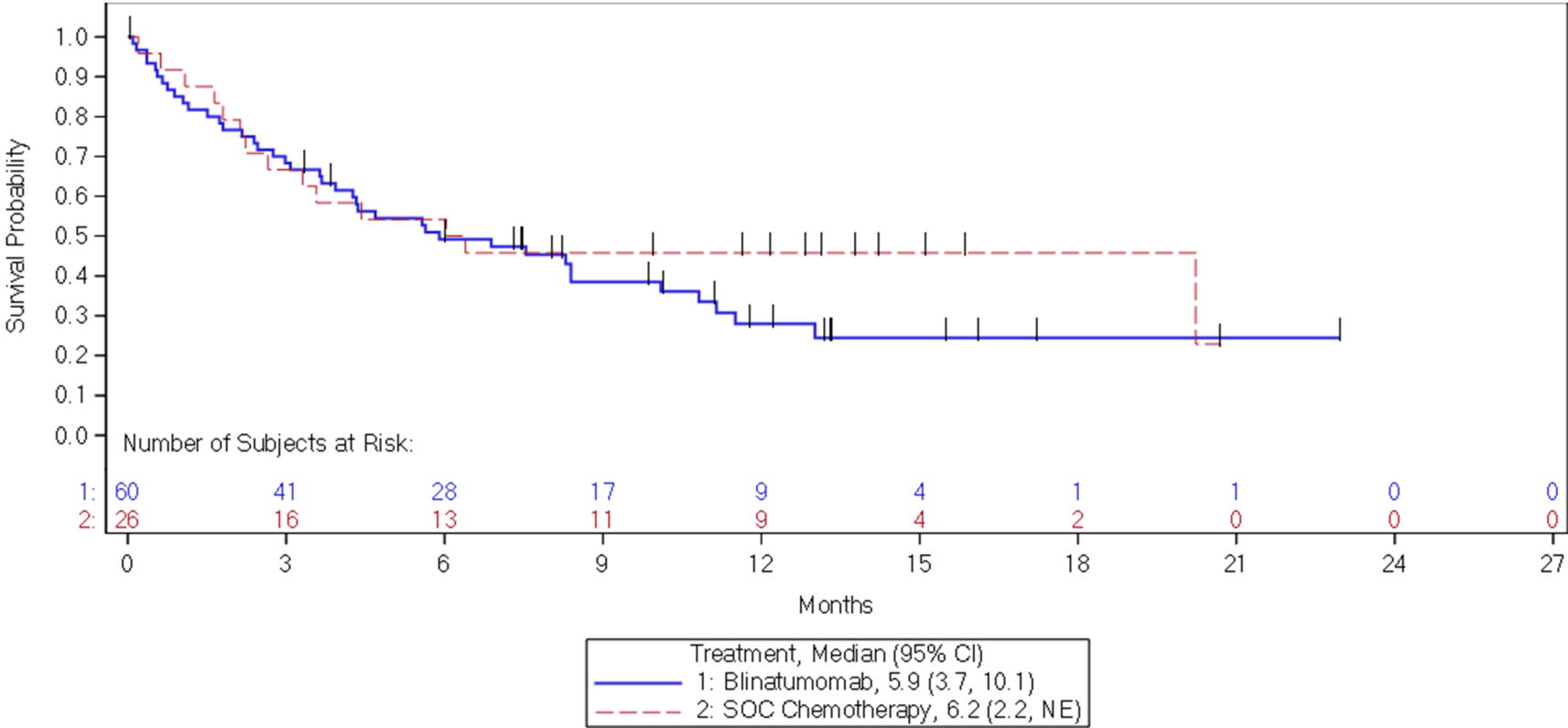
5.2.2 結論

MT103-205 試験では、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS において最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者の 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 : 11.5 カ月)。また、5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS のうち、最初の 2 サイクル以内に CR を達成した被験者で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 (12 例) における RFS の中央値は 8.1 カ月 (95%CI : 1.9~13.9) であり、既存治療による有効性が限られる小児 R/R B-ALL においても、ブリナツモマブにより臨床的に意義のある RFS の延長が認められた。また、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 3 例は、ブリナツモマブの追加投与により最終的に末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1 を達成したことから、末梢血球数の不十分な回復を伴う骨髄 M1 の達成被験者においてもベネフィットが示された。

日本人を対象とした 20130265 試験では、被験者数が限られており、中間解析 (20■年 ■月 ■日 データカットオフ) のデータであるが、RFS において MT103-205 試験と異なる傾向は認められなかった。

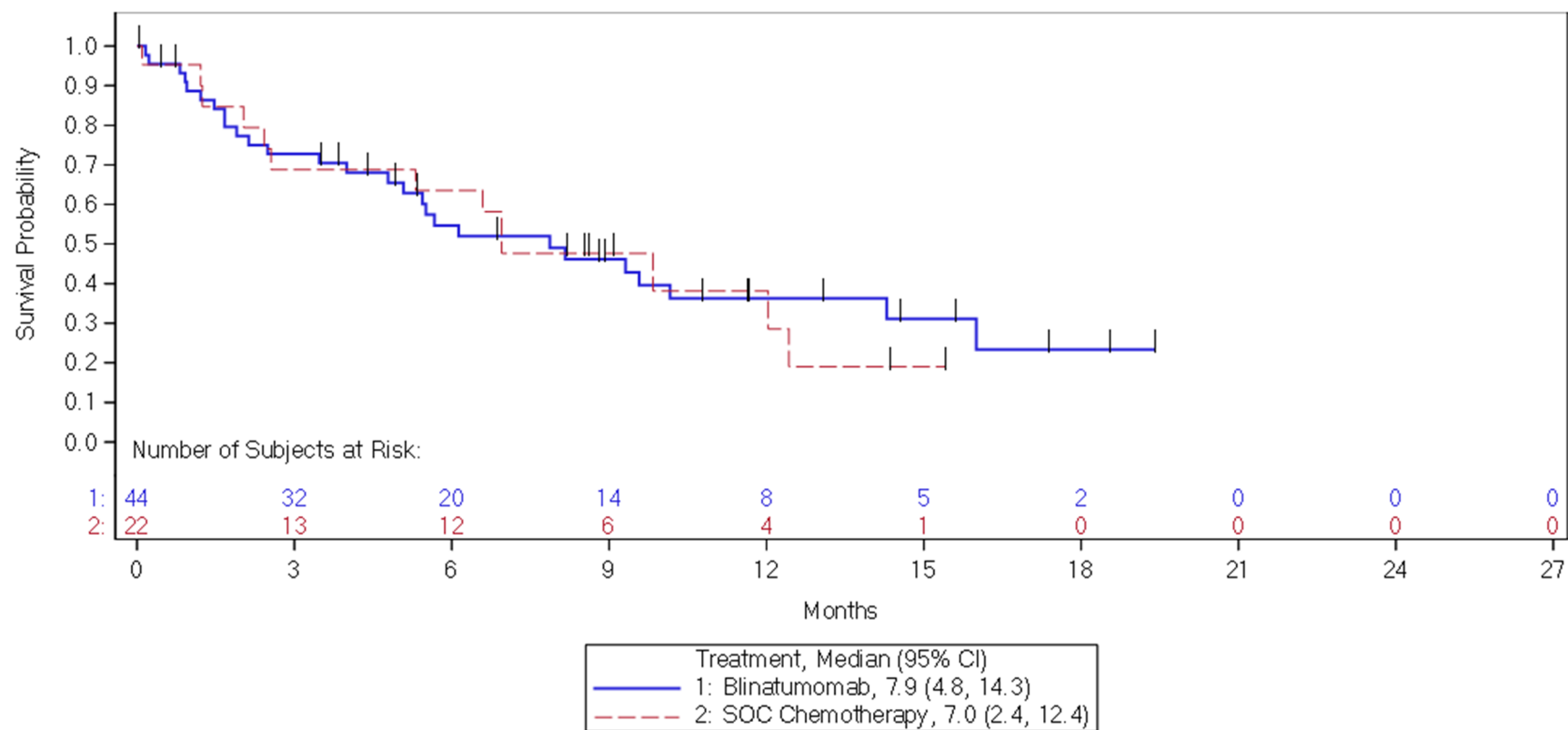
6. 付録

表 73 クロファラビン又はクロファラビンベースのレジメン群の OS の KM 曲線（FAS）：00103311 試験



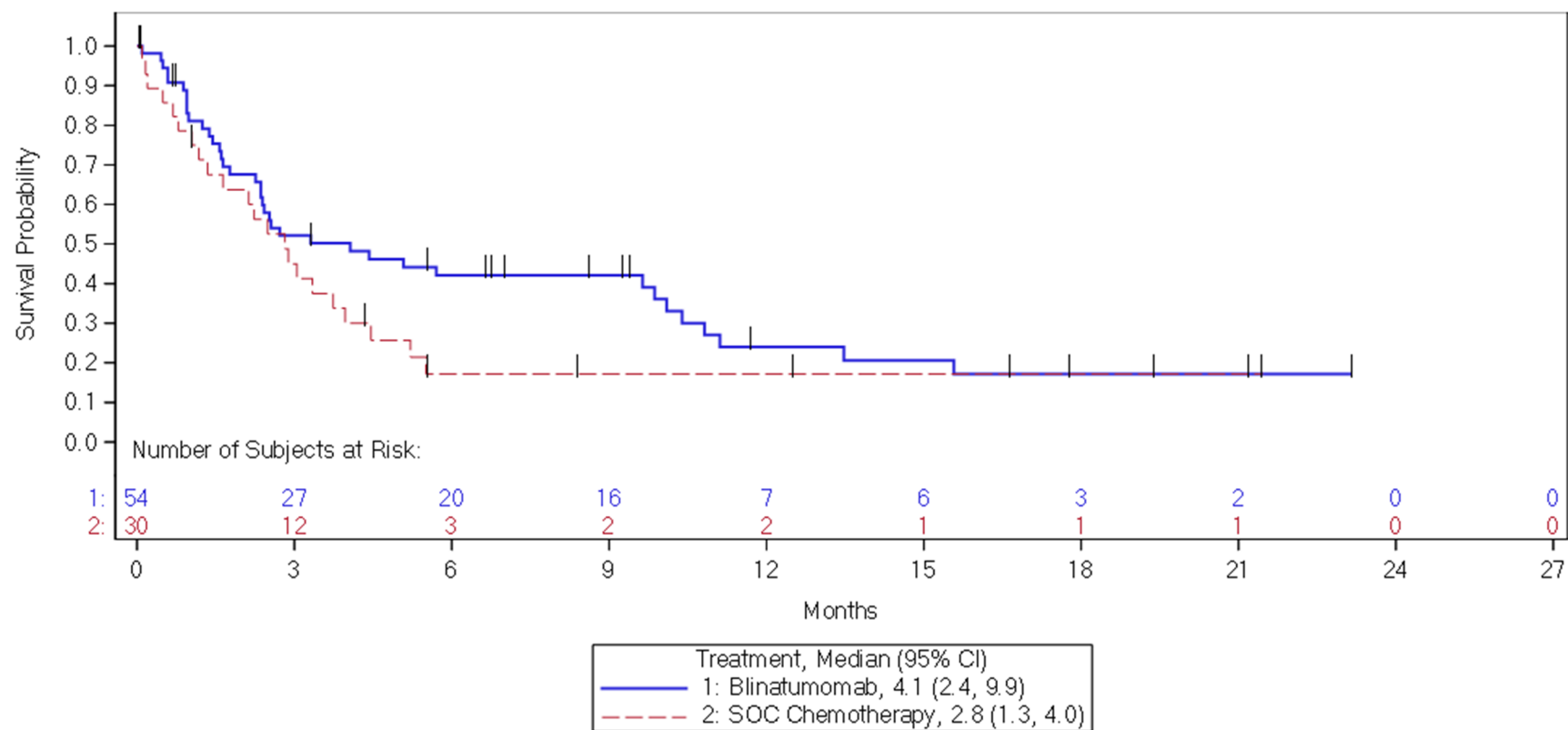
FAS = full analysis set; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

表 74 HiDAC ベースのレジメン群の OS の KM 曲線 (FAS) : 00103311 試験



FAS = full analysis set; HiDAC = high-dose cytarabine; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

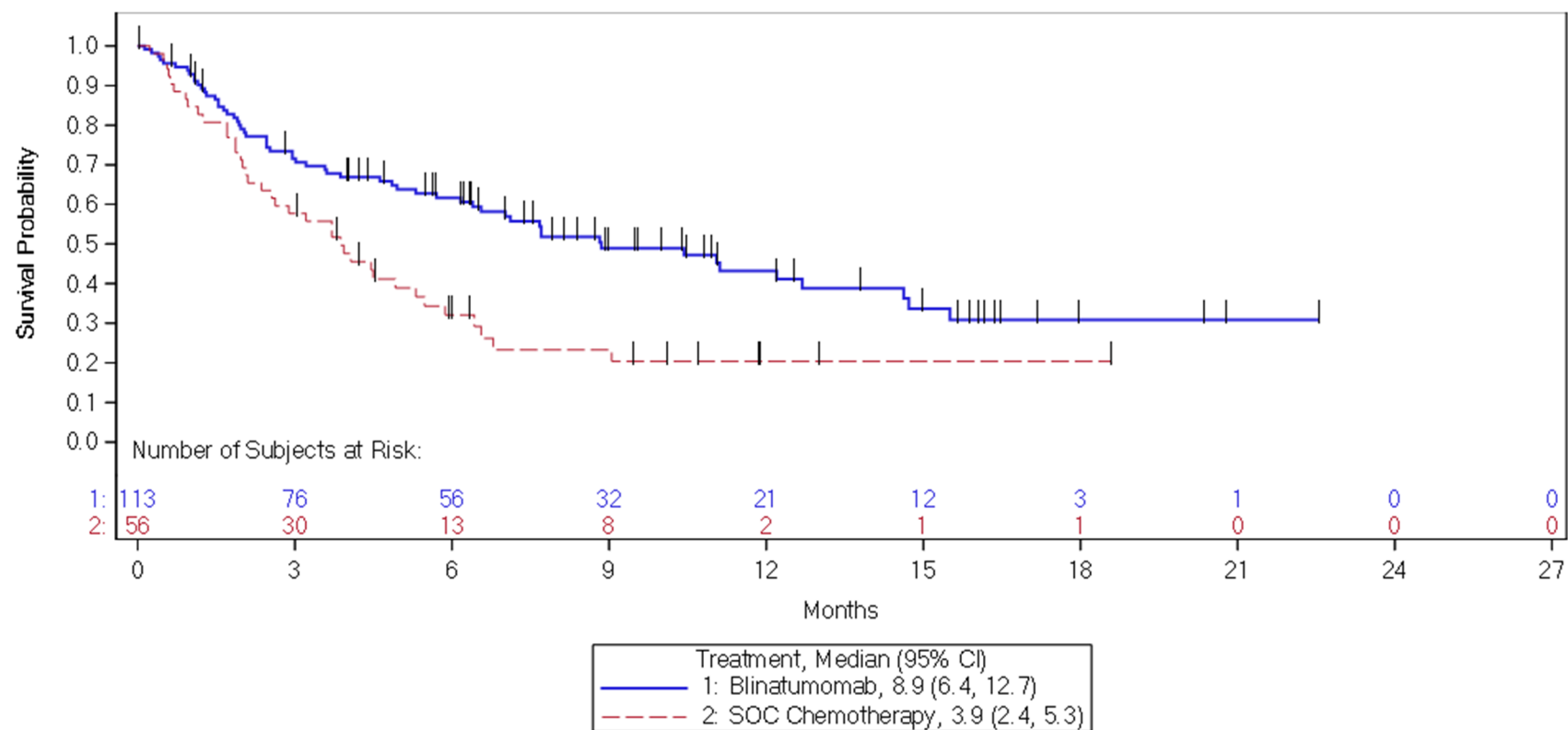
表 75 HDMTX ベースのレジメン群の OS の KM 曲線 (FAS) : 00103311 試験



A censored subject is indicated by a Vertical Bar |.

FAS = full analysis set; HDMTX = high-dose methotrexate; KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

表 76 アントラサイクリンを含む又は含まないFLAGベースのレジメン群のOSのKM曲線（FAS）：00103311試験



FAS = full analysis set; FLAG = fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim); KM = Kaplan-Meier; OS = overall survival

表 77 3、6、9 及び 12 カ月生存率：MT103-205 試験（5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ FAS）

Month	% (N=70)	[95% exact CI]
3	74.3	(61.9, 83.2)
6	54.2	(41.4, 65.3)
9	44.9	(32.2, 56.8)
12	34.2	(21.4, 47.3)

CI = confidence interval; FAS = full analysis set

Source: Table t14-04-102-001 of Study MT103-205 Primary analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5

7. 引用文献

- 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.
- Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med*. 2002;21:2449-2463.
- Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics*. 1982;38:29-41.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:4642-4649.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586.
- 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.
- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is 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.
- Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24:1917-1923.
- Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 2010;116:5568-5574.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
- Lauten M, Möricke A, Beier R, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*. 2012;97(7):1048-1056.
- 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.
- Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*. 1989;10:1-10.
- 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.

目次

1.	医薬品への曝露	5
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	5
1.1.1	総括的安全性評価計画	5
1.1.2	統計解析及び方法	8
1.1.2.1	解析対象集団	8
1.1.2.2	解析の統計手法	8
1.1.2.3	有害事象	8
1.1.2.4	注目すべき有害事象 (EOI)	8
1.1.2.5	Minimum Critical Toxicities	9
1.2	全般的な曝露状況	9
1.2.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	10
1.2.1.1	ブリナツモマブの曝露状況	11
1.2.1.2	標準化学療法の曝露状況	11
1.2.2	海外試験統合解析	12
1.2.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	12
1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	13
1.3.1	被験者の内訳	13
1.3.1.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	13
1.3.1.2	海外試験統合解析	14
1.3.1.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	17
1.3.2	人口統計学的特性及びその他のベースライン特性	18
1.3.2.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	18
1.3.2.2	海外試験統合解析	18
1.3.2.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	20
2.	有害事象	21
2.1	有害事象の解析	21
2.1.1	有害事象の要約	21
2.1.1.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	21
2.1.1.2	海外試験統合解析	22
2.1.1.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	25
2.1.2	比較的良好に見られる有害事象	26
2.1.2.1	比較的良好に見られる有害事象	26
2.1.2.2	グレード 3 又はグレード 4 の有害事象	38
2.1.2.3	治験薬と関連のある有害事象	40
2.1.2.4	サブグループ解析	41
2.1.3	死亡	46
2.1.3.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	47
2.1.3.2	海外試験統合解析	49
2.1.3.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	50
2.1.4	その他の重篤な有害事象	50
2.1.4.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	50
2.1.4.2	海外試験統合解析	52
2.1.4.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	54
2.1.5	その他の重要な有害事象	54
2.1.5.1	投与中断又は中止に至った有害事象	54
2.1.5.2	注目すべき有害事象 (EOI)	57
2.1.5.3	Minimum Critical Toxicities	92
2.1.5.4	免疫原性	97
2.1.6	器官別又は症候群別の有害事象の解析	97

2.1.7	長期曝露時の安全性.....	97
2.2	個別有害事象の叙述.....	98
3.	臨床検査値の評価.....	99
3.1	海外試験	99
3.1.1	生化学検査値	99
3.1.2	血液学的検査値	101
3.1.3	凝固能検査値	103
3.1.3.1	プロトロンビン時間国際標準比、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間 及びフィブリノゲン.....	103
3.1.3.2	免疫グロブリン G (IgG)	103
3.1.3.3	フィブリノゲン	103
3.2	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	104
4.	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	105
4.1	海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)	105
4.2	海外試験統合解析.....	105
4.3	国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)	105
5.	特別な被験者集団及び状況下における安全性.....	106
5.1	内因性要因	106
5.1.1	人口統計学的特性別及び疾患別の安全性.....	106
5.1.2	小児被験者における安全性.....	106
5.2	外因性要因	106
5.3	薬物相互作用	106
5.4	妊娠及び授乳時の使用.....	106
5.5	過量投与	107
5.6	薬物乱用	107
5.7	離脱症状及び反跳現象.....	107
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	107
6.	臨床試験以外の情報源より報告された有害事象.....	108
6.1	医師主導試験	108
6.2	市販後データ	108
7.	付録	109
7.1	Safety for Study 00103311 Individual Standard of Care Chemotherapy Arms.....	109
7.2	叙述の記載箇所	112
8.	引用文献	113

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ADA	anti-drug antibody (抗薬物抗体)
AESI	adverse event of special interest (特に注目すべき有害事象)
ALL	acute lymphoblastic leukemia (急性リンパ性白血病)
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)
CD	cluster of differentiation (分化抗原群)
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)
CLS	capillary leak syndrome (毛細血管漏出症候群)
CNS	central nervous system (中枢神経系)
CR	complete remission (完全寛解)
CrCL	creatinine clearance (クレアチニンクリアランス)
CRh*	complete remission with partial hematologic recovery (造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解)
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery (造血機能の回復が不十分な完全寛解)
CRS	cytokine release syndrome (サイトカイン放出症候群)
CSF	cerebrospinal fluid (脳脊髄液)
CSR	clinical study report (総括報告書)
CT	computed tomography (コンピュータ断層撮影)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
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)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸がん臨床試験グループ)
EOI	events of interest (注目すべき有害事象)
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-グルタミルトランスフェラーゼ)
HCV	Hepatitis C virus (C型肝炎ウイルス)
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)
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (造血幹細胞移植)
IgG	immunoglobulin G (免疫グロブリンG)
IL	interleukin (インターロイキン)
IFN-γ	interferon gamma (インターフェロンγ)
INR	international normalized ratio (国際標準比)
iSAP	integrated statistical analysis plan (統合統計解析計画書)
ISS	integrated summary of safety (統合安全性概要)
J-SCS	summary of clinical safety for JNDA (国内申請用安全性概要)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (国際医薬用語集)
MRD	minimal residual disease (微小残存病変)
MRI	magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像法)
NEC	not elsewhere classified (他に分類されない)
OS	overall survival (全生存期間)

略語又は用語	定義／説明
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	pharmacodynamics (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	pharmacokinetics (薬物動態)
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy (進行性多巣性白質脳症)
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)
PTT	partial thromboplastin time (部分トロンボプラスチン時間)
QTc	corrected QT (補正 QT)
R/R	relapsed or refractory (再発又は難治性)
SAP	statistical analysis plan (統計解析計画書)
SD	standard deviation (標準偏差)
SMQ	standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query (MedDRA 標準検索式)
TEAE	treatment-emergent adverse event (試験治療下で発現した有害事象)
TLS	tumor lysis syndrome (腫瘍崩壊症候群)
TNF- α	tumor necrosis factor alpha (腫瘍壊死因子 α)
ULN	upper limit of normal (基準値上限)

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 総括的安全性評価計画

本モジュール 2.7.4 に使用する臨床試験の一覧を表 1 に示す。

ブリナツモマブの臨床的安全性を評価する上で、まず海外で実施された成人のフィラデルフィア染色体陰性 (Ph-) 再発又は難治性 (R/R) B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) を対象とした第 III 相非盲検ランダム化比較試験である 00103311 試験の安全性成績を示した。ブリナツモマブの安全性の評価は、ブリナツモマブ群と標準化学療法群の安全性データを比較した解析結果に基づいている。00103311 試験は、米国においてブリナツモマブの迅速承認の要件であった post-marketing requirement 試験である。本試験は、有効性の主要評価項目である全生存期間 (OS) について標準化学療法に対するブリナツモマブの優越性が示されたため、データモニタリング委員会の勧告を受けて早期に中止となった。

上記に加え、以下に示す急性リンパ性白血病 (ALL) の患者別に統合した各集団の安全性データ (統合安全性概要 [ISS]、モジュール 5.3.5.3-3(1)) により、ブリナツモマブの安全性成績を示した。

- 成人 Ph-R/R B-ALL 被験者 (以下、成人 Ph-R/R B-ALL 集団) :
00103311 試験 (ブリナツモマブ群のみ、N=267)、MT103-211 試験 (N=225) 及び MT103-206 試験 (N=36 [全被験者のうち 2 例はフィラデルフィア染色体陽性 (Ph+) R/R B-ALL であった]) のデータを統合
- 小児 R/R B-ALL 被験者 (以下、小児 R/R B-ALL 集団) :
MT103-205 試験 (N=93) 及び 20130320 試験 (N=40) のデータを統合
- 成人 Ph+R/R B-ALL 被験者 (以下、成人 Ph+R/R B-ALL 集団) :
20120216 試験のみ (N=45) のデータを提示
- R/R B-ALL の全被験者 (以下、R/R B-ALL 統合) :
上記の全試験 (N=706) のデータを統合
- 微小残存病変 (MRD) 陽性 B-ALL 被験者 (以下、成人 MRD+B-ALL 集団) :
MT103-202 試験 (N=21) 及び MT103-203 試験 (N=116) のデータを統合
- 上記の全 8 試験 (N=843) を統合 (以下、B-ALL 統合)

さらに日本人におけるブリナツモマブの安全性について、国内で実施した R/R B-ALL 患者を対象とした第 Ib/II 相試験である 20130265 試験の第 Ib 相パートの安全性成績を、成人 (Ph-R/R B-ALL) 及び小児 (R/R B-ALL) 被験者それぞれに分けて示した。

本承認申請において、ブリナツモマブの安全性及び有効性評価に用いる試験の要約を表 2、モジュール 2.5 に示した。成人の Ph-R/R B-ALL 患者を対象とした 00103311 試験及び MT103-211 試験、成人の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-206 試験、小児の R/R B-ALL 患者を対象とした MT103-205 試験、成人の Ph+R/R B-ALL 患者を対象とした 20120216 試験、並びに国内で実施した成人の Ph-R/R B-ALL 患者及び小児の R/R B-ALL 患者を対象とした 20130265 試験を評価資料とした。

安全性の評価は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の標準的な分析のほか、臨床検査、バイタルサイン測定及び免疫原性検査等を含む幅広い安全性データの分析に基づいて行った。なお、該当する項目では、治験依頼者が別途行った医学的な症例検討結果も示した。注目すべき有害事象（EOI）の評価は Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す EOI search strategy を用いて行った。統合データの統計解析は、統合統計解析計画書（iSAP、モジュール 5.3.5.3-3(2)）に基づき実施した。さらに、臨床試験以外の安全性情報として、定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）から、市販後安全性情報を要約し本項に示した。

表 1 安全性評価に関わる臨床試験の要約

試験番号 (資料の区分)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	安全性解析対象集団
成人 Ph-R/R B-ALL			
00103311 (評価資料)	有効性 安全性	・第 III 相 ・ランダム化 ・対照あり ・非盲検 ・多施設共同	ブリナツモマブ群 267 例、標準化学療法群 109 例
MT103-211 (評価資料)	有効性 安全性 PK/PD	・第 II 相 ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	225 例（189 例に治験実施計画書第 3.0 版、36 例に第 4.0 版を適用）
MT103-206 (評価資料)	有効性 安全性 QTc 評価 PK/PD	・第 II 相 ・単群 ・非盲検 ・多施設共同 ・用量設定	36 例
20130265 (評価資料)	有効性 安全性 PK/PD	・第 Ib/II 相 ^a ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	5 例
小児 R/R B-ALL			
MT103-205 (評価資料)	有効性 安全性 PK/PD	・第 I/II 相 ・単群 ・非盲検 ・多施設共同 ・用量探索	93 例（第 I 相：49 例、第 II 相：44 例）：70 例に承認用量（5～15 µg/m ² /day）を投与
20130320 (参考資料)	安全性 有効性	・拡大アクセス ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	約 80 例を予定（本製造販売承認申請では 40 例のデータカットオフ日のデータを使用）
20130265 (評価資料)	有効性 安全性 PK/PD	・第 Ib/II 相 ^a ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	9 例
成人 Ph+R/R B-ALL			
20120216 (評価資料)	有効性 安全性 PK	・第 II 相 ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	45 例
成人 MRD+B-ALL			
MT103-202 (参考資料)	有効性 安全性 PK/PD	・第 II 相 ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	21 例
MT103-203 (参考資料)	有効性 安全性 QTc 評価	・第 II 相 ・単群 ・非盲検 ・多施設共同	116 例

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、MRD=微小残存病変、PD=薬力学、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、PK=薬物動態、QTc=補正 QT、R/R=再発又は難治性

a：第 Ib 相パートの試験成績のみを示した。

1.1.2 統計解析及び方法

統合解析は、iSAP version 2.0（2016年5月6日作成）に基づき実施した。00103311試験の統計解析は統計解析計画書（SAP）version 2.0（2014年12月1日作成）、国内20130265試験の統計解析はSAP version 2.0（2016年10月6日作成）に基づき実施した。以下に実施した統計解析の概要を示す。

1.1.2.1 解析対象集団

00103311試験の統計解析及び統合解析では、試験にランダム化又は登録された被験者を最大の解析対象集団（FAS）、治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。人口統計学的特性、ベースライン疾患特性及び被験者の内訳はFASを対象に、有害事象、治験薬曝露、臨床検査及びその他の安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象に解析を行った。

国内20130265試験の解析では、治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とし、いずれの解析も安全性解析対象集団を対象に実施した。

1.1.2.2 解析の統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。p値は記述的な目的のみの記載であり、多重性の調整は行わなかった。

連続量データの評価項目については、平均値、標準偏差（SD）、中央値、25パーセンタイル値、75パーセンタイル値、最小値及び最大値を示した。離散データの評価項目については、頻度及び割合を示した。イベント発現までの期間の評価項目については、四分位数のKaplan-Meier推定量とその95%信頼区間を示した。

1.1.2.3 有害事象

有害事象のコード化には国際医薬用語集（MedDRA）を使用し、器官別大分類及び基本語別に集計した。本モジュール2.7.4で使用したMedDRAのversionを下表に示す。有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（CTCAE）に基づき判断した。

本モジュール 2.7.4 で使用した MedDRA version

	MedDRA version
00103311 試験	18.1
統合解析	18.1
20130265 試験	20.0

1.1.2.4 注目すべき有害事象（EOI）

国際医学団体協議会（CIOMS）で用いられる定義に基づき、慎重なモニタリングを必要とするEOIを評価した（なお、CIOMSは「特に注目すべき有害事象 [AESI] 」としている）。

EOIは重篤性に関わらず、影響を受けやすい被験者においてより重篤な病状の前兆又は前駆症状になる可能性のある事象を含む（CIOMS VI、2005）。EOIは非臨床試験からの情報、同種医薬品からの情報、臨床試験及び／又は市販後使用経験から得られたデータ等を評価することにより特定した。EOIの検索方法には、MedDRA標準検索式（SMQ）又は確立されたSMQがない場合、Amgen社が定義したMedDRA検索方法を用いた。EOIに対応する基本語はすべてMedDRAによりコード化した。また、EOIの検索方法には狭域又は広域を用いた。ブリナツモマブ臨床開発プログラム期間中、EOIは新たに発生する安全性データを反映し定期的に更新される。事前に特定されたEOIは、神経学的事象（脳神経障害を含む）、サイトカイン放出症候群（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（進行性多巣性白質脳症 [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、並びに免疫原性とした。

1.1.2.5 Minimum Critical Toxicities

Minimum critical toxicitiesはすべての新規医薬品の開発計画時に明確に検討すべき毒性として設定した。ブリナツモマブの minimum critical toxicities として、骨髄毒性（血球減少症）、肝毒性、腎毒性、不整脈、痙攣及びトルサード・ド・ポアントーQT延長を検討した。

- 骨髄毒性は、SMQ「造血障害による血球減少症」の狭域に該当する有害事象を評価した（第2.1.5.3.1項）。
- 肝毒性は、SMQ「薬剤に関連する肝障害」の狭域検索及びHyの法則により特定された潜在的肝毒性に該当する有害事象を評価した。臨床検査値異常がHyの法則の定義に該当する被験者については、この基準を構成する臨床検査項目（アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ [ALP]）のプロットを作成した。肝酵素上昇はEOIとして評価した（第2.1.5.3.2項）。
- 腎毒性は、SMQ「急性腎不全」及び器官別大分類「腎および尿路障害」に該当する有害事象を評価した（第2.1.5.3.3項）。
- 不整脈、痙攣及びトルサード・ド・ポアントーQT延長は、SMQ「トルサード・ド・ポアント／QT延長」、「不整脈」及び「痙攣」に該当する有害事象を評価した（第2.1.5.3.4項）。

1.2 全般的な曝露状況

臨床的安全性評価に使用した9試験の治験実施計画書に定められた用法・用量を表2に示す。国内で実施した20130265試験は成人と小児で用量が異なるため、成人 Ph-R/R B-ALL と小児 R/R B-ALL の欄にそれぞれ記載した。

表 2 各試験におけるブリナツモマブの用法・用量

試験実施 計画書番号	用量	用法	最大サイクル数
成人 Ph⁻R/R B-ALL			
00103311	9 µg/day 28 µg/day	ブリナツモマブ 9 µg/day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 28 µg/day を投与	最大 9 サイクル† （4 週間投与後 2 週間休薬；維持療法としてさらに最大 4 サイクル [4 週間投与後 8 週間休薬]）
MT103-211	9 µg/day 28 µg/day	ブリナツモマブ 9 µg/day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 28 µg/day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）；再治療を行う場合、さらに最大 3 サイクル
MT103-206	5 µg/m ² /day 15 µg/m ² /day 30 µg/m ² /day	ブリナツモマブ 5 µg/m ² /day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 15 µg/m ² /day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）；再治療を行う場合、さらに最大 3 サイクル
20130265	9 µg/day 28 µg/day	ブリナツモマブ 9 µg/day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 28 µg/day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）
小児 R/R B-ALL			
MT103-205	3.75～ 60 µg/m ² /day	第 I 相：ブリナツモマブ 3.75～60 µg/m ² /day cIV、4 週間投与／2 週間休薬 第 II 相：第 I 相に基づくブリナツモマブの推奨用量として、1 サイクル目の 1 週目に 5 µg/m ² /day、その後の期間は 15 µg/m ² /day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）；再治療を行う場合、さらに最大 3 サイクル
20130320	5 µg/m ² /day 15 µg/m ² /day	ブリナツモマブ 5 µg/m ² /day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 15 µg/m ² /day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）
20130265	5 µg/m ² /day 15 µg/m ² /day	ブリナツモマブ 5 µg/m ² /day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 15 µg/m ² /day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）
成人 Ph⁺R/R B-ALL			
20120216	9 µg/day 28 µg/day	ブリナツモマブ 9 µg/day を cIV 投与（1 サイクル目の 1 週目）、その後の期間は 28 µg/day を投与 奏効例：最大 3 サイクルを追加	最大 5 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）
成人 MRD⁺B-ALL			
MT103-202	15 µg/m ² /day 30 µg/m ² /day	ブリナツモマブ 15 µg/m ² /day を cIV 投与；病状が安定しており、15 µg/m ² /day を 1 サイクル投与後に奏効が得られない被験者では 30 µg/m ² /day への用量漸増を可とした 奏効例：3 サイクルを追加	最大 10 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）
MT103-203	15 µg/m ² /day	ブリナツモマブ 15 µg/m ² /day を cIV 投与	最大 4 サイクル（4 週間投与後 2 週間休薬）；再治療を行う場合、さらに最大 2 サイクル

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、cIV=持続点滴静脈内、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

†：導入期の 2 サイクル及び地固め療法期の 3 サイクルを含む

1.2.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験では、405 例の被験者がランダム化された（標準化学療法群 134 例、ブリナツモマブ群 271 例）。標準化学療法にランダム割付けされた被験者では、あらかじめ規定した以下の 4 種類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のいずれかを施行した。

- フルダラビン＋シタラビン（Ara-C）＋顆粒球コロニー刺激因子（フィルグラスチム）：FLAG
- 高用量 Ara-C（HiDAC）

- 高用量メトトレキサート (HDMTX) を含む併用療法
- クロファラビン又はクロファラビンを含むレジメン

405 例中 376 例（標準化学療法群 109 例、ブリナツモマブ群 267 例）が 1 回以上の治験薬投与を受け、安全性解析対象集団とされた。両投与群とも、有害事象による投与中断が 7 日以内の場合は、投与中断後にそのサイクルを継続して治療を再開した。投与中断が 7 日を超過した場合は、新しいサイクルを開始した。また、投与期間が 14 日に満たない不完全な治療サイクルは当該サイクルを実施し直すこととした。中断の長さが 14 日を超えた被験者では試験を中止した。

ブリナツモマブ群は標準化学療法群より投与期間が大幅に長く、これは両投与群の投与スケジュールが異なるためであった。平均治療曝露期間は標準化学療法群で 50 日、ブリナツモマブ群で 122 日であった。投与群間の曝露期間の差を調整するため、曝露期間で調整した有害事象の発現件数（100 人年当たりの有害事象発現件数：有害事象の総件数 × 100 / 総曝露期間 [人年]）を投与群ごとに算出した（第 2.1.2.1.1 項）。

1.2.1.1 ブリナツモマブの曝露状況

00103311 試験の安全性解析対象集団におけるブリナツモマブの曝露状況を Table 3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。また、サイクル別でのブリナツモマブの曝露状況を Table 14-5.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

導入期（2 サイクル）及び地固め療法期（最大 3 サイクル）における 1 回の治療サイクルは 6 週間と規定され、4 週間のブリナツモマブ投与と 2 週間の休薬で構成された。その後の維持期では、1 回の治療サイクルは 12 週間と規定され、4 週間のブリナツモマブ投与と 8 週間の休薬で構成された。維持期は最長 12 カ月間すなわち 4 サイクルの追加を可能とした。

ブリナツモマブが投与された 267 例において、ブリナツモマブ投与期間の中央値（範囲）は 54.1（0～258）日であった。27 例（10.1%）が導入期及び地固め療法期の 5 サイクルを完了し、維持期の治療を開始した。完了したサイクル数の中央値（範囲）は 2.0（0～9）であった。被験者に投与された累積投与量（[各投与期間] × [各投与量] の合計）の中央値（範囲）は 1264.9 µg（4～6935）であった。

1.2.1.2 標準化学療法の曝露状況

00103311 試験で標準化学療法群に割り付けられた被験者は、あらかじめ規定した 4 種類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いずれか一つが施行され、治療開始後はレジメンを変更しないこととした。00103311 試験の安全性解析対象集団における標準化学療法の曝露状況を Table 4 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

109 例が 1 回以上の治験薬投与を受け、安全性解析対象集団とされた。施行サイクル数の中央値（範囲）は 1.0（1～4）であった。最も多用された標準化学療法は、アントラサイクリン併用又は非併用の FLAG であり、49 例（45.0%）に施行された。

1.2.2 海外試験統合解析

統合解析した海外試験 8 試験の安全性解析対象集団におけるブリナツモマブの曝露状況の要約を Table 7 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。また、再治療期がある試験での再治療期のブリナツモマブの曝露状況の要約を Table iss-05.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、サイクル別のブリナツモマブの曝露状況を Table iss-05.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (N=528)、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (N=45)、小児 R/R B-ALL 集団 (N=133) 及び成人 MRD+B-ALL 集団 (N=137) において、曝露期間の中央値 (範囲) はそれぞれ 47.95 (0.4~258.3) 日、53.90 (11.0~141.1) 日、28.10 (1.6~146.4) 日及び 55.50 (0.7~195.7) 日であった。ブリナツモマブの総曝露量を Section 1.3.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

成人 Ph-R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団、小児 R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団において、開始したサイクル数の中央値 (範囲) はそれぞれ 2 (1~9)、2 (1~5)、1 (1~6) 及び 2 (1~7) であり、完了したサイクル数の中央値 (範囲) はそれぞれ 1 (0~9)、2 (0~5)、1 (0~5) 及び 1 (0~7) であった。

5 サイクル目までの各サイクルを開始又は完了した被験者の割合は、統合した解析集団間で同程度であった。

統合解析に含まれた全試験 (B-ALL 統合) での TEAE による投与中断率は全体で約 30%であり、小児 R/R B-ALL 集団における 18.0%から、成人 Ph+R/R B-ALL 集団における約 36%までの範囲であった。また、TEAE による投与中止率は全体で 14.5%であり、成人 Ph+R/R B-ALL 集団における 6.7%から、MRD+B-ALL 集団における 16.8%までの範囲であった。

1.2.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

20130265 試験ではデータカットオフ時点 (20██年██月██日) の第 Ib 相パートの結果を以下に示す。本試験の安全性解析対象集団について、成人及び小児被験者におけるブリナツモマブの曝露状況を Table 14-5.1.1 及び Table 14-5.1.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。サイクル別のブリナツモマブの曝露状況を Table 14-5.2.1 及び Table 14-5.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。

導入期 (最大 2 サイクル) 及び地固め療法期 (最大 3 サイクル) を最大計 5 サイクルまで実施した。1 回の治療サイクルは 6 週間と規定され、4 週間のブリナツモマブ投与と 2 週間の休薬で構成された。

成人被験者では、ブリナツモマブが投与された全 5 例におけるブリナツモマブ投与期間の中央値 (範囲) は 108.0 (56~140) 日であった。全 5 例が 2 サイクル以上の投与を受け、このうち、2 例 (40.0%) は 5 サイクルの投与を受けた。8 日間以上の投与中断後にブリナツモマブの投与を再開した被験者は認められなかった。投与中断は 2 例で行われ、そのうちの 1 例の理由は有害事象であった。被験者に投与された累積投与量の中央値 (範囲) は 2890.6 (1434~3785) µg であった。

小児被験者では、ブリナツモマブが投与された全 9 例におけるブリナツモマブ投与期間の中央値 (範囲) は 56.0 (11~115) 日であった。全 9 例が 1 サイクル以上の投与を受け、このうち、1 例 (11.1%) で開始したサイクル数が 5 サイクルであった。4 例 (44.4%) が 8 日間以上の投与中断後にブリナツモマブの投与を 1 サイクル再開した。投与中断は 6 例で行われ、そのうちの 5 例の理由

は有害事象であった。被験者に投与された累積投与量の中央値（範囲）は 591.3（46～1655） μg であった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 被験者の内訳

1.3.1.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験における治療は、2 サイクルの導入期、最大 3 サイクルの地固め療法期及び最大 4 サイクル（12 カ月間）の維持期で構成された。完全寛解（CR）／造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（CRh*）／造血機能の回復が不十分な完全寛解（CRi）又は骨髓奏効（骨髓芽球 5%以下）が得られた被験者は、地固め療法期及び維持期に移行することができた。導入期に CR/CRh*/CRi 又は骨髓奏効が得られなかった被験者は、導入期後に試験を中止した。試験治療を受けたが早期に中止した被験者に対し、安全性追跡期間のための来院を規定した。

本試験は主解析のデータカットオフ日（2016 年 1 月 4 日）時点で進行中であった。長期追跡期間は 20 年 月 日に早期に打ち切られた。本試験が打ち切られた時点で、126 例が生存しており、そのうち 22 例がブリナツモマブ治療を継続していた。治療を実施中の被験者は、治療を中止するか完了するまで本試験を継続した。

被験者の内訳を表 3 に示す。データカットオフ日の 2016 年 1 月 4 日までに、405 例がランダム化され（標準化学療法群 134 例、ブリナツモマブ群 271 例）、376 例が治験実施計画書に規定された治療を受けた（安全性解析対象集団）。安全性解析対象集団 376 例中、109 例は標準化学療法が施行され、267 例はブリナツモマブが投与された。ランダム化された被験者のうち、標準化学療法群の 25 例（18.7%）、ブリナツモマブ群の 4 例（1.5%）の計 29 例は治験薬が投与されなかった。投与されなかった理由は「被験者の希望」が最も多かった（標準化学療法群 22 例、ブリナツモマブ群 1 例）。

データカットオフ日時点で、被験者の 68.9%（279/405 例）が試験を中止し、31.1%（126/405 例）が継続していた。試験中止の理由は「死亡」が 60.5%（245/405 例）で最も多く、標準化学療法群では 63.4%（85/134 例）及びブリナツモマブ群では 59.0%（160/271 例）であった。

治験薬が投与された 376 例中、354 例（標準化学療法群 109 例、ブリナツモマブ群 245 例）が投与中止となった。投与中止の理由は「治験実施計画書に規定された基準要件に該当したため」が最も多かった（66.4% [269/405]）。該当した基準要件のうち、最も多かったのは「同種造血幹細胞移植（HSCT）を受ける意思があるため」であった（標準化学療法群 23.1% [31 例]、ブリナツモマブ群 21.8% [59 例]）（Table 14-1.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

表 3 被験者の内訳 (FAS) : 00103311 試験

	標準化学療法 n (%)	ブリナツモマブ n (%)	合計 n (%)
ランダム化された被験者 ^a	134 (100.0)	271 (100.0)	405 (100.0)
治験薬の投与を受けなかった被験者	25 (18.7)	4 (1.5)	29 (7.2)
有害事象	2 (1.5)	0	2 (0.5)
被験者の希望	22 (16.4)	1 (0.4)	23 (5.7)
死亡	1 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.7)
治験実施計画書規定の基準 CR/CRh*/CRiを達成することなく、病勢進 行のため寛解導入療法を早期終了	0	1 (0.4)	1 (0.2)
試験完了状況			
試験を継続中の被験者 ^b	33 (24.6)	93 (34.3)	126 (31.1)
試験を中止した被験者	101 (75.4)	178 (65.7)	279 (68.9)
参加同意の撤回	15 (11.2)	14 (5.2)	29 (7.2)
治験依頼者の決定	1 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.0)
追跡不能	0	1 (0.4)	1 (0.2)
死亡 ^c	85 (63.4)	160 (59.0)	245 (60.5)

CR=完全寛解、CRh*=造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解、CRi=造血機能の回復が不十分な完全寛解
データカットオフ日の 2016 年 1 月 4 日時点で治験実施計画書に規定された治療を継続していた被験者

a: ランダム化されたが治験薬の投与を受けなかった被験者 29 例を含む

b: データカットオフ日時点で、安全性追跡期間であった又は治療を継続中であった被験者を含む

c: このほかに 6 例が同意撤回後に死亡したと判定された (標準化学療法群 2 例及びブリナツモマブ群 4 例)

参照元: Table 9-2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

1.3.1.2 海外試験統合解析

統合解析対象集団における被験者の内訳を表 4 に示す。

成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (FAS : 532 例) の 528 例がブリナツモマブを 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。小児 R/R B-ALL 集団 (FAS : 133 例)、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (FAS : 45 例) 及び成人 MRD+B-ALL 集団 (FAS : 137 例) の各統合解析対象集団については、FAS の全被験者がブリナツモマブを 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

R/R B-ALL 統合 (FAS : 710 例) において、ブリナツモマブ投与の中止理由として比較的多かったのは、「効果不足 (19.6%)」 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団 : 17.3%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 : 37.8%、小児 R/R B-ALL 集団 : 22.6%) 及び「HSCT 又は同種 HSCT を受ける意向 (17.0%)」 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団 : 18.2%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 : 13.3%、小児 R/R B-ALL 集団 : 13.5%) であった。成人 Ph+R/R B-ALL 集団では、投与中止理由として「代替療法の要求」も多く報告された (7/45 例、15.6%) が、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 3.4% であった。

成人 MRD+B-ALL 集団 (137 例) で最も多かった投与中止理由は「有害事象」であった (22/137 例、16.1%)。

表 4 被験者の内訳（FAS）：統合解析

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=532) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=710) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=847) n (%)
治験薬の投与状況						
治験薬の投与を受けなかった被験者	4 (0.8)	0	0	4 (0.6)	0	4 (0.5)
治験薬が投与された被験者	528 (99.2)	133 (100.0)	45 (100.0)	706 (99.4)	137 (100.0)	843 (99.5)
治験薬の投与を完了した被験者	33 (6.2)	5 (3.8)	4 (8.9)	42 (5.9)	91 (66.4)	133 (15.7)
治験薬の投与を継続中の被験者	23 (4.3)	8 (6.0)	2 (4.4)	33 (4.6)	0	33 (3.9)
治験薬の投与を中止した被験者	472 (88.7)	120 (90.2)	39 (86.7)	631 (88.9)	46 (33.6)	677 (79.9)
効果不足	92 (17.3)	30 (22.6)	17 (37.8)	139 (19.6)	0	139 (16.4)
HSCT／同種 HSCT を受ける意向	97 (18.2)	18 (13.5)	6 (13.3)	121 (17.0)	0	121 (14.3)
有害事象	78 (14.7)	12 (9.0)	3 (6.7)	93 (13.1)	22 (16.1)	115 (13.6)
再発	64 (12.0)	9 (6.8)	3 (6.7)	76 (10.7)	9 (6.6)	85 (10.0)
進行	51 (9.6)	13 (9.8)	0	64 (9.0)	0	64 (7.6)
死亡	30 (5.6)	1 (0.8)	3 (6.7)	34 (4.8)	0	34 (4.0)
代替療法の要求	18 (3.4)	9 (6.8)	7 (15.6)	34 (4.8)	0	34 (4.0)
治験責任医師の決定	19 (3.6)	11 (8.3)	0	30 (4.2)	2 (1.5)	32 (3.8)
その他	5 (0.9)	15 (11.3)	0	20 (2.8)	12 (8.8)	32 (3.8)
同意の撤回	16 (3.0)	2 (1.5)	0	18 (2.5)	0	18 (2.1)
治験実施計画書違反	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	1 (0.7)	3 (0.4)

表 4 被験者の内訳（FAS）：統合解析（続き）

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=532) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=710) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=847) n (%)
試験完了状況						
試験を完了した被験者	0	5 (3.8)	0	5 (0.7)	8 (5.8)	13 (1.5)
試験を継続中の被験者	161 (30.3)	52 (39.1)	23 (51.1)	236 (33.2)	62 (45.3)	298 (35.2)
試験を中止した被験者	371 (69.7)	76 (57.1)	22 (48.9)	469 (66.1)	67 (48.9)	536 (63.3)
死亡	346 (65.0)	67 (50.4)	22 (48.9)	435 (61.3)	53 (38.7)	488 (57.6)
同意の撤回	18 (3.4)	7 (5.3)	0	25 (3.5)	1 (0.7)	26 (3.1)
その他	0	0	0	0	8 (5.8)	8 (0.9)
追跡不能	4 (0.8)	1 (0.8)	0	5 (0.7)	0	5 (0.6)
治験依頼者の決定	3 (0.6)	0	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)
有害事象	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.2)
再発	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.2)
治験責任医師の決定	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
治験実施計画書違反	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)

B-ALL=B細胞性急性リンパ性白血病、Blin=ブリナツモマブ、HSCT=造血幹細胞移植、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

FAS：試験に登録された全被験者。ただし、00103311試験に関しては、ブリナツモマブ群に割り付けられた被験者のみ含む

試験完了状況及び治験薬の投与状況は、解析のデータカットオフ日時点の被験者の状況に基づいて集計した

参照元：Table iss-01.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

1.3.1.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験における被験者の内訳を表 5 に示す。

成人被験者 5 例、小児被験者 9 例が組み入れられ、全被験者にブリナツモマブが投与された（安全性解析対象集団）。

データカットオフ（20 年 月 日）時点で、試験を完了した被験者はいなかった。成人被験者 1 例及び小児被験者 6 例は試験を継続しており、成人被験者 4 例及び小児被験者 3 例は死亡により試験を中止した。全被験者が投与を中止し、投与中止の理由は「治験実施計画書に規定された基準要件に該当したため」が最も多かった（成人被験者：2 例、小児被験者：5 例）。該当した基準要件のうち、最も多かったのは「治験実施計画書が定める治療により骨髄芽球率が 5%以下に達した後、血液学的／髄外再発したため」であった（成人被験者：1 例、小児被験者：4 例）。

表 5 被験者の内訳（FAS）：20130265 試験

	成人 (9-28 µg/day) (N=5) n (%)	小児 (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%)
組入れ例数	5 (100.0)	9 (100.0)
治験薬の投与状況		
治験薬の投与を受けなかった被験者	0	0
治験薬が投与された被験者	5 (100.0)	9 (100.0)
治験薬の投与を継続中の被験者 ^a	0	0
治験薬の投与を中止した被験者	5 (100.0)	9 (100.0)
完了	2 (40.0)	0
被験者の希望	1 (20.0)	0
病勢進行	0	4 (44.4)
治験実施計画書規定の基準	2 (40.0)	5 (55.6)
治験実施計画書が定める治療により骨髄芽球率が 5%以下に達した後、血液学的／髄外再発した	1 (20.0)	4 (44.4)
投与 2 サイクル以内に骨髄芽球率 5%以下と定義する骨髄奏効（CR/CRh*/CRi）に達しなかった	1 (20.0)	0
治療法を変更する（早急な HSCT 等）ことが被験者の最善の利益であると治験責任医師が判断した	0	1 (11.1)
試験完了状況		
試験を完了した被験者	0	0
試験を継続中の被験者 ^a	1 (20.0)	6 (66.7)
試験を中止した被験者	4 (80.0)	3 (33.3)
死亡	4 (80.0)	3 (33.3)

CR=完全寛解、CRh*=造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解、CRi=造血機能の回復が不十分な完全寛解、

HSCT=造血幹細胞移植

FAS はブリナツモマブの投与を受けたすべての被験者を含む

スクリーニング例数：成人被験者 8 例、小児被験者 10 例

a：データカットオフ日時点で投与又は試験を継続中の被験者

参照元：Table 14-1.1.1、Table 14-1.1.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

1.3.2.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験の FAS におけるベースライン人口統計学的特性を Table 11 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。安全性解析対象集団でも人口統計学的特性は同様であった。被験者は男性（59.0%）、白人（84.0%）、非ヒスパニック・ラテンアメリカ系（90.1%）が過半数を占めた。年齢の中央値（範囲）は 37.0（18～80）歳で、65 歳未満が登録被験者の 88.1%を占め、75 歳以上の割合は 3.0%であった。最も多い年齢層は 35 歳未満であった（184 例：45.4%）。性別、人種、民族性及び年齢の特性に投与群間で大きな差は見られなかった。

FAS における被験者のベースライン疾患特性を Table 12 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。安全性解析対象集団でもベースライン特性データは同様であった。米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）は多くの被験者（84.7%：343/405 例）で 0 又は 1 であり、61 例（15.1%）が 2、1 例（0.2%）が不明であった。多くの被験者は中央検査機関で測定した骨髄芽球率が 50%以上であり（75.3%）、分化抗原群（CD）19 陽性を示した（82.5%）。同種 HSCT の既往がある被験者（34.6%）も組み入れられた。ランダム化時の主要な背景及び他のベースライン特性は、投与群間で大きな差は見られなかった。

ヘモグロビン、好中球絶対数（ANC）、白血球数及び末梢血芽球のベースライン時の検査値は投与群間で同程度であった。肝機能酵素の ALT 及び AST の値は、被験者の 87.2%で基準値上限（ULN）の 3 倍以内にあり、投与群間で同様であった。ベースライン時の平均血小板数は、標準化学療法群の方がブリナツモマブ群より高かった（それぞれ $93.5 \times 10^9/L$ 及び $71.6 \times 10^9/L$ ）。

FAS におけるベースライン時の病歴及び手術歴を Table 14-2.5 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に、安全性解析対象集団におけるベースライン時の病歴及び手術歴を Table 14-2.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

安全性解析対象集団において、被験者の多く（94.4%）で病歴又は手術歴が認められた（Table 14-2.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。報告された疾患が最も多く含まれた MedDRA 器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」（52.4%）であり、MedDRA 高位語では貧血 NEC（36.2%）が最も多かった。

1.3.2.2 海外試験統合解析

統合解析に用いた B-ALL 患者の FAS におけるベースライン人口統計学的特性を Table 14 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、ベースライン疾患特性を Table 15 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

R/R B-ALL 統合（FAS：710 例）における被験者は、男性（60.1%）、白人（82.3%）が過半数を占め、欧州（65.9%）及び北米（25.6%）の試験実施施設にて多くの被験者が組み入れられた。R/R B-ALL 統合における被験者の年齢の中央値（範囲）は 32.0（0～80）歳で、65 歳未満の被験者が 88.6%を占め、最も多い年齢層は 35 歳未満であった（385/710 例：54.2%）。R/R B-ALL 統合を構成する、成人 Ph-R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び小児 R/R B-ALL 集団をそれぞれ比較した結果、性別及び人種に関する特性は類似していた（差が 10%以内）。

成人 Ph-R/R B-ALL 集団と成人 Ph+R/R B-ALL 集団との間には、ベースライン人口統計学的特性及びその他のベースライン特性における差が認められた。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、欧州で組み入れられた被験者の割合が約 10%高かった。年齢の中央値（範囲）は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団が 55.0（23～78）歳であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団の 37.5（18～80）歳より高かった。いくつかのベースライン疾患特性から、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。また、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 5%以上高かった。

- ECOG PS ≥ 2 （20.0%対 14.8%）
- 好中球数 $< 500/\mu\text{L}$ （42.2%対 30.5%）
- 腎機能障害（クレアチニンクリアランス $[\text{CrCL}] \geq 30 \sim 60 \text{ mL/min}$ ）（13.3%対 4.1%）
- 同種 HSCT の既往（44.4%対 34.2%）
- 骨髓芽球率 $\geq 50\%$ （75.6%対 65.6%）

一方、肝障害（AST 若しくは ALT $> 3 \times \text{ULN}$ 又は総ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN}$ により判定）のみ、成人 Ph-R/R B-ALL 集団の方が成人 Ph+R/R B-ALL 集団より割合が 5%以上高かった（16.9%対 6.7%）。

小児 R/R B-ALL 集団（N=133）では、全被験者が治験実施計画書の規定により 18 歳未満であり、年齢の中央値（範囲）は 8.0（0～17）歳で、7～18 歳未満の被験者が 54.9%を占めた。小児 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 5%以上高かった。

- 肝障害（AST 若しくは ALT $> 3 \times \text{ULN}$ 又は総ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN}$ により判定）（22.6%対 16.9%）
- 同種 HSCT の既往（56.4%対 34.2%）

一方、小児 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 5%以上低かった。

- 血小板数 $< 50,000/\mu\text{L}$ （42.9%対 52.1%）
- 骨髓芽球率 $\geq 50\%$ （55.6%対 65.6%）

成人 MRD+B-ALL 集団では、137 例全例が欧州で組み入れられ、ECOG PS が全例で 0 又は 1 であり、年齢の中央値（範囲）は 45.0（18～77）歳であった。ベースライン時の血小板数 $< 50,000/\mu\text{L}$ の被験者の割合は 4.4%、好中球数 $< 500/\mu\text{L}$ の被験者の割合は 0.7%、白血球数 $< 3,000/\mu\text{L}$ の被験者の割合は 19.7%であった。また、被験者の 99.3%でベースライン時の ALT 及び AST が ULN の 3 倍以下かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下であり、成人 MRD+B-ALL 集団の被験者は R/R B-ALL 統合の被験者に比較して全般的に予後は良好であったと考えられた。

成人 Ph+R/R B-ALL 集団では全例が Ph+であったが、成人 Ph-R/R B-ALL 集団でも、0.4%で Ph+の被験者が含まれた。また、小児 R/R B-B-ALL 集団では 3.8%、成人 MRD+B-ALL 集団では 7.3%の被験者で Ph+が認められた。

1.3.2.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験の FAS について、成人及び小児被験者におけるベースライン人口統計学的特性を Table 14-2.1.1 及び Table 14-2.1.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に、ベースライン疾患特性を Table 14-2.2.1 及び Table 14-2.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。

成人被験者（5 例）の性別の内訳は男性が 1 例、女性が 4 例であった。年齢の内訳は 65 歳未満（4 例）、65 歳以上（1 例）で、年齢の中央値は（範囲）は 58.0（23～75）歳であった。ECOG PS は 4 例が 0 又は 1 で、1 例が 2 であった。全 5 例が B-ALL であり、ALL の再発に関連する遺伝子異常を有する被験者はいなかった。1 例で髄外病変が認められた。同種 HSCT の既往がある被験者は 4 例であった。ベースライン時の平均白血球数は $5.04 \times 10^9/L$ 、平均好中球数 $3.58 \times 10^9/L$ 、平均血小板数は $70.60 \times 10^9/L$ であった。

成人被験者の全 5 例で病歴又は手術歴が認められた（Table 14-2.4.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。2 例以上で報告された病歴は流涙障害、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC、及び入眠および睡眠維持障害（各 3 例）、プリン代謝障害及びマグネシウム代謝障害（各 2 例）であった。

小児被験者（9 例）の性別の内訳は男性が 4 例、女性が 5 例であった。年齢の中央値（範囲）は 11.0（7～17）歳で、6 歳以下の被験者はいなかった。全 9 例で Karnofsky PS が 50%以上であった。全 9 例が B-ALL であり、2 例で ALL の再発に関連する遺伝子異常（いずれも低二倍体）が認められた。髄外病変は 1 例で認められた。同種 HSCT の既往がある被験者は 6 例であった。ベースライン時の平均白血球数は $4.64 \times 10^9/L$ 、平均好中球数 $1.84 \times 10^9/L$ 、平均血小板数は $82.78 \times 10^9/L$ であった。

小児被験者の全 9 例で病歴又は手術歴が認められた（Table 14-2.4.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。2 例以上で報告された病歴は好中球減少症（5 例）、肝機能検査（4 例）、貧血 NEC、白血球減少症 NEC 及び血管性高血圧障害 NEC（各 3 例）、血小板減少症、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC、疼痛および不快感 NEC、アスペルギルス感染及びカリウムバランス障害（各 2 例）であった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の要約

2.1.1.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験では、TEAE を治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は安全性追跡期間来院時のいずれかの遅い方まで収集した。また、試験開始前に発現し、試験開始後に悪化した有害事象も TEAE とした。有害事象の解析には、データカットオフ日の 2016 年 1 月 4 日までに発現した有害事象を含めた。

治験実施計画書の規定により、病勢進行は有害事象とみなさなかった。新たに発現又はベースライン時より悪化した病勢進行の症候又は症状（原疾患か二次性腫瘍かを問わない）、並びに新規の原発性腫瘍は有害事象とみなした。

発現した TEAE の要約を表 6 に示す。

データカットオフ日時点で、TEAE が 1 件以上報告された被験者数は、標準化学療法群が 108 例（99.1%）、ブリナツモマブ群が 263 例（98.5%）であった。重篤な TEAE は、標準化学療法群で 49 例（45.0%）、ブリナツモマブ群で 165 例（61.8%）に報告された。死亡に至った TEAE は、標準化学療法群で 19 例（17.4%）、ブリナツモマブ群で 51 例（19.1%）に報告された（Table 14-6.1.10 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。投与中断又は中止に至った TEAE については第 2.1.5.1 項で述べる。

表 6 発現した TEAE の要約（安全性解析対象集団）：00103311 試験

	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)
TEAE 発現例数	108 (99.1)	263 (98.5)
グレード 2 以上	106 (97.2)	256 (95.9)
グレード 3 以上	100 (91.7)	231 (86.5)
グレード 4 以上	67 (61.5)	133 (49.8)
重篤な TEAE	49 (45.0)	165 (61.8)
投与中断に至った TEAE	6 (5.5)	86 (32.2)
重篤な TEAE	4 (3.7)	52 (19.5)
投与中止に至った TEAE	9 (8.3)	33 (12.4)
重篤な TEAE	7 (6.4)	28 (10.5)
生命を脅かす恐れのある TEAE	26 (23.9)	55 (20.6)
死亡に至った TEAE	19 (17.4)	51 (19.1)
治験薬と関連のある TEAE 発現例数	92 (84.4)	214 (80.1)
グレード 2 以上	89 (81.7)	195 (73.0)
グレード 3 以上	78 (71.6)	143 (53.6)
グレード 4 以上	51 (46.8)	57 (21.3)
重篤な TEAE	34 (31.2)	74 (27.7)
投与中断に至った TEAE	6 (5.5)	58 (21.7)
重篤な TEAE	4 (3.7)	33 (12.4)
投与中止に至った TEAE	8 (7.3)	19 (7.1)
重篤な TEAE	6 (5.5)	14 (5.2)
生命を脅かす恐れのある TEAE	17 (15.6)	21 (7.9)
死亡に至った TEAE	8 (7.3)	8 (3.0)

注：有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化、重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events にて判定

参照元：Table 14-6.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.1.2 海外試験統合解析

発現した TEAE の要約を表 7 に示す。

安全性解析対象集団において TEAE が 1 件以上報告された被験者数は、B-ALL 統合では 843 例中 837 例（99.3%）、R/R B-ALL 統合では 706 例中 700 例（99.2%）、成人 MRD+B-ALL では 137 例全例（100.0%）であった。

R/R B-ALL 統合を構成する成人 Ph-R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び小児 R/R B-ALL 集団において、グレード 3 以上及びグレード 4 以上の TEAE の発現率はそれぞれ 82.2%～83.9%及び 40.0%～52.6%であった。グレード 4 以上の TEAE の発現率は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（40.0%）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（47.5%）及び小児 R/R B-ALL 集団（52.6%）で 5%以上高かった。

重篤な TEAE の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団（53.4%）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（63.4%）及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団（62.2%）で 5%以上高かった。

治験薬と関連ありと治験担当医師が判定した重篤な TEAE の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団（24.1%）及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団（26.7%）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（32.6%）で 5%以上高かった。

死亡に至った TEAE の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団（11.3%）及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団（11.1%）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（17.2%）で 5%以上高かった。

投与中断又は中止に至った TEAE については第 2.1.5.1 項で述べる。

表 7 発現した TEAE の要約（安全性解析対象集団）：統合解析

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528)	MT103-205 20130320 (N=133)	20120216 (N=45)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706)	MT103-202 MT103-203 (N=137)	全試験 (N=843)
TEAE 発現例数 n (%)	523 (99.1)	132 (99.2)	45 (100.0)	700 (99.2)	137 (100.0)	837 (99.3)
グレード 3 以上	443 (83.9)	110 (82.7)	37 (82.2)	590 (83.6)	88 (64.2)	678 (80.4)
グレード 4 以上	251 (47.5)	70 (52.6)	18 (40.0)	339 (48.0)	39 (28.5)	378 (44.8)
重篤な TEAE	335 (63.4)	71 (53.4)	28 (62.2)	434 (61.5)	83 (60.6)	517 (61.3)
死亡に至った TEAE	91 (17.2)	15 (11.3)	5 (11.1)	111 (15.7)	2 (1.5)	113 (13.4)
投与中止に至った TEAE	83 (15.7)	13 (9.8)	3 (6.7)	99 (14.0)	23 (16.8)	122 (14.5)
グレード 3 以上	77 (14.6)	11 (8.3)	3 (6.7)	91 (12.9)	18 (13.1)	109 (12.9)
グレード 4 以上	45 (8.5)	7 (5.3)	1 (2.2)	53 (7.5)	6 (4.4)	59 (7.0)
重篤な TEAE	71 (13.4)	12 (9.0)	2 (4.4)	85 (12.0)	17 (12.4)	102 (12.1)
死亡に至った TEAE	26 (4.9)	3 (2.3)	0	29 (4.1)	2 (1.5)	31 (3.7)
投与中断に至った TEAE	175 (33.1)	24 (18.0)	16 (35.6)	215 (30.5)	39 (28.5)	254 (30.1)
グレード 3 以上	119 (22.5)	14 (10.5)	12 (26.7)	145 (20.5)	22 (16.1)	167 (19.8)
グレード 4 以上	34 (6.4)	4 (3.0)	1 (2.2)	39 (5.5)	8 (5.8)	47 (5.6)
重篤な TEAE	117 (22.2)	18 (13.5)	12 (26.7)	147 (20.8)	29 (21.2)	176 (20.9)
死亡に至った TEAE	9 (1.7)	0	0	9 (1.3)	0	9 (1.1)

表 7 発現した TEAE の要約（安全性解析対象集団）：統合解析（続き）

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528)	MT103-205 20130320 (N=133)	20120216 (N=45)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706)	MT103-202 MT103-203 (N=137)	全試験 (N=843)
治験薬と関連のある TEAE 発現例数 n (%)	447 (84.7)	114 (85.7)	41 (91.1)	602 (85.3)	133 (97.1)	735 (87.2)
グレード 3 以上	290 (54.9)	73 (54.9)	20 (44.4)	383 (54.2)	73 (53.3)	456 (54.1)
グレード 4 以上	122 (23.1)	35 (26.3)	7 (15.6)	164 (23.2)	32 (23.4)	196 (23.3)
重篤な TEAE	172 (32.6)	32 (24.1)	12 (26.7)	216 (30.6)	69 (50.4)	285 (33.8)
死亡に至った TEAE	13 (2.5)	1 (0.8)	1 (2.2)	15 (2.1)	1 (0.7)	16 (1.9)
投与中止に至った TEAE	45 (8.5)	9 (6.8)	2 (4.4)	56 (7.9)	16 (11.7)	72 (8.5)
グレード 3 以上	39 (7.4)	7 (5.3)	2 (4.4)	48 (6.8)	13 (9.5)	61 (7.2)
グレード 4 以上	18 (3.4)	5 (3.8)	1 (2.2)	24 (3.4)	4 (2.9)	28 (3.3)
重篤な TEAE	37 (7.0)	9 (6.8)	1 (2.2)	47 (6.7)	13 (9.5)	60 (7.1)
死亡に至った TEAE	6 (1.1)	1 (0.8)	0	7 (1.0)	1 (0.7)	8 (0.9)
投与中断に至った TEAE	121 (22.9)	16 (12.0)	12 (26.7)	149 (21.1)	35 (25.5)	184 (21.8)
グレード 3 以上	82 (15.5)	9 (6.8)	8 (17.8)	99 (14.0)	20 (14.6)	119 (14.1)
グレード 4 以上	19 (3.6)	1 (0.8)	1 (2.2)	21 (3.0)	7 (5.1)	28 (3.3)
重篤な TEAE	75 (14.2)	11 (8.3)	7 (15.6)	93 (13.2)	26 (19.0)	119 (14.1)
死亡に至った TEAE	3 (0.6)	0	0	3 (0.4)	0	3 (0.4)

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

参照元：Table iss-06.1.0.0 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

2.1.1.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験では、TEAE を治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は安全性フォローアップ来院時のいずれかの遅い方まで収集した。また、試験開始前に発現し、試験開始後に悪化した有害事象も TEAE とした。有害事象の解析には、データカットオフ日の 20■■年■■月■■日までに発現した有害事象を含めた。

原疾患（ALL）の進行は報告対象とされ、ALL による死亡、ALL による進行が通常予測される程度より悪化した場合及び二次性悪性腫瘍は有害事象とみなした。

2.1.1.3.1 用量制限毒性（DLT）

第 Ib 相パートでは用量制限毒性（DLT）の発現率を主要評価項目とし、成人及び小児被験者のそれぞれで評価した。DLT の基準を Section 6.2.2.1 of Section 16.1.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。DLT の評価期間はブリナツモマブの最初の投与から 14 日間（治験実施計画書に従って用量を変更した場合は 21 日間）とした。

DLT の評価期間中に成人及び小児被験者いずれにおいても DLT は認められなかった。

2.1.1.3.2 有害事象の要約

発現した TEAE の要約を表 8 に示す。

成人被験者では全例で TEAE が発現した。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の TEAE の発現率はそれぞれ 80.0%（4 例）及び 40.0%（2 例）であった。重篤又は死亡に至った TEAE は認められなかった。

小児被験者では全例で TEAE が発現した。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の TEAE の発現率はそれぞれ 100.0%（9 例）及び 77.8%（7 例）であった。重篤又は死亡に至った TEAE は各 1 例（同一被験者：出血性ショック）に発現した。

投与中断又は中止に至った TEAE については第 2.1.5.1 項で述べる。

表 8 発現した TEAE の要約（安全性解析対象集団）：20130265 試験

	成人 (9-28 µg/day) (N=5) n (%)	小児 (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%)
TEAE 発現例数	5 (100.0)	9 (100.0)
グレード 3 以上	4 (80.0)	9 (100.0)
グレード 4 以上	2 (40.0)	7 (77.8)
重篤な TEAE	0	1 (11.1)
投与中断に至った TEAE	1 (20.0)	6 (66.7)
重篤な TEAE	0	0
投与中止に至った TEAE	0	1 (11.1)
重篤な TEAE	0	0
死亡に至った TEAE	0	1 (11.1)
治験薬と関連のある TEAE 発現例数	5 (100.0)	8 (88.9)
グレード 3 以上	2 (40.0)	8 (88.9)
グレード 4 以上	1 (20.0)	5 (55.6)
重篤な TEAE	0	0
投与中断に至った TEAE	1 (20.0)	6 (66.7)
重篤な TEAE	0	0
投与中止に至った TEAE	0	1 (11.1)
重篤な TEAE	0	0
死亡に至った TEAE	0	0

安全性解析対象集団はブリナツモマブの投与を受けたすべての被験者を含む

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

2.1.2 比較的良好に見られる有害事象

比較的良好に見られた TEAE のプロファイルは 00103311 試験、統合解析及び国内 20130265 試験で同様であった。成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団）で比較的良好に見られた TEAE の種類は、フィラデルフィア染色体の有無に関わらず同様であった。

2.1.2.1 比較的良好に見られる有害事象

2.1.2.1.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験の安全性解析対象集団において、いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた TEAE の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 9 に示す。器官別大分類及び基本語別の全 TEAE を表 2.7.6.1-12、モジュール 2.7.6 に示す。

00103311 試験では、投与中断を含む初回投与日から最終投与日までの総曝露期間は、標準化学療法群では 14.8 人年であったのに対し、ブリナツモマブ群では 89.0 人年であった。ハザードが経時的に一定又は増加する事象では、治験実施計画書に規定された治療への曝露期間が長い群が短い群よりも発現率が高い場合が多い。投与群間での曝露期間の違いを補正するため、各投与群に対して、曝露期間で調整した TEAE の発現件数を算出した。

ブリナツモマブ群で発現率が最も高かった器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」（標準化学療法群：77.1% [84/109 例]、ブリナツモマブ群：78.7% [210/267 例]）であり、

標準化学療法群で発現率が最も高かった器官別大分類は「胃腸障害」（標準化学療法群：79.8% [87/109 例]、ブリナツモマブ群：56.2% [150/267 例]）であった（Table 14-6.1.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

標準化学療法群における被験者 109 例で発現率が高かった TEAE は、発熱（45.0%）、貧血（42.2%）及び悪心（42.2%）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、発熱、貧血及び悪心でそれぞれ 506.8、986.5 及び 466.2 であった。

ブリナツモマブ群で発現率が高かった TEAE は、発熱（59.6%）、頭痛（28.8%）及び貧血（25.8%）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、発熱、頭痛及び貧血でそれぞれ 376.4、113.5 及び 229.2 であった。

発現率 10%以上の TEAE のうち、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%以上高かった TEAE は、発熱、咳嗽及び CRS のみであった。一方、標準化学療法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。

表 9 いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた TEAE の発現率及び
曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）：00103311 試験

基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
TEAE 発現例数	108 (99.1)	263 (98.5)	108 (2037)/13763.5	263 (4108)/4615.7
発熱	49 (45.0)	159 (59.6)	49 (75)/506.8	159 (335)/376.4
頭痛	32 (29.4)	77 (28.8)	32 (39)/263.5	77 (101)/113.5
貧血	46 (42.2)	69 (25.8)	46 (146)/986.5	69 (204)/229.2
発熱性好中球減少症	43 (39.4)	64 (24.0)	43 (54)/364.9	64 (83)/93.3
下痢	38 (34.9)	58 (21.7)	38 (49)/331.1	58 (72)/80.9
好中球減少症	33 (30.3)	53 (19.9)	33 (52)/351.4	53 (108)/121.3
悪心	46 (42.2)	51 (19.1)	46 (69)/466.2	51 (71)/79.8
血小板減少症	32 (29.4)	47 (17.6)	32 (111)/750.0	47 (112)/125.8
低カリウム血症	30 (27.5)	45 (16.9)	30 (44)/297.3	45 (75)/84.3
咳嗽	6 (5.5)	39 (14.6)	6 (7)/47.3	39 (47)/52.8
末梢性浮腫	16 (14.7)	39 (14.6)	16 (20)/135.1	39 (48)/53.9
サイトカイン放出症候群	0	38 (14.2)	0	38 (49)/55.1
背部痛	10 (9.2)	35 (13.1)	10 (14)/94.6	35 (42)/47.2
便秘	28 (25.7)	34 (12.7)	28 (34)/229.7	34 (45)/50.6
疲労	14 (12.8)	34 (12.7)	14 (15)/101.4	34 (43)/48.3
嘔吐	26 (23.9)	33 (12.4)	26 (40)/270.3	33 (35)/39.3
低血圧	13 (11.9)	32 (12.0)	13 (18)/121.6	32 (37)/41.6
骨痛	8 (7.3)	30 (11.2)	8 (9)/60.8	30 (40)/44.9
低マグネシウム血症	18 (16.5)	29 (10.9)	18 (20)/135.1	29 (38)/42.7
不眠症	10 (9.2)	28 (10.5)	10 (12)/81.1	28 (38)/42.7
アラニンアミノトランスフェラ ーゼ増加	11 (10.1)	24 (9.0)	11 (35)/236.5	24 (46)/51.7
無力症	11 (10.1)	21 (7.9)	11 (15)/101.4	21 (33)/37.1
悪寒	12 (11.0)	19 (7.1)	12 (16)/108.1	19 (23)/25.8
発疹	13 (11.9)	19 (7.1)	13 (15)/101.4	19 (22)/24.7
食欲減退	15 (13.8)	18 (6.7)	15 (15)/101.4	18 (22)/24.7
口内炎	14 (12.8)	18 (6.7)	14 (16)/108.1	18 (19)/21.3
腹痛	19 (17.4)	17 (6.4)	19 (25)/168.9	17 (19)/21.3
血小板数減少	13 (11.9)	17 (6.4)	13 (73)/493.2	17 (54)/60.7
肺炎	16 (14.7)	16 (6.0)	16 (18)/121.6	16 (17)/19.1
低アルブミン血症	11 (10.1)	13 (4.9)	11 (15)/101.4	13 (22)/24.7
好中球数減少	11 (10.1)	10 (3.7)	11(28)/189.2	10 (23)/25.8
粘膜の炎症	14 (12.8)	9 (3.4)	14 (15)/101.4	9 (10)/11.2

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年（ $n2 \times 100 / \text{総曝露期間}$ ）

注：有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化、基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示
各被験者の曝露期間は初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計

参照元：Table 14-6.1.1 及び 14-6.5.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.2.1.2 海外試験統合解析

いずれかの B-ALL 集団において 10%以上の被験者に認められた TEAE の発現率を表 10 に示す。本統合解析で発現した全 TEAE を Table 14-6.7.4 of Summary of Clinical Safety for JNDA (J-SCS)、モジュール 5.3.5.3-4(1)に示す。評価資料である MT103-211 試験、MT103-206 試験、20120216 試験及び MT103-205 試験で発現した器官別大分類及び基本語別の全 TEAE を表 2.7.6.2-12、表 2.7.6.3-8、表 2.7.6.4-7 及び表 2.7.6.5-11、モジュール 2.7.6 に示す。

B-ALL 統合における被験者 843 例で最も発現率が高かった TEAE は発熱 (68.8%) で、次いで頭痛 (32.9%)、悪心 (22.1%)、貧血 (21.8%) 及び発熱性好中球減少症 (20.2%) であった。

R/R B-ALL 統合における被験者 706 例で 10%以上に認められた TEAE は、発熱 (64.6%)、頭痛 (31.6%)、悪心 (21.8%)、貧血 (24.9%)、発熱性好中球減少症 (23.7%)、低カリウム血症 (19.8%)、下痢 (19.3%)、末梢性浮腫 (17.3%)、血小板減少症 (16.3%)、好中球減少症 (16.0%)、咳嗽 (15.4%)、嘔吐 (15.0%)、疲労及び便秘 (各 14.6%)、背部痛 (13.6%)、CRS (13.3%)、振戦及び低血圧 (各 12.5%)、ALT 増加 (11.5%)、腹痛 (11.3%)、骨痛 (11.0%)、四肢痛 (10.8%)、並びに高血圧及び悪寒 (各 10.1%) であった。

成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R ALL 集団及び成人 Ph+R/R ALL 集団) において、10%以上に認められた TEAE の種類は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず類似していた。成人 Ph-R/R B-ALL 集団で認められた発現率 10%以上の TEAE のうち、成人 Ph+R/R B-ALL 集団より発現率が 5%以上高かった事象は、悪心 (21.6%対 15.6%)、好中球減少症 (18.0%対 6.7%)、咳嗽 (16.1%対 11.1%)、振戦 (14.2%対 8.9%)、CRS (12.9%対 6.7%)、低マグネシウム血症 (10.8%対 4.4%) 及び発疹 (10.0%対 2.2%) であった。一方、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で認められた発現率 10%以上の TEAE のうち、成人 Ph-R/R B-ALL 集団より発現率が 5%以上高かった事象は、貧血 (28.9%対 22.0%)、発熱性好中球減少症 (40.0%対 24.4%)、血小板減少症 (22.2%対 15.3%)、骨痛 (20.0%対 10.4%)、疼痛 (15.6%対 6.1%)、無力症 (13.3%対 8.3%)、呼吸困難 (13.3%対 7.8%)、錯感覚 (13.3%対 5.3%)、胸痛 (11.1%対 6.1%)、医療機器関連感染 (11.1%対 5.7%)、錯乱状態 (11.1%対 5.1%)、筋骨格痛 (11.1%対 4.0%) 及び紅斑 (11.1%対 3.4%) であった。

小児 R/R B-ALL 集団の 133 例において、10%以上に認められた TEAE の種類も、成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) で認められたものと類似していた。小児 R/R B-ALL 集団での発現率が、成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) での発現率よりも 10%以上高かった事象 (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、発熱 (79.7%対 61.4%及び 57.8%)、嘔吐 (24.1%対 12.9%及び 13.3%)、高血圧 (20.3%対 7.6%及び 8.9%) 及び血小板数減少 (15.0%対 4.9%及び 4.4%) であった。一方、末梢性浮腫の発現率 (5.3%対 20.3%及び 17.8%) は、小児 R/R B-ALL 集団の方が、フィラデルフィア染色体の有無を問わず成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) よりも 10%以上低かった。

成人 MRD+B-ALL 集団における被験者 137 例では、発熱の発現率 (90.5%) が成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (61.4%) 及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (57.8%) よりも顕著に高かった。その他、振戦、悪寒、疲労及び血中免疫グロブリン G (IgG) 減少が、フィラデルフィア染色体の有無を問わず成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) より 10%以上

高かった。一方、貧血及び発熱性好中球減少症は成人 MRD+B-ALL 集団の方が 10%以上低かった。

表 10 いずれかの B-ALL 集団において 10%以上の被験者に認められた TEAE（安全性解析対象集団）：統合解析

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=843) n (%)
基本語						
TEAE 発現例数	523 (99.1)	132 (99.2)	45 (100.0)	700 (99.2)	137 (100.0)	837 (99.3)
発熱	324 (61.4)	106 (79.7)	26 (57.8)	456 (64.6)	124 (90.5)	580 (68.8)
頭痛	172 (32.6)	37 (27.8)	14 (31.1)	223 (31.6)	54 (39.4)	277 (32.9)
悪心	114 (21.6)	33 (24.8)	7 (15.6)	154 (21.8)	32 (23.4)	186 (22.1)
貧血	116 (22.0)	47 (35.3)	13 (28.9)	176 (24.9)	8 (5.8)	184 (21.8)
発熱性好中球減少症	129 (24.4)	20 (15.0)	18 (40.0)	167 (23.7)	3 (2.2)	170 (20.2)
低カリウム血症	104 (19.7)	28 (21.1)	8 (17.8)	140 (19.8)	28 (20.4)	168 (19.9)
下痢	111 (21.0)	16 (12.0)	9 (20.0)	136 (19.3)	28 (20.4)	164 (19.5)
疲労	85 (16.1)	12 (9.0)	6 (13.3)	103 (14.6)	36 (26.3)	139 (16.5)
嘔吐	68 (12.9)	32 (24.1)	6 (13.3)	106 (15.0)	29 (21.2)	135 (16.0)
末梢性浮腫	107 (20.3)	7 (5.3)	8 (17.8)	122 (17.3)	11 (8.0)	133 (15.8)
好中球減少症	95 (18.0)	15 (11.3)	3 (6.7)	113 (16.0)	18 (13.1)	131 (15.5)
振戦	75 (14.2)	9 (6.8)	4 (8.9)	88 (12.5)	40 (29.2)	128 (15.2)
咳嗽	85 (16.1)	19 (14.3)	5 (11.1)	109 (15.4)	18 (13.1)	127 (15.1)
血小板減少症	81 (15.3)	24 (18.0)	10 (22.2)	115 (16.3)	12 (8.8)	127 (15.1)
便秘	84 (15.9)	12 (9.0)	7 (15.6)	103 (14.6)	17 (12.4)	120 (14.2)
背部痛	70 (13.3)	22 (16.5)	4 (8.9)	96 (13.6)	16 (11.7)	112 (13.3)
悪寒	60 (11.4)	7 (5.3)	4 (8.9)	71 (10.1)	39 (28.5)	110 (13.0)
低血圧	65 (12.3)	17 (12.8)	6 (13.3)	88 (12.5)	19 (13.9)	107 (12.7)
サイトカイン放出症候群	68 (12.9)	23 (17.3)	3 (6.7)	94 (13.3)	4 (2.9)	98 (11.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56 (10.6)	20 (15.0)	5 (11.1)	81 (11.5)	11 (8.0)	92 (10.9)
不眠症	61 (11.6)	4 (3.0)	3 (6.7)	68 (9.6)	22 (16.1)	90 (10.7)
四肢痛	54 (10.2)	19 (14.3)	3 (6.7)	76 (10.8)	10 (7.3)	86 (10.2)
腹痛	56 (10.6)	21 (15.8)	3 (6.7)	80 (11.3)	5 (3.6)	85 (10.1)
骨痛	55 (10.4)	14 (10.5)	9 (20.0)	78 (11.0)	4 (2.9)	82 (9.7)
高血圧	40 (7.6)	27 (20.3)	4 (8.9)	71 (10.1)	9 (6.6)	80 (9.5)
発疹	53 (10.0)	7 (5.3)	1 (2.2)	61 (8.6)	16 (11.7)	77 (9.1)
浮動性めまい	52 (9.8)	6 (4.5)	4 (8.9)	62 (8.8)	14 (10.2)	76 (9.0)

表 10 いずれかの B-ALL 集団において 10%以上の被験者に認められた TEAE（安全性解析対象集団）：統合解析（続き）

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=843) n (%)
基本語						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (8.9)	16 (12.0)	6 (13.3)	69 (9.8)	6 (4.4)	75 (8.9)
低マグネシウム血症	57 (10.8)	8 (6.0)	2 (4.4)	67 (9.5)	6 (4.4)	73 (8.7)
体重増加	40 (7.6)	16 (12.0)	1 (2.2)	57 (8.1)	14 (10.2)	71 (8.4)
関節痛	41 (7.8)	7 (5.3)	4 (8.9)	52 (7.4)	17 (12.4)	69 (8.2)
白血球減少症	37 (7.0)	14 (10.5)	2 (4.4)	53 (7.5)	16 (11.7)	69 (8.2)
鼻出血	39 (7.4)	15 (11.3)	5 (11.1)	59 (8.4)	1 (0.7)	60 (7.1)
疼痛	32 (6.1)	17 (12.8)	7 (15.6)	56 (7.9)	2 (1.5)	58 (6.9)
呼吸困難	41 (7.8)	4 (3.0)	6 (13.3)	51 (7.2)	6 (4.4)	57 (6.8)
無力症	44 (8.3)	2 (1.5)	6 (13.3)	52 (7.4)	5 (3.6)	57 (6.8)
血小板数減少	26 (4.9)	20 (15.0)	2 (4.4)	48 (6.8)	2 (1.5)	50 (5.9)
C-反応性蛋白増加	27 (5.1)	3 (2.3)	2 (4.4)	32 (4.5)	17 (12.4)	49 (5.8)
医療機器関連感染	30 (5.7)	4 (3.0)	5 (11.1)	39 (5.5)	9 (6.6)	48 (5.7)
鼻咽頭炎	25 (4.7)	2 (1.5)	3 (6.7)	30 (4.2)	15 (10.9)	45 (5.3)
白血球数減少	26 (4.9)	14 (10.5)	2 (4.4)	42 (5.9)	3 (2.2)	45 (5.3)
錯感覚	28 (5.3)	3 (2.3)	6 (13.3)	37 (5.2)	7 (5.1)	44 (5.2)
錯乱状態	27 (5.1)	3 (2.3)	5 (11.1)	35 (5.0)	7 (5.1)	42 (5.0)
胸痛	32 (6.1)	4 (3.0)	5 (11.1)	41 (5.8)	1 (0.7)	42 (5.0)
血中免疫グロブリン G 減少	15 (2.8)	5 (3.8)	0	20 (2.8)	19 (13.9)	39 (4.6)
好中球数減少	21 (4.0)	15 (11.3)	0	36 (5.1)	2 (1.5)	38 (4.5)
失語症	17 (3.2)	2 (1.5)	2 (4.4)	21 (3.0)	16 (11.7)	37 (4.4)
筋骨格痛	21 (4.0)	4 (3.0)	5 (11.1)	30 (4.2)	3 (2.2)	33 (3.9)
紅斑	18 (3.4)	5 (3.8)	5 (11.1)	28 (4.0)	3 (2.2)	31 (3.7)
血中免疫グロブリン A 減少	9 (1.7)	1 (0.8)	0	10 (1.4)	14 (10.2)	24 (2.8)

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

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

参照元：Table iss-06.2.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

2.1.2.1.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験の安全性解析対象集団において、成人及び小児被験者に認められた全 TEAE の発現率をそれぞれ表 11 及び表 12 に示す。成人及び小児被験者における器官別大分類及び基本語別の全 TEAE を表 2.7.6.11-10 及び表 2.7.6.11-11、モジュール 2.7.6 に示す。

成人被験者において最も発現率が高かった TEAE は CRS（4 例：80.0%）であり、次いで頭痛（3 例：60.0%）、疲労、発熱性好中球減少症、低 γ グロブリン血症、悪心、好中球減少症、斑状丘疹状皮疹、傾眠及び嘔吐（各 2 例：40.0%）であった。

小児被験者において最も発現率が高かった TEAE は発熱（7 例：77.8%）であり、次いで ALT 増加、CRS、発熱性好中球減少症及び嘔吐（各 5 例：55.6%）、AST 増加、GGT 増加、頭痛、高血圧、低アルブミン血症、リンパ球減少症及び好中球減少症（各 4 例：44.4%）であった。

表 11 全 TEAE（安全性解析対象集団）：20130265 試験；成人被験者

基本語	ブリナツモマブ (9-28 µg/day) (N=5) n (%)
TEAE 発現例数	5 (100.0)
サイトカイン放出症候群	4 (80.0)
頭痛	3 (60.0)
疲労	2 (40.0)
発熱性好中球減少症	2 (40.0)
低γグロブリン血症	2 (40.0)
悪心	2 (40.0)
好中球減少症	2 (40.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (40.0)
傾眠	2 (40.0)
嘔吐	2 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)
貧血	1 (20.0)
アフタ性潰瘍	1 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)
皮脂欠乏症	1 (20.0)
亀頭包皮炎	1 (20.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (20.0)
結膜出血	1 (20.0)
結膜炎	1 (20.0)
便秘	1 (20.0)
挫傷	1 (20.0)
咳嗽	1 (20.0)
食欲減退	1 (20.0)
医療機器関連感染	1 (20.0)
歯肉炎	1 (20.0)
B型肝炎	1 (20.0)
しゃっくり	1 (20.0)
高カリウム血症	1 (20.0)
低アルブミン血症	1 (20.0)
低リン酸血症	1 (20.0)
低血圧	1 (20.0)
注入に伴う反応	1 (20.0)
嵌入爪	1 (20.0)
嗜眠	1 (20.0)
肝障害	1 (20.0)
肝損傷	1 (20.0)
限局性浮腫	1 (20.0)
リンパ球数減少	1 (20.0)
倦怠感	1 (20.0)
ミオパチー	1 (20.0)
浮腫	1 (20.0)
骨盤痛	1 (20.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20.0)
羞明	1 (20.0)
血小板数減少	1 (20.0)
発熱	1 (20.0)
腎障害	1 (20.0)
敗血症	1 (20.0)
変形性脊椎症	1 (20.0)

表 11 全 TEAE（安全性解析対象集団）：20130265 試験；成人被験者（続き）

基本語	ブリナツモマブ (9-28 µg/day) (N=5) n (%)
ブドウ球菌性敗血症	1 (20.0)
口内炎	1 (20.0)
硝子体浮遊物	1 (20.0)
体重減少	1 (20.0)
体重増加	1 (20.0)
白血球数減少	1 (20.0)

有害事象は MedDRA version 20.0 にてコード化

参照元：Table 14-6.3.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

表 12 全 TEAE（安全性解析対象集団）：20130265 試験；小児被験者

基本語	ブリナツモマブ (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%)
TEAE 発現例数	9 (100.0)
発熱	7 (77.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (55.6)
サイトカイン放出症候群	5 (55.6)
発熱性好中球減少症	5 (55.6)
嘔吐	5 (55.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (44.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (44.4)
頭痛	4 (44.4)
高血圧	4 (44.4)
低アルブミン血症	4 (44.4)
リンパ球減少症	4 (44.4)
好中球減少症	4 (44.4)
腹痛	3 (33.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (33.3)
貧血	3 (33.3)
血中ビリルビン増加	3 (33.3)
便秘	3 (33.3)
食欲減退	3 (33.3)
下痢	3 (33.3)
白血球減少症	3 (33.3)
アミラーゼ増加	2 (22.2)
譫妄	2 (22.2)
鼻出血	2 (22.2)
疲労	2 (22.2)
肝酵素上昇	2 (22.2)
低カルシウム血症	2 (22.2)
低γグロブリン血症	2 (22.2)
国際標準比増加	2 (22.2)
悪心	2 (22.2)
疼痛	2 (22.2)
発疹	2 (22.2)
口内炎	2 (22.2)
血小板減少症	2 (22.2)
蕁麻疹	2 (22.2)
体重増加	2 (22.2)
腹部膨満	1 (11.1)
上腹部痛	1 (11.1)
ざ瘡	1 (11.1)
急性リンパ性白血病	1 (11.1)
激越	1 (11.1)
脱毛症	1 (11.1)
意識変容状態	1 (11.1)
失語症	1 (11.1)
関節痛	1 (11.1)
関節炎	1 (11.1)
血中ブドウ糖減少	1 (11.1)
血中尿酸増加	1 (11.1)
気管支肺アスペルギルス症	1 (11.1)
心不全	1 (11.1)

表 12 全 TEAE（安全性解析対象集団）：20130265 試験；小児被験者（続き）

基本語	ブリナツモマブ (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%)
中枢神経系白血病	1 (11.1)
挫傷	1 (11.1)
出血性膀胱炎	1 (11.1)
消化不良	1 (11.1)
顔面麻痺	1 (11.1)
胃炎	1 (11.1)
歯肉腫脹	1 (11.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1)
帯状疱疹	1 (11.1)
高カルシウム血症	1 (11.1)
高血糖	1 (11.1)
高カリウム血症	1 (11.1)
高脂血症	1 (11.1)
高尿酸血症	1 (11.1)
感覚鈍麻	1 (11.1)
低カリウム血症	1 (11.1)
低マグネシウム血症	1 (11.1)
低ナトリウム血症	1 (11.1)
低血圧	1 (11.1)
注入に伴う反応	1 (11.1)
嵌入爪	1 (11.1)
不眠症	1 (11.1)
企図振戦	1 (11.1)
白血病髄外浸潤	1 (11.1)
リバーゼ増加	1 (11.1)
肝障害	1 (11.1)
倦怠感	1 (11.1)
不正子宮出血	1 (11.1)
筋骨格痛	1 (11.1)
筋肉痛	1 (11.1)
頸部痛	1 (11.1)
好中球数減少	1 (11.1)
浮腫	1 (11.1)
中耳炎	1 (11.1)
酸素飽和度低下	1 (11.1)
顎痛	1 (11.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (11.1)
膵炎	1 (11.1)
血小板数減少	1 (11.1)
肺炎	1 (11.1)
プロトロンビン時間延長	1 (11.1)
鼻漏	1 (11.1)
痙攣発作	1 (11.1)
血清フェリチン増加	1 (11.1)
出血性ショック	1 (11.1)
睡眠障害	1 (11.1)
傾眠	1 (11.1)
脊椎痛	1 (11.1)
ステロイド離脱症候群	1 (11.1)
振戦	1 (11.1)
ウイルス性上気道感染	1 (11.1)

表 12 全 TEAE（安全性解析対象集団）：20130265 試験；小児被験者（続き）

基本語	ブリナツモマブ (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%)
白血球数減少	1 (11.1)
手首関節骨折	1 (11.1)

有害事象は MedDRA version 20.0 にてコード化

参照元：Table 14-6.3.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

2.1.2.2 グレード 3 又はグレード 4 の有害事象

2.1.2.2.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験の安全性解析対象集団において、5%以上の被験者で認められたグレード 3 以上の TEAE の発現率を Table 22 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。グレード 3 以上の TEAE の発現率は、標準化学療法群で 91.7%（100/109 例）、ブリナツモマブ群で 86.5%（231/267 例）であった。グレード 4 以上の TEAE の発現率は、標準化学療法群で 61.5%（67/109 例）、ブリナツモマブ群で 49.8%（133/267 例）であった（表 6）。発現率が最も高かったグレード 3 以上の TEAE の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」で、標準化学療法群の 68.8%（75/109 例）、ブリナツモマブ群の 57.7%（154/267 例）に認められた（Table 14-6.1.21 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

各投与群におけるグレード 3 以上かつ発現率 5%以上の TEAE のうち、標準化学療法群の発現率がブリナツモマブ群の発現率よりも 5%以上高かったグレード 3 の事象は、発熱性好中球減少症（32.1% [35/109 例] 対 21.0% [56/267 例]）、貧血（33.9% [37/109 例] 対 19.5% [52/267 例]）、肺炎（9.2% [10/109 例] 対 3.0% [8/267 例]）及び低カリウム血症（9.2% [10/109 例] 対 3.0% [8/267 例]）であった。また、標準化学療法群の発現率がブリナツモマブ群の発現率よりも 5%以上高かったグレード 4 の事象は、血小板減少症（21.1% [23/109 例] 対 11.6% [31/267 例]）、好中球減少症（20.2% [22/109 例] 対 11.2% [30/267 例]）、血小板数減少（11.0% [12/109 例] 対 2.6% [7/267 例]）及び好中球数減少（10.1% [11/109 例] 対 3.4% [9/267 例]）であった。一方、グレード 3 及びグレード 4 の TEAE のいずれにおいても、ブリナツモマブ群での発現率が標準化学療法群より 5%以上高いものはなかった（Table 14-6.1.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

2.1.2.2.2 海外試験統合解析

統合解析の安全性解析対象集団において、グレード 3 以上の TEAE の発現率を Table 24 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

R/R B-ALL 統合の被験者 706 例において、グレード 3 以上の TEAE の発現率は 83.6%であった（表 7）。発現率が最も高かった TEAE の器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」（53.0% [374/706 例]）であった（Table iss-06.3.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。発現率が 5%以上のグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症（20.7%）、貧血（18.4%）、好中球減少症

(14.7%)、血小板減少症 (14.0%)、発熱 (9.9%)、ALT 増加 (7.4%)、低カリウム血症 (7.1%)、白血球減少症 (6.1%)、白血球数減少 (5.5%)、血小板数減少 (5.5%)、AST 増加 (5.4%)、肺炎 (5.2%)、敗血症 (5.2%) 及び好中球数減少 (5.0%) であった。

成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) を対象とした複数の試験において、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類似していた。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 集団で認められた TEAE より発現率が 5%以上高かった事象は、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 集団より成人 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 集団における発現率 10%以上のグレード 3 以上の TEAE のうち、小児 R/R B-ALL 集団での発現率が、成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) よりも 5%以上高かった事象 (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%)、発熱 (18.0%対 7.8%及び 11.1%)、血小板数減少 (14.3%対 3.4%及び 4.4%)、好中球数減少 (11.3%対 3.8%及び 0.0%) 及び低カリウム血症 (15.8%対 5.1%及び 4.4%) であった。

B-ALL 統合の被験者 843 例において、グレード 3 以上の TEAE の発現率は 80.4%であった (表 7)。発現率 5%以上のグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症 (17.7%)、貧血 (15.9%)、好中球減少症 (14.5%)、血小板減少症 (12.5%)、発熱 (9.4%)、ALT 増加 (7.0%)、白血球減少症 (6.3%)、低カリウム血症 (6.3%)、AST 増加 (5.0%) 及び白血球数減少 (5.0%) であった。

成人 MRD+B-ALL 集団におけるグレード 3 以上の TEAE のうち、成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) より発現率が 5%以上低かった TEAE は、発熱性好中球減少症、貧血、血小板減少症であった。

B-ALL 統合の被験者 843 例において、グレード 4 以上の TEAE の発現率は 44.8%であった (表 7)。B-ALL 全試験を通して、グレード 4 以上の TEAE の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団で最も高く (52.6%)、成人 MRD+B-ALL 集団で最も低かった (28.5%)。グレード 4 以上の TEAE の発現率は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団では 40.0%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 47.5%であった。

2.1.2.2.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

20130265 試験の安全性解析対象集団において、成人及び小児被験者で発現したグレード 3 以上の TEAE の発現率をそれぞれ Table 14-6.4.1 及び Table 14-6.4.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。

成人被験者では 4 例 (80.0%) でグレード 3 以上の TEAE が発現した (表 8)。発現率が 20%超のグレード 3 以上の TEAE は発熱性好中球減少症及び好中球減少症 (各 2 例 : 40.0%) であり、その他のグレード 3 以上の TEAE は 1 例ずつの発現であった。

小児被験者では全例でグレード3以上のTEAEが発現した（表8）。発現率が20%超のグレード3以上のTEAEは発熱性好中球減少症（5例：55.6%）、リンパ球減少症、好中球減少症及び発熱（各4例：44.4%）、ALT増加、貧血及び白血球減少症（各3例：33.3%）、AST増加、食欲減退、GGT増加、肝酵素上昇及び血小板減少症（各2例：22.2%）であった。

2.1.2.3 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された有害事象と定義した。

2.1.2.3.1 海外第III相比較試験（00103311試験）

00103311試験において、治験薬と関連のあるTEAEの発現率は、標準化学療法群（84.4%）とブリナツモマブ群（80.1%）とで同程度であった。治験薬と関連のあるグレード3以上のTEAEの発現率は、標準化学療法群では71.6%、ブリナツモマブ群では53.6%であった（表6）。器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある全TEAEを表2.7.6.1-13、モジュール2.7.6に示す。

治験薬と関連のあるTEAEのうち、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%以上高かったTEAEは、発熱（22.0%対38.2%）、振戦（0.0%対7.1%）及びCRS（0.0%対13.5%）であった（Table 14-6.3.3 of J-SCS、モジュール5.3.5.3-4(1)）。

治験薬と関連のあるTEAEのうち死亡に至ったTEAEは、標準化学療法群で8例（7.3%）、ブリナツモマブ群で8例（3.0%）に認められた（表6）。内訳は、標準化学療法群では、敗血症（2例）、シェードモナス感染、全身性カンジダ、真菌性肺炎、腸球菌感染、菌血症及び急性腎不全（各1例）、ブリナツモマブ群では、敗血症（2例）、好中球減少性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、呼吸不全、細菌感染及び敗血症症候群（各1例）であった（Section 12.5.1及びSection 12.5.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.1-1(1)）。詳細については第2.1.3.1項に示す。

2.1.2.3.2 海外試験統合解析

R/R B-ALL 統合の被験者706例において、治験薬と関連のあるTEAEの発現率は85.3%であった（表7）。

成人Ph-R/R B-ALL集団において発現率が10%以上の治験薬と関連のあるTEAEは発熱（43.0%）、頭痛（14.2%）、発熱性好中球減少症（12.7%）、CRS（12.5%）、好中球減少症（11.6%）及び振戦（11.6%）であった（Table iss-06.3.7 of ISS、モジュール5.3.5.3-3(1)）。これら高頻度のTEAEのうち、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%以上高かった事象は、発熱性好中球減少症のみであり、発現率が5%以上低かった事象はCRS及び好中球減少症のみであった。R/R B-ALL統合を構成する複数の試験において、治験薬と関連のあるTEAEの種類は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず類似しており、成人MRD+B-ALL集団でも同様であった。

2.1.2.3.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験の成人及び小児被験者における器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある全 TEAE を表 2.7.6.11-13 及び表 2.7.6.11-14、モジュール 2.7.6 に示す。

成人被験者では全例で治験薬と関連のある TEAE が発現した（表 8）。発現率が 20%超の治験薬と関連のある TEAE は CRS（4 例：80.0%）、疲労、頭痛及び嘔吐（各 2 例：40.0%）であった。

小児被験者では 9 例中 8 例で治験薬と関連のある TEAE が発現した（表 8）。発現率が 20%超の治験薬と関連のある TEAE は発熱（6 例：66.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び CRS（各 5 例：55.6%）、AST 増加（4 例：44.4%）、腹痛、貧血、血中ビリルビン増加、GGT 増加、頭痛、低アルブミン血症、白血球減少症、リンパ球減少症及び好中球減少症（各 3 例：33.3%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、譫妄、下痢、高血圧、低カルシウム血症及び国際標準比（INR）増加（各 2 例：22.2%）であった。

2.1.2.4 サブグループ解析

本項では、00103311 試験における年齢、性別及び人種ごとのサブグループ別の TEAE の評価、並びに B-ALL 患者の海外試験統合解析における年齢、性別、人種、地域、ECOG PS 及び腎機能ごとのサブグループ別の TEAE の評価を記載する。また、00103311 試験における個々の標準化学療法群の安全性については、付録第 7.1 項に示す。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。

2.1.2.4.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験における、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 を評価した（Table 14-6.1.13～Table 14-6.1.20 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。全体として、投与群間でのサブグループ別の TEAE の発現傾向は、おおむね同様であった。

2.1.2.4.1.1 年齢

00103311 試験では、各年齢群の被験者数に不均衡が認められた（Section 2.1.2.4.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Table 25 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

標準化学療法群とブリナツモマブ群との間に 10%以上の発現率の差があった TEAE の多くは、いずれの年齢のサブグループでも、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高かった事象は、35 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（Table 25 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

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（Table 14-6.1.20 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

00103311 試験における年齢でのサブグループ解析の結果、それぞれの投与群で各年齢における明らかな TEAE の発現傾向の違いは認められなかった（Section 2.1.2.4.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.2.4.1.2 性別

00103311 試験における被験者は、男性が 223 例（標準化学療法群 64 例、ブリナツモマブ群 159 例）、女性が 153 例（標準化学療法群 45 例、ブリナツモマブ群 108 例）であった（Table 26 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

性別での TEAE のうち、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以下のとおりであった。性別に関わらず、ブリナツモマブ群において、発熱及び CRS の発現率は標準化学療法群よりも 10%以上高かった。

- 男性（ブリナツモマブ群対標準化学療法群）：発熱（61.0%対 50.0%）及び CRS（12.6%対 0%）
- 女性（ブリナツモマブ群対標準化学療法群）：発熱（57.4%対 37.8%）、CRS（16.7%対 0%）及び振戦（10.2%対 0%）

性別での TEAE のうち、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%以上高かった事象は以下のとおりであった。性別に関わらず、標準化学療法群において、発熱性好中球減少症、貧血、下痢、悪心及び血小板減少症の発現率はブリナツモマブ群よりも 10%以上高かった。

- 男性（標準化学療法群対ブリナツモマブ群）：発熱性好中球減少症（43.8%対 27.7%）、貧血（39.1%対 21.4%）、下痢（34.4%対 21.4%）、血小板減少症（28.1%対 17.6%）、悪心（37.5%対 17.6%）及び菌血症（12.5%対 2.5%）
- 女性（標準化学療法群対ブリナツモマブ群）：貧血（46.7%対 32.4%）、下痢（35.6%対 22.2%）、悪心（48.9%対 21.3%）、好中球減少症（42.2%対 20.4%）、発熱性好中球減少症（33.3%対 18.5%）、血小板減少症（31.1%対 17.6%）、低カリウム血症（37.8%対 17.6%）、嘔吐（28.9%対 13.0%）、便秘（35.6%対 12.0%）、低マグネシウム血症（22.2%対 9.3%）、口内炎（20.0%対 7.4%）、無力症（17.8%対 6.5%）、腹痛（24.4%対 5.6%）及び粘膜の炎症（20.0%対 5.6%）

2.1.2.4.1.3 人種

00103311 試験における被験者は、白人が 316 例（標準化学療法群 90 例、ブリナツモマブ群 226 例）、非白人が 60 例（標準化学療法群 19 例、ブリナツモマブ群 41 例）であった（Table 27 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

人種別での TEAE のうち、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以下のとおりであった。人種に関わらず、ブリナツモマブ群において、標準化学療法群よりも 10%以上発現率が高かった事象は発熱のみであった。

- 白人（ブリナツモマブ群対標準化学療法群）：発熱（57.1%対 44.4%）、CRS（15.5%対 0%）及び振戦（11.1%対 0%）
- 非白人（ブリナツモマブ群対標準化学療法群）：発熱（73.2%対 47.4%）、不眠症（19.5%対 5.3%）、頻脈（17.1%対 0%）及び過量投与（12.2%対 0%）

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（73.2%対 57.1%）、悪心（34.1%対 16.4%）、腹痛（19.5%対 4.0%）、不眠症（19.5%対 8.8%）、頻脈（17.1%対 4.9%）及び過量投与（12.2%対 1.3%）であった。

人種別での TEAE のうち、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%以上高かった事象は以下のとおりであった。人種に関わらず、標準化学療法群において、貧血、発熱性好中球減少症、便秘、腹痛及び悪心の発現率は、ブリナツモマブ群よりも 10%以上高かった。

- 白人（標準化学療法群対ブリナツモマブ群）：貧血（45.6%対 27.9%）、発熱性好中球減少症（35.6%対 23.0%）、下痢（35.6%対 21.7%）、血小板減少症（33.3%対 19.5%）、好中球減少症（32.2%対 19.0%）、低カリウム血症（28.9%対 17.3%）、悪心（38.9%対 16.4%）、便秘（23.3%対 12.8%）、肺炎（15.6%対 5.3%）、並びに腹痛及び粘膜の炎症（各 14.4%対 4.0%）
- 非白人（標準化学療法群対ブリナツモマブ群）：悪心（57.9%対 34.1%）、発熱性好中球減少症（57.9%対 29.3%）、腹痛（31.6%対 19.5%）、貧血（26.3%対 14.6%）、嘔吐（36.8%対 14.6%）、便秘（36.8%対 12.2%）、口腔ヘルペス、汎血球減少症及び発疹（各 15.8%対 4.9%）、腹部膨満及び口腔咽頭痛（各 15.8%対 2.4%）、並びに腹水、胸痛、医療機器閉塞、痙攣発作、肺浸潤及び頻呼吸（各 10.5%対 0%）

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（57.9%対 38.9%）、発熱性好中球減少症（57.9%対 35.6%）、腹痛（31.6%対 14.4%）、嘔吐（36.8%対 21.1%）、便秘（36.8%対 23.3%）、汎血球減少症（15.8%対 1.1%）、呼吸困難（15.8%対 5.6%）、腹部膨満（15.8%対 2.2%）及び口腔咽頭痛（15.8%対 4.4%）であった。

2.1.2.4.2 海外試験統合解析

成人 Ph-R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団、小児 R/R B-ALL 集団、R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合における TEAE（グレード 3 以上、重篤及び死亡に至った事象、並びに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、性別、人種、地域、ECOG PS 及び腎機能（ベースライン時の CrCL）別に行った。全体として、サブグループ別の TEAE の発現傾向は、各集団間でおおむね同様であった。

2.1.2.4.2.1 年齢

年齢別の TEAE は、18 歳以上 35 歳未満の被験者については Table iss-06.3.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、35 歳以上 55 歳未満の被験者については Table iss-06.3.1.2 of ISS、モジュール

5.3.5.3-3(1)に、55 歳以上 65 歳未満の被験者については Table iss-06.3.1.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、65 歳以上の被験者については Table iss-06.3.1.4 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び R/R B-ALL 統合において、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見られた (Table 28~30 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

解析した年齢群間で被験者数の不均衡があり、発現率の差異が認められたものの、B-ALL 患者において発現した TEAE の種類に関しては年齢群間で同様であった。

B-ALL 統合において、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 5%以上高く報告された (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。

2.1.2.4.2.2 性別

性別の TEAE は、女性被験者については Table iss-06.3.1.5 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、男性被験者については Table iss-06.3.1.6 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

成人 Ph+R/R B-ALL 集団、R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合において、性別間で発現率に 10%以上の差異があった TEAE は認められなかった。成人 Ph+R/R B-ALL 集団において、投与中断に至った事象の発現率が、男性と比較して女性で 10%以上高かったものの (それぞれ 42.9% [9/21 例] 対 29.2% [7/24 例]) (Table 33 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))、全体として B-ALL 患者において発現した TEAE の種類は性別間で同様であった。

2.1.2.4.2.3 人種

人種別の TEAE は、白人被験者については Table iss-06.3.1.7 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、非白人被験者については Table iss-06.3.1.8 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

検討したすべてのサブグループ間で被験者数の不均衡があり、成人 Ph+R/R B-ALL 集団においてサブグループ間での TEAE 発現率の差異が認められたものの、全体として B-ALL 患者において発現した TEAE の種類は人種間で同様であった (Table 36~39 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.2.4.2.4 地域

地域別の TEAE は、北米の被験者については Table iss-06.3.1.9 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、欧州の被験者については Table iss-06.3.1.10 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、その他の地域の被験者については Table iss-06.3.1.11 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

検討したサブグループ間で被験者数の不均衡があり、発現率の差異が認められたものの、全体として B-ALL 患者において発現した TEAE の種類は地域間で同様であった (Table 40~43 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.2.4.2.5 ECOG Performance Status

ECOG PS 別の TEAE は、ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者については Table iss-06.3.1.12 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、ベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者については Table iss-06.3.1.13 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、ベースライン時の ECOG PS が 2 以上の被験者については Table iss-06.3.1.14 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

検討したサブグループ間で被験者数の不均衡があり、発現率の差異が認められたものの、B-ALL 患者において発現した TEAE の種類はサブグループ間で同様であった (Table 44~47 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

B-ALL 患者では、ECOG PS が高くなるにつれて、TEAE の発現率が高くなる傾向が認められた。B-ALL 統合において、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。B-ALL 患者に発現した重篤な 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 (ECOG PS $\geq$ 2 対 ECOG PS 1 及び ECOG PS 0) は、肺炎 (8.1%対 3.2%及び 3.2%)、敗血症 (8.1%対 4.7%及び 1.8%)、敗血症性ショック (4.7%対 1.8%及び 0.7%)、呼吸不全 (4.7%対 0.6%及び 0.0%)、腹痛 (3.5%対 0.3%及び 0.4%)、無力症 (3.5%対 0.3%及び 0.4%)、多臓器不全 (3.5%対 1.2%及び 0.0%)、高血糖 (2.3%対 0.0%及び 0.0%)、蜂巣炎 (2.3%対 0.3%及び 0.0%)、うっ血性心不全 (2.3%対 0.3%及び 0.0%) 及び脳出血 (2.3%対 0.3%及び 0.0%) 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。B-ALL 患者に発現した死亡に至った 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 (ECOG PS $\geq$ 2 対 ECOG PS 1 及び ECOG PS 0) は、肺炎 (3.5%対 0.6%及び 0.4%)、敗血症性ショック (3.5%対 1.2%及び 0.7%)、呼吸不全 (3.5%対 0.0%及び 0.0%) 及び脳出血 (2.3%対 0.3%及び 0.0%) であった。

2.1.2.4.2.6 腎機能

腎機能に関するサブグループ解析結果を、中等度の腎機能障害を有する被験者 (ベースライン時の CrCL が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) については Table iss-06.3.1.18 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、軽度の腎機能障害を有する被験者 (ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) については Table iss-06.3.1.19 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に、腎機能が正常な被験者 (ベースライン時の CrCL が 90 mL/min 以上) については Table iss-06.3.1.20 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。また、成人 Ph-R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団、R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合における腎機能に関するサブグループ解析結果を、それぞれ Table 48, Table 49, Table 50 及び Table 51 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

検討したサブグループ間で被験者数の不均衡があり、発現率の差異が認められた。また、腎機能が低下している被験者 (ベースライン時の CrCL が低値) では、特にグレード 3 以上の TEAE、重篤

な TEAE 及び投与中断に至った TEAE の発現率が、腎機能が正常な被験者よりも高くなる傾向が認められた。

R/R B-ALL 統合において、中等度の腎機能障害を有する被験者で認められた高頻度の器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」(75.7%) 及び「血液およびリンパ系障害」

(62.2%) であった (Table iss-06.3.1.18 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する TEAE の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団 (55.6%) の方が成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (81.8%) より 10%以上低かった。一方、「血液およびリンパ系障害」に属する TEAE の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (63.6%) の方が小児 R/R B-ALL 集団 (77.8%) より 10%以上低く、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (33.3%) が最も低かった。

R/R B-ALL 統合において、腎機能に関する 3 つのサブグループすべてで 10%以上に見られた TEAE は、確立されたブリナツモマブの安全性プロファイルと同様であった。発現率が高かった上位 3 つの事象は、中等度の腎機能障害を有する被験者では発熱、貧血及び便秘、軽度の腎機能障害を有する被験者では発熱、頭痛及び貧血、腎機能が正常な被験者では発熱、頭痛及び発熱性好中球減少症であった。R/R B-ALL 統合において、中等度の腎機能障害を有する被験者の方が、腎機能が正常な被験者よりも発現率が 10%以上高かった TEAE は、貧血 (40.5%対 22.6%)、便秘 (27.0%対 13.0%) 及び血小板数減少 (18.9%対 5.8%) であった。一方、腎機能が正常な被験者の方が中等度の腎機能障害を有する被験者よりも発現率が 10%以上高かった TEAE は、頭痛 (32.5%対 16.2%) 及び発熱性好中球減少症 (24.6%対 13.5%) であった。中等度の腎機能障害を有する被験者に発現した事象で、腎機能が正常な被験者よりも発現率が 5%以上高かったその他の TEAE は、発現率が高い順に、下痢、咳嗽、AST 増加、体重増加、白血球減少症、呼吸困難、低 γ グロブリン血症、好中球数減少、フィブリン D ダイマー増加及び筋痙縮であった。一方、腎機能が正常な被験者で発現した事象で、中等度の腎機能障害を有する被験者よりも発現率が 5%以上高かったその他の TEAE は、悪心、発熱及び低血圧であった。

中等度の腎機能障害を有する被験者は、軽度の腎機能障害を有する被験者又は腎機能が正常な被験者よりもグレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の発現率が高かったものの、腎機能に関する 3 つのサブグループでそれぞれ高頻度に発現した TEAE は、確立されたブリナツモマブの安全性プロファイルと同様の特性を示し、腎機能に関するサブグループ解析結果からブリナツモマブの新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.1.3 死亡

本項では各試験のデータカットオフ日までに報告された死亡について示す。各試験における死亡に至った TEAE が発現したすべての被験者一覧を Listing 16-6.2.3 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)

(00103311 試験)、Listing 16-6.2.4 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-211 試験)、Listing 16-6.2.5 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-206 試験)、Listing 16-6.2.6 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (20120216 試験)、Listing 16-6.2.7 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-205 試験)、Listing 16-6.2.8 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (20130320 試験)、Listing 16-6.2.9 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-202 試験)、Listing 16-6.2.10 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-203 試験)、Listing 16-6.2.11 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-104 試

験)、Listing 16-6.2.12 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (MT103-208 試験)、並びに Listing 16-6.2.1 及び Listing 16-6.2.2 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1) (20130265 試験) に示す。なお、死亡に至った TEAE が発現したすべての被験者に関する叙述の記載箇所を付録第 7.2 項に示す。

死亡に至った TEAE は、ブリナツモマブの初回投与開始時から最終投与終了後 30 日までの期間収集した。

2.1.3.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験の主要評価項目は OS であった。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 2.1.1.3.1 項、モジュール 2.7.3)。

00103311 試験における死亡に至った TEAE を表 13 に示す。死亡に至った TEAE が発現した被験者に関する叙述を Section 14.6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1) に示す (付録第 7.2 項)。また、治験薬と関連ありと判定された死亡に至った TEAE が発現した被験者に関する簡潔な記述を Section 12.5.1 及び Section 12.5.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1) に示す。

死亡に至った TEAE は、標準化学療法群で 19 例 (17.4%)、ブリナツモマブ群で 51 例 (19.1%) に認められた。発現率が最も高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった (標準化学療法群: 11.9% [13/109 例]、ブリナツモマブ群: 11.2% [30/267 例])。両投与群で高頻度に報告された死亡に至った TEAE は敗血症であった (標準化学療法群: 3.7% [4/109 例]、ブリナツモマブ群: 3.0% [8/267 例])。

死亡に至った TEAE が発現した標準化学療法群の被験者 19 例のうち、治験薬と関連ありと治験担当医師が判定した死亡に至った事象は被験者の 7.3% (8/109 例) に認められた。標準化学療法との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 (敗血症が 2 例、シェードモナス感染、全身性カンジダ、真菌性肺炎、腸球菌感染及び菌血症が各 1 例) に起因し、活動性 ALL の存在下で生じたものであり、1 例は急性腎不全と報告された (Table 53 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。急性腎不全による死亡に関しては、十分な分析を実施するための情報が不十分であった。

死亡に至った TEAE が発現したブリナツモマブ群の被験者 51 例のうち、治験薬と関連ありと治験担当医師が判定した死亡に至った事象は被験者の 3.0% (8/267 例) に認められた。ブリナツモマブとの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 (敗血症が 2 例、好中球減少性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、急性呼吸不全、細菌感染及び敗血症症候群が各 1 例) を発症している中での死亡であり、1 例は呼吸不全と報告された (Table 53 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。呼吸不全による死亡はブリナツモマブ初回投与後 11 日目に発現し、実施された治療、画像検査、血液培養検査の結果等の被験者情報が不十分であったため、十分な分析ができなかった。

表 13 死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）：00103311 試験

器官別大分類 基本語	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)
死亡に至った TEAE 発現例数	19 (17.4)	51 (19.1)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1.1)
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4)
白血球増加症	0	1 (0.4)
汎血球減少症	0	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.9)	2 (0.7)
心停止	0	1 (0.4)
心肺不全	0	1 (0.4)
心タンポナーデ	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (1.9)
多臓器不全	0	3 (1.1)
死亡	0	1 (0.4)
全身健康状態低下	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	13 (11.9)	30 (11.2)
敗血症	4 (3.7)	8 (3.0)
敗血症性ショック	0	6 (2.2)
細菌性敗血症	0	2 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	2 (0.7)
真菌性敗血症	0	2 (0.7)
好中球減少性敗血症	0	2 (0.7)
肺炎	1 (0.9)	2 (0.7)
細菌感染	0	1 (0.4)
易感染性宿主の感染	0	1 (0.4)
下気道感染	0	1 (0.4)
肺感染	0	1 (0.4)
ムコール症	0	1 (0.4)
敗血症症候群	0	1 (0.4)
菌血症	2 (1.8)	0
脳膿瘍	1 (0.9)	0
腸球菌感染	1 (0.9)	0
フサリウム感染	1 (0.9)	0
真菌性肺炎	1 (0.9)	0
シュードモナス感染	1 (0.9)	0
全身性カンジダ	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	1 (0.9)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.7)
急性リンパ性白血病	0	1 (0.4)
白血病髄外浸潤	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.9)	2 (0.7)
脳出血	0	1 (0.4)
出血性卒中	0	1 (0.4)
頭蓋内出血	1 (0.9)	0
精神障害	0	1 (0.4)
自殺既遂	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (0.4)
急性腎不全	1 (0.9)	1 (0.4)

表 13 死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）：00103311 試験（続き）

器官別大分類 基本語	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8)	5 (1.9)
急性呼吸不全	0	2 (0.7)
肺臓炎	0	1 (0.4)
呼吸停止	0	1 (0.4)
呼吸不全	2 (1.8)	1 (0.4)

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化、重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events にて判定
器官別大分類及び器官別大分類内の基本語ごと（ブリナツモマブ群での発現率の降順）に分類、死亡との関連性は
治験担当医師の判断に基づき判定

参照元：Table 14-6.1.10 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.3.2 海外試験統合解析

統合解析において、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（Table iss-06.5.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

統合解析における死亡に至った TEAE を Table 54 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

B-ALL 統合の被験者 843 例において、死亡に至った TEAE（試験治療下又はブリナツモマブの最終投与後 30 日以内に発現した死亡に至った有害事象）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（表 7）。死亡に至った TEAE の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（17.2%）の方が、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（11.1%）又は小児 R/R B-ALL 集団（11.3%）よりも 5%以上高かった。成人 MRD+B-ALL 集団での死亡に至った TEAE の発現率は低かった（1.5% [2/137 例]）。

B-ALL 統合における死亡に至った TEAE で、発現率が最も高かった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（7.1%）であった。死亡に至った TEAE の「感染症および寄生虫症」の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（10.4%）の方が成人 Ph+R/R B-ALL 集団（4.4%）よりも高かった。B-ALL 統合で被験者 3 例以上に発現した死亡に至った TEAE は、敗血症（16 例）、敗血症性ショック（9 例）、多臓器不全（7 例）、肺炎及び呼吸不全（各 6 例）、急性リンパ性白血病（5 例）、病勢進行（4 例）、並びに脳出血（3 例）であり、血液悪性腫瘍患者において予期できない TEAE による死亡例はなかった。

B-ALL 統合において、113 例の死亡例中 16 例がブリナツモマブと関連ありと判定された（表 7）。成人 Ph-R/R B-ALL 集団において、ブリナツモマブと関連ありと判定された死亡例 13 例中 10 例は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」に属する感染症により死亡、2 例は呼吸不全又は急性呼吸不全を発症し死亡（1 例は 1 週間前に菌血症を発現）、1 例は脳症を発症し死亡した（Listing iss-06.2.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。小児 R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団では、ブリナツモマブと関連ありと治験担当医師に判定された死亡に至った TEAE が各 1 例に認められた（表 7）。

小児 R/R B-ALL 集団の MT103-205 試験において、15～30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ の投与群で 1 例が死亡し、死因は呼吸不全であり、ブリナツモマブと関連ありと判定された（Section 14.6.2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5）。当該被験者は、最初の 1 週間のみのブリ

ナツモマブ投与を受けた際に始まった筋緊張低下の合併症と見られる呼吸不全により死亡した。ブリナツモマブの投与を受ける前、当該被験者は重大なウイルス性疾患を発症しており、ウイルス培養が継続的に行われていた。筋緊張低下及び先行する感染のパターンは、ウイルス性疾患を伴うギラン・バレー症候群の発現に一致していた。治験担当医師は、当該被験者の健康状態が悪化して死亡に至る前に、細胞数及び総蛋白を評価するための脳脊髄液（CSF）検体を採取することができなかった。

成人 Ph+R/R B-ALL 集団の 20120216 試験では、1 例が敗血症性ショックを発症し死亡した。

成人 MRD+B-ALL 集団の MT103-203 試験では、1 例が異型肺炎を発症し死亡した（Listing iss-06.2.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.3.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験における成人及び小児被験者で死亡に至った TEAE をそれぞれ Table 14-6.8.1 及び Table 14-6.8.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。

成人被験者において死亡に至った TEAE の発現は認められなかった。

小児被験者において 1 例に出血性ショックが発現し死亡に至った（1/9 例、11.1%）。本事象は試験開始 26 日目に発現し、被験者は発現日翌日に死亡した。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性は否定された。

なお、継続中の第 II 相パートの被験者において、本データカットオフ日（20██年██月██日）までに死亡に至った TEAE が 2 例（呼吸停止及び TLS）に認められた（第 11.4.2 項、モジュール 2.7.6）。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

各試験で発現した重篤な TEAE 一覧を Listing 16-6.1.3 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（00103311 試験）、Listing 16-6.1.4 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-211 試験）、Listing 16-6.1.5 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-206 試験）、Listing 16-6.1.6 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（20120216 試験）、Listing 16-6.1.7 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-205 試験）、Listing 16-6.1.8 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（20130320 試験）、Listing 16-6.1.9 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-202 試験）、Listing 16-6.1.10 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-203 試験）、Listing 16-6.1.11 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-104 試験）、Listing 16-6.1.12 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（MT103-208 試験）、並びに Listing 16-6.1.1 及び Listing 16-6.1.2 of J-SCS、モジュール 5.3.5.3-4(1)（20130265 試験）に示す。なお、重篤な TEAE を発現したすべての被験者に関する叙述の記載箇所を付録第 7.2 項に示す。

2.1.4.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

安全性解析対象集団において、2%以上の被験者に認められた重篤な TEAE の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 14 に示す。基本語別の重篤な TEAE、器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE、並びにグレード 3 以上の重篤な TEAE を Table 14-6.1.2、Table 14-6.1.7 及び Table 14-6.1.4 of

Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。重篤な TEAE に関する叙述を Section 14.6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す（付録第 7.2 項）。重篤な TEAE の曝露期間で調整した発現件数の要約を Table 14-6.5.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

重篤な TEAE は、標準化学療法群の 45.0%、ブリナツモマブ群の 61.8%に発現し、曝露期間で調整した 100 人年当たりの発現件数はそれぞれ 641.9 及び 349.4 であった。両投与群に発現した高頻度の重篤な TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（標準化学療法群で 30.3% [33/109 例]、ブリナツモマブ群で 28.1% [75/267 例]）であった。発現率 2%以上の重篤な TEAE は、標準化学療法群では、発熱性好中球減少症（11.0%）、敗血症（6.4%）、敗血症性ショック（2.8%）及び菌血症（2.8%）であった。一方、ブリナツモマブ群では、発熱性好中球減少症（8.6%）、発熱（6.0%）、敗血症（4.9%）、肺炎（3.7%）、過量投与（3.0%）、敗血症性ショック（3.0%）、CRS（2.6%）、細菌性敗血症（2.2%）及び医療機器関連感染（2.2%）であった。これらの事象を曝露期間で調整した発現件数で比較すると（標準化学療法群対ブリナツモマブ群、ブリナツモマブ群での発現率が高い順）、発熱性好中球減少症（81.1 対 31.5）、発熱（6.8 対 22.5）、敗血症（60.8 対 14.6）、肺炎（13.5 対 11.2）、敗血症性ショック（20.3 対 9.0）、過量投与（0 対 9.0）、医療機器関連感染（6.8 対 9.0）、CRS（0 対 7.9）、細菌性敗血症（13.5 対 6.7）及び菌血症（20.3 対 2.2）及びであった。

表 14 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた重篤な TEAE の発現率及び曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）：00103311 試験

基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
重篤な TEAE 発現例数	49 (45.0)	165 (61.8)	49 (95)/641.9	165 (311)/349.4
発熱性好中球減少症	12 (11.0)	23 (8.6)	12 (12)/81.1	23 (28)/31.5
発熱	1 (0.9)	16 (6.0)	1 (1)/6.8	16 (20)/22.5
敗血症	7 (6.4)	13 (4.9)	7 (9)/60.8	13 (13)/14.6
肺炎	2 (1.8)	10 (3.7)	2 (2)/13.5	10 (10)/11.2
過量投与	0	8 (3.0)	0	8 (8)/9.0
敗血症性ショック	3 (2.8)	8 (3.0)	3 (3)/20.3	8 (8)/9.0
サイトカイン放出症候群	0	7 (2.6)	0	7 (7)/7.9
細菌性敗血症	2 (1.8)	6 (2.2)	2 (2)/13.5	6 (6)/6.7
医療機器関連感染	1 (0.9)	6 (2.2)	1 (1)/6.8	6 (8)/9.0
菌血症	3 (2.8)	2 (0.7)	3 (3)/20.3	2 (2)/2.2

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年（ $n2 \times 100 / \text{総曝露期間}$ ）

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化、基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

曝露期間で調整した発現件数の単位は、発現件数/100 人年

各被験者の曝露期間は初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計

参照元：Table 14-6.1.2 及び 14-6.5.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.4.2 海外試験統合解析

統合解析で発現した重篤な TEAE を Table iss-06.3.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

統合解析での安全性解析対象集団における重篤な TEAE の要約を表 7 に、いずれかの B-ALL 集団において 2%以上（かつ 2 例以上）の被験者に認められた重篤な TEAE を表 15 に示す。

R/R B-ALL 統合 706 例における重篤な TEAE の発現率は 61.5%であった。発現率が最も高かった重篤な TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（27.1% [191/706 例]）であった（Table iss-06.3.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。R/R B-ALL 統合において発現率 2%以上の重篤な TEAE は、発熱性好中球減少症（8.2%）、発熱（7.2%）、敗血症（4.7%）、肺炎（4.0%）、CRS（3.1%）、医療機器関連感染（3.0%）、過量投与（2.7%）、脳症（2.0%）及び好中球減少症（2.0%）であった。R/R B-ALL 統合を構成する各試験において、発現した重篤な TEAE の種類は、フィラデルフィア染色体の有無を問わず類似していた。成人 Ph-R/R B-ALL 集団の方が、成人 Ph+R/R B-ALL 集団よりも発現率が 2%以上高かった重篤な TEAE は、発熱（6.4%対 4.4%）、肺炎（4.5%対 2.2%）及び好中球減少症（2.3%対 0.0%）であった。一方、成人 Ph+R/R B-ALL 集団での発現率が、成人 Ph-R/R B-ALL 集団よりも 2%以上高かった重篤な TEAE は、敗血症（6.7%対 4.5%）、医療機器関連感染（6.7%対 2.8%）及び振戦（6.7%対 1.7%）であった。これらの事象の種類は 00103311 試験（第 2.1.4.1 項）で認められたブリナツモマブ群の重篤な TEAE の種類に一致していた。小児 R/R B-ALL 集団の重篤な TEAE の発現率は 53.4%であったのに対し、成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 63.4%及び 62.2%であったが、発熱及び CRS の発現率は、小児 R/R B-ALL 集団の方がフィラデルフィア染色体の有無を問わないいずれの成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団）よりも 2%以上高かった。

B-ALL 統合 843 例における重篤な TEAE の発現率は 61.3%であった。B-ALL 統合において発現率 2%以上の重篤な TEAE は、発熱（8.1%）、発熱性好中球減少症（7.1%）、敗血症（4.0%）、肺炎（3.6%）、医療機器関連感染（3.0%）、CRS 及び過量投与（各 2.8%）、振戦及び脳症（各 2.4%）並びに好中球減少症（2.3%）であった。

成人 MRD+B-ALL 集団とフィラデルフィア染色体の有無を問わない成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団）との間で、重篤な TEAE の発現率に 10%以上の差異は認められなかった。発熱は唯一、成人 MRD+B-ALL 集団での発現率が成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団）と比較して 5%以上高かった（成人 MRD+B-ALL 集団：12.4%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団：6.4%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団：4.4%）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（32.6%）の方が、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（26.7%）及び小児 R/R B-ALL 集団（24.1%）よりも 5%以上高かった（Table iss-06.3.8 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

B-ALL 患者に対するブリナツモマブの試験を通じて観察された重篤な TEAE（好中球減少症、発熱性好中球減少症及び感染等）は、併用化学療法の既往がある血液悪性腫瘍患者によく認め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）、感染症、投薬過誤（過量投与等）及び神経学的事象は、ブリナツモマブの EOI であり、第 2.1.5.2 項でより詳細に考察する。

表 15 いずれかの B-ALL 集団において 2%以上（かつ 2 例以上）の被験者に認められた重篤な TEAE（安全性解析対象集団）：統合解析

	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 (合計)
	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=843) n (%)
基本語						
重篤な TEAE 発現例数	335 (63.4)	71 (53.4)	28 (62.2)	434 (61.5)	83 (60.6)	517 (61.3)
発熱	34 (6.4)	15 (11.3)	2 (4.4)	51 (7.2)	17 (12.4)	68 (8.1)
発熱性好中球減少症	45 (8.5)	9 (6.8)	4 (8.9)	58 (8.2)	2 (1.5)	60 (7.1)
敗血症	24 (4.5)	6 (4.5)	3 (6.7)	33 (4.7)	1 (0.7)	34 (4.0)
肺炎	24 (4.5)	3 (2.3)	1 (2.2)	28 (4.0)	2 (1.5)	30 (3.6)
医療機器関連感染	15 (2.8)	3 (2.3)	3 (6.7)	21 (3.0)	4 (2.9)	25 (3.0)
サイトカイン放出症候群	12 (2.3)	9 (6.8)	1 (2.2)	22 (3.1)	2 (1.5)	24 (2.8)
過量投与	14 (2.7)	4 (3.0)	1 (2.2)	19 (2.7)	5 (3.6)	24 (2.8)
振戦	9 (1.7)	0	3 (6.7)	12 (1.7)	8 (5.8)	20 (2.4)
脳症	13 (2.5)	0	1 (2.2)	14 (2.0)	6 (4.4)	20 (2.4)
好中球減少症	12 (2.3)	2 (1.5)	0	14 (2.0)	5 (3.6)	19 (2.3)
失語症	7 (1.3)	1 (0.8)	1 (2.2)	9 (1.3)	6 (4.4)	15 (1.8)
痙攣発作	7 (1.3)	3 (2.3)	0	10 (1.4)	4 (2.9)	14 (1.7)
敗血症性ショック	11 (2.1)	0	1 (2.2)	12 (1.7)	0	12 (1.4)
呼吸不全	4 (0.8)	6 (4.5)	2 (4.4)	12 (1.7)	0	12 (1.4)
感染	7 (1.3)	3 (2.3)	0	10 (1.4)	0	10 (1.2)
C-反応性蛋白増加	4 (0.8)	1 (0.8)	0	5 (0.7)	4 (2.9)	9 (1.1)
白血球増加症	6 (1.1)	0	2 (4.4)	8 (1.1)	0	8 (0.9)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	6 (4.4)	7 (0.8)
ブドウ球菌感染	4 (0.8)	0	0	4 (0.6)	3 (2.2)	7 (0.8)
低酸素症	1 (0.2)	3 (2.3)	0	4 (0.6)	0	4 (0.5)

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

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

参照元：Table iss-06.3.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

2.1.4.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験における成人及び小児被験者で発現した重篤な TEAE をそれぞれ Table 14-6.5.1 及び Table 14-6.5.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。重篤な TEAE が発現した被験者に関する叙述を第 11.4.2 項、モジュール 2.7.6 に示す。

成人被験者において重篤な TEAE の発現は認められなかった。

小児被験者において 1 例に重篤な出血性ショックが発現した（1/9 例、11.1%）（第 2.1.3.3 項）。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 投与中断又は中止に至った有害事象

2.1.5.1.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験で発現した投与中止に至った TEAE に関する叙述を Section 14.6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す（付録第 7.2 項）。

2.1.5.1.1.1 投与中断に至った有害事象

00103311 試験において、投与中断に至った TEAE は、標準化学療法群の 5.5%（6/109 例）、ブリナツモマブ群の 32.2%（86/267 例）に認められた（表 6）。標準化学療法群において、高頻度の投与中断に至った TEAE の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」であった（各 2.8% [3/109 例]）。ブリナツモマブ群において、高頻度の投与中断に至った TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（7.5% [20/267 例]）であった（Table 14-6.1.11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。標準化学療法群において、4 例以上の被験者に発現した投与中断に至った TEAE はなかった。ブリナツモマブ群において、4 例以上の被験者に発現した投与中断に至った TEAE は、CRS（4.1% [11/267 例]）、発熱（3.0% [8/267 例]）、好中球減少症（1.9% [5/267 例]）及び医療機器関連感染（1.5% [4/267 例]）であった（Table 14-6.1.11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

投与中断に至った重篤な TEAE を Table 14-6.1.12 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。投与中断に至った重篤な TEAE は、標準化学療法群の 3.7%（4/109 例）、ブリナツモマブ群の 19.5%（52/267 例）に認められた（表 6）。ブリナツモマブ群において、3 例以上の被験者に発現した投与中断に至った重篤な TEAE は CRS（2.2% [6/267 例]）及び発熱（1.1% [3/267 例]）であった（Table 14-6.1.12 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

ブリナツモマブ群で発現した投与中断に至った TEAE 及び重篤な TEAE の発現率が、標準化学療法群よりも顕著に高かったという結果は、ブリナツモマブの投与期間が標準化学療法の投与期間よりも長いことによる試験デザイン（第 1.2.1 項）の違いが一因と考えられた。

2.1.5.1.1.2 投与中止に至った有害事象

00103311 試験において、投与中止に至った TEAE は、標準化学療法群の 8.3% (9/109 例)、ブリナツモマブ群の 12.4% (33/267 例) に認められた (表 6)。ブリナツモマブ群の 2 例に発現した食食細胞性組織球症 (Section 12.6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)) を除いて、両投与群とも投与中止に至った TEAE はいずれも各 1 例にのみ発現した (Table 14-6.1.8 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。投与中止に至った重篤な TEAE を Table 14-6.1.9 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1) に示す。食食細胞性組織球症を除いて 2 例以上に発現した投与中止に至った重篤な TEAE はなかった。

2.1.5.1.2 海外試験統合解析

統合解析を構成する各試験で発現した投与中止に至った TEAE に関する叙述の記載箇所を付録第 7.2 項に示す。

2.1.5.1.2.1 投与中断に至った有害事象

統合解析での安全性解析対象集団における投与中断に至った TEAE の発現率を表 7 及び Table iss-06.3.5 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1) に示す。

B-ALL 統合 843 例における投与中断に至った TEAE の発現率は 30.1% であった。成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団の発現率はそれぞれ 33.1% 及び 35.6% であり、差異は 5% 以内であった (表 7)。投与中断に至ったグレード 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の発現率も、成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団では同程度であった (グレード 3 以上：それぞれ 22.5% 及び 26.7%、重篤：それぞれ 22.2% 及び 26.7%)。一方、小児 R/R B-ALL 集団では成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団よりも発現率は低かった (グレード 3 以上：10.5%、重篤：13.5%)。

R/R B-ALL 統合 706 例において、投与中断に至った TEAE の発現率は 30.5% であった。発現率が最も高かった器官別大分類は「神経系障害」(9.5% [67/706 例]) であった。R/R B-ALL 統合において発現率 2% 以上の投与中断に至った TEAE は、発熱 (3.0%) 及び CRS (2.7%) であった (Table iss-06.3.5 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。投与中断に至った発熱の発現率は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (6.7%) の方が成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (2.7%) よりも高かったが、R/R B-ALL 統合を構成する各試験において、投与中断に至った TEAE の種類はフィラデルフィア染色体の有無を問わず類似しており、00103311 試験 (第 2.1.5.1.1.1 項) での結果とも合致していた。小児 R/R B-ALL 集団での投与中断に至った発熱の発現率は 3.0% であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団と同程度であった。成人 MRD+B-ALL 集団での発現率は 6.6% であった。

治験薬と関連のある投与中断に至った TEAE の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 22.9% 及び 26.7% であり、差異は 5% 以内であった (Table iss-06.1.0.0 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。小児 R/R B-ALL 集団で発現した治験薬と関連のある投与中断に至った TEAE の発現率は 12.0% であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団より 5% 以上低かった。

2.1.5.1.2.2 投与中止に至った有害事象

統合解析での安全性解析対象集団における投与中止に至った TEAE の発現率を表 7 及び Table iss-06.3.6 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

B-ALL 統合 843 例における投与中止に至った TEAE の発現率は 14.5%であった。成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 15.7%で、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（6.7%）及び小児 R/R B-ALL 集団（9.8%）より 5%以上高かった（表 7）。同様の発現順位で、成人 Ph+R/R B-ALL 集団、小児 R/R B-ALL 集団及び成人 Ph-R/R B-ALL 集団の投与中止に至ったグレード 3 以上の TEAE の発現率はそれぞれ 6.7%、8.3%及び 14.6%、投与中止に至った重篤な TEAE の発現率はそれぞれ 4.4%、9.0%及び 13.4%、治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE の発現率はそれぞれ 4.4%、6.8%及び 8.5%、治験薬と関連のある投与中止に至った重篤な TEAE の発現率はそれぞれ 2.2%、6.8%及び 7.0%であった。

R/R B-ALL 統合 706 例において、投与中止に至った TEAE の発現率は 14.0%であった。発現率が最も高かった器官別大分類は「神経系障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 3.4%）であった。R/R B-ALL 統合において比較的高頻度に発現した投与中止に至った TEAE は、CRS（7 例中 5 例が小児 R/R B-ALL 被験者、2 例が成人 Ph-R/R B-ALL 被験者）及び脳症（7 例いずれも成人 Ph-R/R B-ALL 被験者）（各 1.0%）であった（Table iss-06.3.6 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。成人 MRD+B-ALL 集団で発現率が最も高かった器官別大分類は「神経系障害」であり、振戦（3.6%）、痙攣発作（2.9%）並びに脳症及び失語症（各 2.2%）が含まれた。R/R B-ALL 統合と比較すると、これらの TEAE の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 0.2%～1.3%、小児 R/R B-ALL 集団では 0.0%～1.5%であり、成人 Ph+R/R B-ALL 集団では発現は認められなかった。

2.1.5.1.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

成人被験者 1 例（20.0%）に CRS が発現し、投与が中断された（Table 14-6.7.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。本事象に対する治療が行われた後、被験者へのブリナツモマブの投与が再開された。本事象は試験開始 1 日目に発現し、6 日目に消失した。重症度は中等度、非重篤であり、治験薬と関連ありと判定された（Listing 16-2.7.2.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。成人被験者において投与中止に至った TEAE の発現は認められなかった（Table 14-6.6.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

小児被験者 6 例に投与中断に至った TEAE が発現した。内訳は、CRS（3 例、33.3%）、ALT 増加及び肝酵素上昇（各 2 例、22.2%）、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、11.1%）であった（Table 14-6.7.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。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%）

（Table 14-6.6.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。本事象は試験開始 124 日目に発現し、重症度は高度、非重篤であり、治験薬と関連ありと判定された（Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

2.1.5.2 注目すべき有害事象（EOI）

全海外試験の EOI の結果の要約をそれぞれ表 16 に示す。これらの表では、各 EOI の発現率、グレード 3 以上又はグレード 4 以上の EOI の発現率及び各 EOI が最初に発現するまでの期間を含めた。重篤及び死亡に至った EOI の発現率の概要を Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

また、国内で実施した 20130265 試験における成人及び小児被験者の EOI の結果の要約を表 17 に示す。本表では、各 EOI、グレード 3 以上又はグレード 4 以上の EOI、重篤な EOI、及び死亡、投与中止又は中断に至った EOI の発現率を含めた。20130265 試験では成人及び小児被験者の全例で EOI が発現した。重篤、死亡又は投与中止に至った EOI は認められなかった。

各 EOI の詳細については第 2.1.5.2.1 項以降に示す。

表 16 ブリナツモマブの EOI の試験別／ALL の患者別の要約（安全性解析対象集団）：統合解析

EOI／ALL	EOI の発現率 ^a	EOI が最初に発現するまでの期間の中央値 ^{b,c}	グレード 3 以上の EOI	グレード 4 以上の EOI
神経学的事象				
00103311 試験：				
標準化学療法	49.5%	7.0 days	8.3%	1.8%
ブリナツモマブ	61.0%	7.0 days	9.4%	1.1%
成人 Ph－R/R B-ALL	66.9%	6.0 days	13.8%	1.5%
小児 R/R B-ALL	51.9%	5.0 days	8.3%	0.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	62.2%	8.5 days	13.3%	0
R/R B-ALL 統合	63.7%	6.0 days	12.7%	1.3%
成人 MRD＋B-ALL	71.5%	2.0 days	16.1%	2.2%
B-ALL 統合	65.0%	5.0 days	13.3%	1.4%
CRS				
00103311 試験：				
標準化学療法	0	-	0	0
ブリナツモマブ	16.1%	2.0 days	4.9%	0.4%
成人 Ph－R/R B-ALL	14.2%	2.0 days	3.4%	0.6%
小児 R/R ALL	18.0%	2.0 days	6.8%	3.0%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	8.9%	6.0 days	0	0
R/R B-ALL 統合	14.6%	2.0 days	3.8%	1.0%
成人 MRD＋B-ALL	2.9%	2.0 days	1.5%	0
B-ALL 統合	12.7%	2.0 days	3.4%	0.8%
感染症				
00103311 試験：				
標準化学療法	72.5%	12.0 days	52.3%	22.0%
ブリナツモマブ	64.0%	17.0 days	34.1%	15.0%
成人 Ph－R/R B-ALL	64.0%	17.0 days	34.7%	15.2%
小児 R/R B-ALL	45.9%	19.0 days	24.1%	5.3%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	48.9%	14.5 days	24.4%	6.7%
R/R B-ALL 統合	59.6%	17.0 days	32.0%	12.7%
成人 MRD＋B-ALL	46.7%	27.0 days	11.7%	2.9%
B-ALL 統合	57.5%	17.0 days	28.7%	11.2%
肝酵素上昇（狭域検索）				
00103311 試験：				
標準化学療法	24.8%	NA	14.7%	2.8%
ブリナツモマブ	21.7%	NA	12.7%	2.2%
成人 Ph－R/R B-ALL	22.9%	3.0 days	13.6%	2.7%
小児 R/R B-ALL	24.8%	2.0 days	17.3%	4.5%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	17.8%	2.0 days	13.3%	6.7%
R/R B-ALL 統合	22.9%	3.0 days	14.3%	3.3%
成人 MRD＋B-ALL	12.4%	3.0 days	8.0%	4.4%
B-ALL 統合	21.2%	3.0 days	13.3%	3.4%

表 16 ブリナツモマブの EOI の試験別／ALL の患者別の要約（安全性解析対象集団）
：統合解析（続き）

EOI／ALL	EOI の発現率 ^a	EOI が最初に発現するまでの期間の中央値 ^{b,c}	グレード 3 以上の EOI	グレード 4 以上の EOI
Infusion reaction				
00103311 試験：				
標準化学療法	8.3%	NA	0.9%	0
ブリナツモマブ	34.1%	NA	3.4%	0
成人 Ph－R/R B-ALL	50.8%	2.0 days	7.8%	0.4%
小児 R/R B-ALL	66.2%	1.0 day	15.8%	0.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	48.9%	2.0 days	6.7%	0
R/R B-ALL 統合	53.5%	2.0 days	9.2%	0.4%
成人 MRD＋B-ALL	90.5%	1.0 day	10.2%	0.7%
B-ALL 統合	59.5%	1.0 day	9.4%	0.5%
TLS				
00103311 試験：				
標準化学療法	0.9%	NA	0.9%	0
ブリナツモマブ	3.7%	NA	3.0%	0.4%
成人 Ph－R/R B-ALL	4.4%	3.0 days	2.8%	0.4%
小児 R/R B-ALL	3.0%	2.0 days	2.3%	0.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	0	-	0	0
R/R B-ALL 統合	3.8%	3.0 days	2.5%	0.4%
成人 MRD＋B-ALL	0	-	0	0
B-ALL 統合	3.2%	3.0 days	2.1%	0.4%
CLS				
00103311 試験：				
標準化学療法	0	-	0	0
ブリナツモマブ	0	-	0	0
成人 Ph－R/R B-ALL	0.2%	2.0 days	0.2%	0.2%
小児 R/R B-ALL	4.5%	6.0 days	1.5%	0.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	0	-	0	0
R/R B-ALL 統合	1.0%	2.0 days	0.4%	0.3%
成人 MRD＋B-ALL	0.7%	-	0	0
B-ALL 統合	0.9%	2.0 days	0.4%	0.2%
投薬過誤（過量投与）				
00103311 試験：				
標準化学療法	0	-	0	0
ブリナツモマブ	4.5%	NA	1.5%	0.7%
成人 Ph－R/R B-ALL	3.8%	7.0 days	0.8%	0.4%
小児 R/R B-ALL	4.5%	13.5 days	0.8%	0
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	2.2%	9.0 days	0	0
R/R B-ALL 統合	3.8%	8.0 days	0.7%	0.3%
成人 MRD＋ B-ALL	4.4%	50.0 days	0	0
B-ALL 統合	3.9%	14.0 days	0.6%	0.2%

表 16 ブリナツモマブの EOI の試験別／ALL の患者別の要約（安全性解析対象集団）
：統合解析（続き）

EOI／ALL	EOI の発現率 ^a	EOI が最初に発現するまでの期間の中央値 ^{b,c}	グレード 3 以上の EOI	グレード 4 以上の EOI
免疫グロブリン減少				
00103311 試験：				
標準化学療法	1.8%	NA	0	0
ブリナツモマブ	9.7%	NA	2.6%	0.4%
成人 Ph－R/R B-ALL	11.7%	42.0 days	2.3%	0.4%
小児 R/R B-ALL	10.5%	29.0 days	2.3%	0
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	8.9%	105.5 days	0	0
R/R B-ALL 統合	11.3%	42.0 days	2.1%	0.3%
成人 MRD＋B-ALL	18.2%	29.0 days	5.1%	0
B-ALL 統合	12.5%	29.0 days	2.6%	0.2%
血栓塞栓事象（DIC を含む）				
00103311 試験：				
標準化学療法	8.3%	NA	1.8%	1.8%
ブリナツモマブ	6.0%	NA	1.5%	0.7%
成人 Ph－R/R B-ALL	8.0%	22.0 days	2.5%	0.8%
小児 R/R B-ALL	8.3%	3.0 days	0.8%	0.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	6.7%	175.0 days	4.4%	0
R/R B-ALL 統合	7.9%	21.0 days	2.3%	0.7%
成人 MRD＋B-ALL	5.1%	65.0 days	3.6%	1.5%
B-ALL 統合	7.5%	23.0 days	2.5%	0.8%
白質脳症				
00103311 試験：				
標準化学療法	0	-	0	0
ブリナツモマブ	0.7%	NA	0.7%	0.4%
成人 Ph－R/R B-ALL	0.8%	24.0 days	0.4%	0.2%
小児 R/R B-ALL	1.5%	30.0 days	0	0
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	2.2%	23.0 days	0	0
R/R B-ALL 統合	1.0%	23.0 days	0.3%	0.1%
成人 MRD＋B-ALL	0.7%	17.0 days	0	0
B-ALL 統合	0.9%	20.5 days	0.2%	0.1%
好中球減少症及び発熱性好中球減少症				
00103311 試験：				
標準化学療法	64.2%	NA	57.8%	31.2%
ブリナツモマブ	41.6%	NA	37.8%	15.4%
成人 Ph－R/R B-ALL	40.3%	10.0 days	37.1%	15.2%
小児 R/R B-ALL	33.8%	3.5 days	33.1%	18.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	46.7%	3.0 days	33.3%	6.7%
R/R B-ALL 統合	39.5%	8.0 days	36.1%	15.3%
成人 MRD＋B-ALL	16.1%	36.0 days	16.1%	12.4%
B-ALL 統合	35.7%	8.0 days	32.9%	14.8%

表 16 ブリナツモマブの EOI の試験別／ALL の患者別の要約（安全性解析対象集団）
：統合解析（続き）

EOI／ALL	EOI の発現率 ^a	EOI が最初に発現するまでの期間の中央値 ^{b,c}	グレード 3 以上の EOI	グレード 4 以上の EOI
リンパ球減少症				
00103311 試験：				
標準化学療法	3.7%	NA	3.7%	2.8%
ブリナツモマブ	1.9%	NA	1.5%	0.7%
成人 Ph－R/R B-ALL	2.5%	2.0 days	2.1%	1.7%
小児 R/R B-ALL	5.3%	2.0 days	4.5%	3.8%
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	0	-	0	0
R/R B-ALL 統合	2.8%	2.0 days	2.4%	2.0%
成人 MRD＋B-ALL	6.6%	2.0 days	6.6%	5.8%
B-ALL 統合	3.4%	2.0 days	3.1%	2.6%
肺炎				
00103311 試験：				
標準化学療法	0.9%	NA	0.9%	0
ブリナツモマブ	0.4%	NA	0.4%	0
成人 Ph－R/R B-ALL	0.4%	12.5 days	0.4%	0
小児 R/R B-ALL	0	-	0	0
成人 Ph＋R/R B-ALL (20120216 試験) ^d	0	-	0	0
R/R B-ALL 統合	0.3%	12.5 days	0.3%	0
成人 MRD＋B-ALL	0.7%	4.0 days	0	0
B-ALL 統合	0.4%	4.0 days	0.2%	0

B-ALL=B 細胞性急性リンパ性白血病、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、MRD＋=微小残存病変陽性、NA=データなし、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、TLS=腫瘍崩壊症候群、- =該当なし

解析は EOI version 3 に基づき実施

a：再投与期間を含む

b：EOI を発現した被験者において最初に発現するまでの期間の中央値

c：コア試験のみに適用される最初に発現するまでの期間の中央値

d：成人 Ph＋R/R B-ALL 被験者におけるブリナツモマブの安全性評価は、20120216 試験で収集された安全性データの解析に基づく

参照元：Section 12.6 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)、Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Table iss-06.10.1～iss-06.10.14 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

表 17 ブリナツモマブの EOI の要約（安全性解析対象集団）：20130265 試験

EOI	成人 (9-28 µg/day) (N=5) n (%)	小児 (5-15 µg/m ² /day) (N=9) n (%)
EOI 発現例数	5 (100.0)	9 (100.0)
急性膵炎	0	1 (11.1)
グレード 3 以上	0	0
直接的な神経毒性による中枢神経精神事象	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0	1 (11.1)
投与中断	0	1 (11.1)
CRS	4 (80.0)	5 (55.6)
グレード 3 以上	0	0
投与中断	1 (20.0)	3 (33.3)
血球減少症	3 (60.0)	9 (100.0)
グレード 3 以上	3 (60.0)	9 (100.0)
グレード 4 以上	1 (20.0)	7 (77.8)
投与中断	0	0
免疫グロブリン減少	2 (40.0)	2 (22.2)
グレード 3 以上	0	1 (11.1)
投与中断	0	0
肝酵素上昇	1 (20.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0	6 (66.7)
グレード 4 以上	0	1 (11.1)
投与中断	0	3 (33.3)
感染症	4 (80.0)	5 (55.6)
グレード 3 以上	2 (40.0)	2 (22.2)
グレード 4 以上	1 (20.0)	0
投与中断	0	0
Infusion reaction	5 (100.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0	3 (33.3)
投与中断	1 (20.0)	2 (22.2)
リンパ球減少症	1 (20.0)	4 (44.4)
グレード 3 以上	1 (20.0)	4 (44.4)
グレード 4 以上	1 (20.0)	4 (44.4)
投与中断	0	0
神経学的事象	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0	1 (11.1)
投与中断	0	1 (11.1)
好中球減少症	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 4 以上	1 (20.0)	5 (55.6)
投与中断	0	0

CRS=サイトカイン放出症候群

参照元：Table 14-6.17.1 及び Table 14-6.17.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

2.1.5.2.1 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（Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による神経学的事象：Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.2.1.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、神経学的事象の発現率はブリナツモマブ群 (61.0%) と比較して、標準化学療法群 (49.5%) で低かった (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。重篤な神経学的事象の発現率は、標準化学療法群で 1.8%、ブリナツモマブ群で 6.7%であった。グレード 3 以上及びグレード 4 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：グレード 3 以上 [8.3%]、グレード 4 以上 [1.8%]、ブリナツモマブ群：グレード 3 以上 [9.4%]、グレード 4 以上 [1.1%])。投与中断に至った神経学的事象の発現率は、ブリナツモマブ群 (6.4%) と比較して、標準化学療法群 (0.9%) で低かった (差異が 5% 超)。投与中止に至った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：0.9%、ブリナツモマブ群：3.7%)。死亡に至った神経学的事象はブリナツモマブ群の 1 例 (0.4%) で報告された (基本語：自殺既遂)。

いずれかの投与群で被験者の 2%以上に認められた、神経学的事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 18 に示す。発現率が最も高かった神経学的事象はいずれの投与群でも頭痛 (標準化学療法群：29.4%、ブリナツモマブ群：28.8%) であった。標準化学療法群の方がブリナツモマブ群よりも発現率が 2%以上低かった神経学的事象は振戦 (0.0%対 9.7%)、傾眠 (0.9%対 5.2%)、錯感覚 (0.9%対 4.9%) 及び感覚鈍麻 (0.0%対 2.6%) であった。その他の神経学的事象の発現率は投与群間で同程度であった (差異は 2%未満)。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの神経学的事象の発現件数は、ブリナツモマブ群 (471.9) と比較して標準化学療法群 (743.2) で高かった。曝露期間で調整した 100 人年当たりの頭痛の発現件数は、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。曝露期間で調整した発現件数がブリナツモマブ群で高かった神経学的事象は振戦、傾眠、錯感覚及び感覚鈍麻であった。その他の神経学的事象の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった。

表 18 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた神経学的事象の発現率及び
曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）：00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
神経学的事象	54 (49.5)	163 (61.0)	54 (110)/743.2	163 (420)/471.9
頭痛	32 (29.4)	77 (28.8)	32 (39)/263.5	77 (101)/113.5
不眠症	10 (9.2)	28 (10.5)	10 (12)/81.1	28 (38)/42.7
振戦	0	26 (9.7)	0	26 (36)/40.4
浮動性めまい	8 (7.3)	18 (6.7)	8 (8)/54.1	18 (20)/22.5
傾眠	1 (0.9)	14 (5.2)	1 (1)/6.8	14 (19)/21.3
不安	6 (5.5)	13 (4.9)	6 (6)/40.5	13 (13)/14.6
錯感覚	1 (0.9)	13 (4.9)	1 (1)/6.8	13 (15)/16.9
錯乱状態	3 (2.8)	9 (3.4)	3 (3)/20.3	9 (10)/11.2
感覚鈍麻	0	7 (2.6)	0	7 (8)/9.0
痙攣発作	4 (3.7)	5 (1.9)	4 (4)/27.0	5 (5)/5.6
激越	4 (3.7)	3 (1.1)	4 (4)/27.0	3 (3)/3.4
失神	3 (2.8)	0	3 (4)/27.0	0

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年（n2 × 100/総曝露期間）

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は発現件数/100 人年

基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

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。2 例以上に報告された重篤な神経学的事象は脳症（標準化学療法群：0.0%、ブリナツモマブ群：4 例 [1.5%]）及び失語症（標準化学療法群：0.0%、ブリナツモマブ群：3 例 [1.1%]）のみであった（Table 14-6.2.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

グレード 3 以上の重篤な神経学的事象及び 2 例以上に発現したグレード 3 以上の神経学的事象を Table 12-13 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)及び Table 12-14 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

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共に 7.0 日であったが、平均値（SD）はブリナツモマブ群（18.5 [29.0] 日）と比較して、標準化学療法群（11.4 [10.6] 日）で短かった。また、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（範囲）も、ブリナツモマブ群（18.0 [1~401] 日）と比較して、標準化学療法群（12.0 [1~34] 日）で短かった（Table 14-6.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

神経学的事象を発現した標準化学療法群の 54 例のうち、すべての事象が消失した被験者は 32 例（59.3%）、1 件以上の事象が消失しなかった被験者は 22 例（40.7%）であった。消失までの期間の中央値（範囲）は 5.0（1~380）日であった。神経学的事象が発現したブリナツモマブ群の 163 例のうち、すべての事象が消失した被験者は 105 例（64.4%）、1 件以上の事象が消失しなかった被験者は 58 例（35.6%）であった。消失までの期間の中央値（範囲）は 6.0（1~313）日であった。

グレード3以上の神経学的事象を発現した標準化学療法群の9例のうち、すべての事象が消失した被験者は5例（55.6%）、1件以上の事象が消失しなかった被験者は4例（44.4%）であった。グレード3以上の神経学的事象の消失までの期間の中央値（範囲）は1.0（1～16）日であった。グレード3以上の神経学的事象を発現したブリナツモマブ群の25例のうち、すべての事象が消失した被験者は16例（64.0%）、1件以上の事象が消失しなかった被験者は9例（36.0%）であった。グレード3以上の神経学的事象の消失までの期間の中央値（範囲）は2.0（1～133）日であった（Table 12-15 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

2.1.5.2.1.2 海外試験統合解析

神経学的事象の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（66.9%）と成人 Ph+R/R B-ALL 集団（62.2%）で同程度であった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。神経学的事象の発現率は、成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団）と比較して、成人 MRD+B-ALL 集団で高く（71.5%）、小児 R/R B-ALL 集団で低かった（51.9%）。

成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団）では、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)）。

グレード3以上及び重篤な神経学的事象の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団と成人 Ph+R/R B-ALL 集団で同程度であった（いずれも発現率は13%～14%）（Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、表 16）。グレード4以上の神経学的事象の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では1.5%であり、成人 Ph+R/R B-ALL 集団では認められなかった。小児 R/R B-ALL 集団では、グレード3以上及びグレード4以上の神経学的事象の発現率はそれぞれ8.3%及び0.8%であった。

B-ALL 統合で被験者の2%以上に報告された重篤な神経学的事象は、振戦及び脳症であった（各2.4%）（Table iss-06.8.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。重篤な TEAE の種類は、R/R B-ALL 統合の各試験で一致しており、発現率も同程度（発現率の差異5%以内）であったが、例外的に、振戦の発現率が成人 Ph-R/R B-ALL 集団（1.7%）と比較して、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（6.7%）で高かった。

成人 Ph-R/R B-ALL 集団では、死亡に至った神経学的事象が3例で発現した（Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。3例のうち2例は MT103-211 試験の被験者で、死亡に至った脳症（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）を発現し、他の1例は 00103311 試験の被験者で、自殺既遂のためと報告された。

神経学的事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、成人 MRD+B-ALL 集団（2.0 日）以外の全 B-ALL 試験で 5.0～8.5 日であった。神経学的事象が最初に発現するまでの期間の平均値（SD）はいずれの B-ALL 試験も 10 日を超えていた（表 16、Table iss-06.10.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。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、R/R B-ALL 統合で 17.5 日であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（17.0 日）と比較して、成人 Ph+R/R B-ALL 集団

(47.5 日) で長かった。小児 R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団でグレード 3 以上の神経学的事象が最初に発現するまでの期間は短かった (それぞれ 9.0 及び 4.0 日)。

神経学的事象が消失した被験者の割合は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 59.8%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で 62.2%、小児 R/R B-ALL 集団で 44.4%、成人 MRD+B-ALL 集団で 68.6%であった (Table iss-06.13.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。B-ALL 統合において神経学的事象が発現した 497 例 (59.0%) では、消失までの期間の中央値 (範囲) は 6.0 (1~216) 日であった。神経学的事象及びグレード 3 以上の神経学的事象の消失までの期間の中央値は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 6.0 日及び 3.0 日、成人 Ph+R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 4.5 日及び 9.5 日であった。

R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合における神経学的事象の発現期間の中央値 (95%CI) はそれぞれ 14.0 (11.0~19.0) 日及び 13.0 (11.0~16.0) 日であった (Table iss-06.13.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び小児 R/R B-ALL 集団の中央値はそれぞれ 9.0 日及び 4.0 日であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (19.0 日) よりも短かった。

グレード 3 以上の神経学的事象の発現期間の中央値 (95%CI) は、R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合ではいずれも 4.0 (3.0~5.0) 日であり、成人 MRD+B-ALL 集団では 4.0 (2.0~6.0) 日であった (Table iss-06-13.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。グレード 3 以上の神経学的事象の発現期間の中央値 (95%CI) は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (3.0 日 [3.0~5.0 日]) と比較して、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (15.0 日 [95%CI の下限 3.0 日]) で長かった。

2.1.5.2.1.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

神経学的事象は成人被験者で 3 例 (60.0%)、小児被験者で 7 例 (77.8%) に発現した (表 17)。成人被験者の 20%超に報告された神経学的事象は頭痛 (60.0% : 3 例)、傾眠 (40.0% : 2 例) であった。小児被験者の 20%超に報告された神経学的事象は頭痛 (44.4% : 4 例)、譫妄 (22.2% : 2 例) であった (Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。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)、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 (Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。

2.1.5.2.2 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 (Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.2.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、CRS 事象はブリナツモマブ群でのみ報告された (16.1% : 43 例) (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。発現率が最も高かった CRS 事象は CRS (14.2% : 38 例) であり、次いで貪食細胞性組織球症 (1.5% : 4 例) (4 例中 2 例は貪食細胞性組織球症の最低診断基準を満たし、重篤であった。他の 2 件は基準を満たさなか

った。)及びサイトカインストーム(0.4%:1例)であった(Table 14-6.2.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。曝露期間で調整した100人年当たりのCRS事象の発現件数は62.9であり、この発現件数は、主に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)(Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

重篤なCRS事象は10例(3.7%)で認められ、そのうち7例(2.6%)がCRS、3例(1.1%)が食食細胞性組織球症を発現した(Table 14-6.2.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。食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事象が最も発現しやすい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例は試験治療を再開した。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。

グレード3以上のCRS事象は13例(4.9%)、グレード4のCRS事象は1例(0.4%)で発現した(Table 14-6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

CRS事象が最初に発現するまでの期間の中央値(範囲)は2.0(1~254)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(範囲)は4.0(1~254)日であった(Table 14-6.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

CRS事象が発現した43例のうち、すべての事象が消失した被験者は39例(90.7%)、1件以上の事象が消失しなかった被験者は4例(9.3%)であった。CRS事象の消失までの期間の中央値(範囲)は4.0(1~21)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、すべての事象が消失した被験者は12例(92.3%)、1件以上の事象が消失しなかった被験者は1例(7.7%)であった。グレード3以上のCRS事象の消失までの期間の中央値(範囲)は3.0(1~17)日であった(Table 12-16 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

2.1.5.2.2.2 海外試験統合解析

CRS事象の発現率は、R/R B-ALL 統合で14.6%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で14.2%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で8.9%、00103311試験のブリナツモマブ群で16.1%であった(Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、表16)。

B-ALL 統合で被験者の2%以上に報告されたCRS事象はCRS(11.6%)であった(Table iss-06.7.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。発現したその他のCSR事象はサイトカインストーム及び食食細胞性組織球症であり、発現率は共に1%未満であった。CRS事象の種類は、B-ALL 統合の各試験で同様であった。CRS(基本語)の発現率は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で6.7%であったのに対し、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で12.9%、成人 MRD+B-ALL 集団で2.9%であった。

重篤及びグレード3以上のCRS事象の発現率は、成人 B-ALL では4%未満であり、小児 R/R B-ALL 集団ではそれぞれ7.5%及び6.8%であった(Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、表16)。グレード4以上のCRS事象の発現率は、成人 B-ALL では1%未満であり、小児 R/R B-ALL 集団では3.0%であった。死亡に至ったCRS事象は認められなかった。

CRS事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団(6.0日)以外の全 B-ALL 試験で2.0日であった(表16、Table iss-06.10.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.2.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

CRS 事象は成人被験者で 4 例（80.0%）、小児被験者で 5 例（55.6%）に発現した（表 17）。

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（Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。グレード 3 以上の CRS 事象は認められなかった。成人及び小児被験者に報告された CRS 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（Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

2.1.5.2.3 感染症

感染症は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類されるすべての TEAE と定義した（Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

白血病を基礎疾患とする患者が感染を併発すると、合併症や死亡の危険性が高くなる。また、免疫低下患者は日和見感染を発現するリスクが高く、血液悪性腫瘍を有する患者ではこれらの感染による合併症の発生率及び死亡率が増加する。日和見感染は、疾病対策予防センター（CDC）ガイドラインに記載された、HSCT を受けた患者等の免疫低下患者で発現頻度又は重症度が増加する感染症に関する日和見感染の定義に基づき、評価した。

なお、以下に該当する感染症を有する被験者は、試験から除外されていることに留意が必要である：コントロール不良の活動性感染、ヒト免疫不全ウイルス感染、又は B 型肝炎ウイルス（B 型肝炎表面抗原陽性）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）（抗 HCV 陽性）の慢性感染。

2.1.5.2.3.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験では、感染症は医学的検討を別途行い、さらに以下の 4 種類に分類された。

- 日和見感染（ウイルス、真菌及び細菌）
- 敗血症、敗血症性ショック、菌血症
- カテーテル留置部位感染
- その他の感染

感染症の発現率は、ブリナツモマブ群（64.0%）と比較して、標準化学療法群（72.5%）で高かった（表 16）。重篤な感染症の発現率は投与群間で同程度であった（標準化学療法群：30.3%、ブリナツモマブ群：28.1%）。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の感染症の発現率は、ブリナツモマブ群（グレード 3 以上 [34.1%]、グレード 4 以上 [15.0%]）と比較して、標準化学療法群（グレード 3 以上 [52.3%]、グレード 4 以上 [22.0%]）で高かった。死亡に至った感染症の発現率は投与群間で同程度であった（標準化学療法群：11.9% [13 例]、ブリナツモマブ群：11.2% [30 例]）

（Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。投与中断に至った感染症の発現率は、ブリナツモマブ群（7.5%）と比較して標準化学療法群（1.8%）で低かった。投与中止に至った感染症の発現率は投与群間で同程度であった（標準化学療法群：4.6%、ブリナツモマブ群：3.4%）。

いずれかの投与群で被験者の2%以上に認められた感染症の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表19に示す。

ブリナツモマブ群の方が標準化学療法群よりも発現率が2%以上高かった感染症は、上気道感染（7.1%対0.9%）、鼻咽頭炎（4.9%対0.0%）、尿路感染（4.9%対1.8%）及び単純ヘルペス（2.2%対0.0%）であった。その他の感染症の発現率は、両投与群で同程度（差異は2%未満）か、ブリナツモマブ群で低かった。曝露期間で調整した100人年当たりの感染症の発現件数は、ブリナツモマブ群（436.0）と比較して標準化学療法群（1216.2）で高かった。ただし、上気道感染、鼻咽頭炎、尿路感染及び単純ヘルペス（基本語）の曝露期間で調整した発現件数は、ブリナツモマブ群が高かった。その他の感染症の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった。

表 19 いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた感染症の発現率及び
曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）：00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
感染	79 (72.5)	171 (64.0)	79 (180)/1216.2	171 (388)/436.0
上気道感染	1 (0.9)	19 (7.1)	1 (1)/6.8	19 (27)/30.3
医療機器関連感染	6 (5.5)	16 (6.0)	6 (6)/40.5	16 (20)/22.5
肺炎	16 (14.7)	16 (6.0)	16 (18)/121.6	16 (17)/19.1
口腔ヘルペス	9 (8.3)	15 (5.6)	9 (10)/67.6	15 (16)/18.0
敗血症	8 (7.3)	14 (5.2)	8 (10)/67.6	14 (15)/16.9
鼻咽頭炎	0	13 (4.9)	0	13 (15)/16.9
尿路感染	2 (1.8)	13 (4.9)	2 (2)/13.5	13 (16)/18.0
真菌感染	3 (2.8)	9 (3.4)	3 (3)/20.3	9 (9)/10.1
敗血症性ショック	5 (4.6)	8 (3.0)	5 (5)/33.8	8 (8)/9.0
細菌性敗血症	2 (1.8)	7 (2.6)	2 (2)/13.5	7 (8)/9.0
結膜炎	1 (0.9)	7 (2.6)	1 (1)/6.8	7 (8)/9.0
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.9)	6 (2.2)	1 (1)/6.8	6 (7)/7.9
蜂巣炎	2 (1.8)	6 (2.2)	2 (3)/20.3	6 (6)/6.7
単純ヘルペス	0	6 (2.2)	0	6 (7)/7.9
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9)	6 (2.2)	1 (1)/6.8	6 (6)/6.7
ブドウ球菌感染	2 (1.8)	6 (2.2)	2 (2)/13.5	6 (7)/7.9
菌血症	9 (8.3)	5 (1.9)	9 (10)/67.6	5 (6)/6.7
腸球菌性菌血症	3 (2.8)	5 (1.9)	3 (3)/20.3	5 (5)/5.6
口腔カンジダ症	5 (4.6)	5 (1.9)	5 (7)/47.3	5 (5)/5.6
副鼻腔炎	6 (5.5)	5 (1.9)	6 (6)/40.5	5 (7)/7.9
カンジダ感染	3 (2.8)	4 (1.5)	3 (3)/20.3	4 (4)/4.5
毛包炎	4 (3.7)	4 (1.5)	4 (4)/27.0	4 (4)/4.5
真菌性肺炎	3 (2.8)	1 (0.4)	3 (3)/20.3	1 (1)/1.1
ブドウ球菌性敗血症	3 (2.8)	1 (0.4)	3 (3)/20.3	1 (1)/1.1
医療機器関連敗血症	3 (2.8)	1 (0.4)	3 (3)/20.3	1 (1)/1.1
レンサ球菌性菌血症	3 (2.8)	0	3 (3)/20.3	0

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年（n2 × 100 / 総曝露期間）

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は発現件数/100 人年

基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

いずれかの投与群で被験者の 1%以上に認められた重篤な感染症を Table 62 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。ブリナツモマブ群の方が標準化学療法群よりも発現率が 1%以上高かった重篤な感染症は肺炎（3.7%対 1.8%）及び医療機器関連感染（2.2%対 0.9%）であった。標準化学療法群の方がブリナツモマブ群よりも発現率が 1%以上高かった重篤な感染症は敗血症（6.4%対 4.9%）、菌血症（2.8%対 0.7%）、医療機器関連敗血症（1.8%対 0.4%）及び真菌性肺炎（1.8%対 0.4%）であった。その他の感染の発現率は、両投与群で同程度（差異は 1%未満）であった。

感染症が最初に発現するまでの期間の中央値（範囲）は、標準化学療法群では 12.0（1～64）日、ブリナツモマブ群では 17.0（1～246）日であった。グレード 3 以上の感染症が最初に発現するまで

の期間の中央値（範囲）は、標準化学療法群では 13.0（1～64）日、ブリナツモマブ群では 24.0（1～246）日であった（Table 14-6.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

感染症を発現した標準化学療法群の 79 例のうち、すべての事象が消失した被験者は 49 例（62.0%）、1 件以上の事象が消失しなかった被験者は 30 例（38.0%）であった。標準化学療法群では、感染症の消失までの期間の中央値（範囲）は 18.0（1～105）日であった。上述したように、標準化学療法群では感染症により投与中断に至った被験者は 2 例（1.8%）、投与中止に至った被験者は 5 例（4.6%）であった（Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。感染症を発現したブリナツモマブ群の 171 例のうち、すべての事象が消失した被験者は 102 例（59.6%）、1 件以上の事象が消失しなかった被験者は 69 例（40.4%）であった。ブリナツモマブ群では、感染症の消失までの期間の中央値は 19.0（1～623）日であった。ブリナツモマブ群では感染症により、投与中断に至った被験者は 20 例（7.5%）、投与中止に至った被験者は 9 例（3.4%）であった（Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

感染症の発現期間の中央値（範囲）は、標準化学療法群では 18.0（1～105）日、ブリナツモマブ群では 19.0（1～623）日であった（Table 12-21 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。グレード 3 以上の感染症を発現した標準化学療法群の被験者 57 例のうち、すべての事象が消失した被験者は 34 例（59.6%）、1 件以上の事象が消失しなかった被験者は 23 例（40.4%）であった。グレード 3 以上の感染症の消失までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～105）日であった。グレード 3 以上の感染を発現したブリナツモマブ群の被験者 91 例のうち、すべての事象が消失した被験者は 42 例（46.2%）、1 件以上の事象が消失しなかった被験者は 49 例（53.8%）であった。グレード 3 以上の感染症の消失までの期間の中央値（範囲）は 14.0（1～138）日であった。

2 例以上に発現したグレード 3 以上の重篤な感染症を Table 12-19 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。2 例以上に発現したグレード 3 以上の感染症を Table 12-20 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

2.1.5.2.3.2 海外試験統合解析

感染症の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（64.0%）と比較して、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（48.9%）で 10%以上低かった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。小児 R/R B-ALL 集団（45.9%）及び成人 MRD+ B-ALL 集団（46.7%）の発現率も、成人 Ph-R/R B-ALL 集団の発現率と比較して 10%以上低かった。

グレード 3 以上及びグレード 4 以上の感染症の発現率は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（それぞれ 24.4%及び 6.7%）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（それぞれ 34.7%及び 15.2%）で 5%以上高かった。重篤な感染症も成人 Ph+R/R B-ALL 集団（20.0%）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（29.5%）で 5%以上高かった（Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。成人 Ph-R/R B-ALL 集団で被験者の 2%以上に報告された重篤な感染症は敗血症（4.5%）、肺炎（4.5%）、医療機器関連感染（2.8%）及び敗血症性ショック（2.1%）であつ

た（表 20）。重篤な感染の TEAE の種類は、成人の R/R ALL 被験者で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。

死亡に至った感染症は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 55 例（10.4%）に発現し、その発現率は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（4.4%）と比較して 5%以上高かった。小児 R/R B-ALL 集団（1.5%）及び成人 MRD+B-ALL 集団（0.7%）では死亡に至った感染症の発現率は低かった（Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

R/R B-ALL の各試験において、感染症が最初に発現するまでの期間の中央値は 14.5～19.0 日であったが、成人 MRD+B-ALL 集団では 27.0 日で長かった（表 16、Table iss-06.10.7 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

表 20 いずれかの集団において 2%以上の被験者に認められた重篤な感染症（安全性解析対象集団）：統合解析

	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 (合計)
器官別大分類 基本語	MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=843) n (%)
重篤な感染症発現例数	156 (29.5)	26 (19.5)	9 (20.0)	191 (27.1)	18 (13.1)	209 (24.8)
感染症および寄生虫症	156 (29.5)	26 (19.5)	9 (20.0)	191 (27.1)	18 (13.1)	209 (24.8)
敗血症	24 (4.5)	6 (4.5)	3 (6.7)	33 (4.7)	1 (0.7)	34 (4.0)
肺炎	24 (4.5)	3 (2.3)	1 (2.2)	28 (4.0)	2 (1.5)	30 (3.6)
医療機器関連感染	15 (2.8)	3 (2.3)	3 (6.7)	21 (3.0)	4 (2.9)	25 (3.0)
敗血症性ショック	11 (2.1)	0	1 (2.2)	12 (1.7)	0	12 (1.4)
感染	7 (1.3)	3 (2.3)	0	10 (1.4)	0	10 (1.2)
ブドウ球菌感染	4 (0.8)	0	0	4 (0.6)	3 (2.2)	7 (0.8)
カテーテル留置部位感染	6 (1.1)	0	1 (2.2)	7 (1.0)	0	7 (0.8)
好中球減少性敗血症	5 (0.9)	0	1 (2.2)	6 (0.8)	0	6 (0.7)
肺感染	2 (0.4)	0	1 (2.2)	3 (0.4)	0	3 (0.4)
尿路感染	1 (0.2)	1 (0.8)	1 (2.2)	3 (0.4)	0	3 (0.4)

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

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

参照元：Table iss-06.8.9 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

2.1.5.2.3.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

感染症は成人被験者で 4 例 (80.0%)、小児被験者で 5 例 (55.6%) に発現した (表 17)。

成人又は小児被験者で被験者の 20%超に報告された感染症は認められず、すべて 1 例のみの発現であった (Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。成人被験者に報告された感染症のうち、グレード 3 が 1 例 (医療機器関連感染)、グレード 4 が 1 例 (ブドウ球菌性敗血症) に認められた。小児被験者に報告された感染症のうち、グレード 3 が 2 例 (気管支肺炎アスペルギルス症、肺炎：各 1 例) に認められた (Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。

2.1.5.2.4 肝酵素上昇

新薬の開発期間においては、新薬が重度の肝障害 (死亡に至る又は肝移植を要する不可逆性の肝不全) を引き起こす可能性を評価することが重要である (米国食品医薬品局 [FDA]、2009 年)。

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 (Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)) により特定した。Hy の法則の臨床検査値基準 (ALT 又は AST $> 3.0 \times \text{ULN}$; 総ビリルビン $\geq 2.0 \times \text{ULN}$; ALP $< 2.0 \times \text{ULN}$) 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他の交絡因子として既存又は急性の肝疾患等の有無を医学的に検討した (FDA、2009 年)。

治験実施計画書により、ベースライン時に AST、ALT、又は ALP あるいはこれら複数項目が $5 \times \text{ULN}$ 以上かつ総ビリルビンが $1.5 \times \text{ULN}$ 以上 (ジルベール・モイレングラハト症候群に関連する場合を除く) の被験者は、R/R の成人患者を対象とした試験から除外された。

肝毒性では薬剤関連肝障害を示唆する事象の発現率も評価した (第 2.1.5.3.2 項)。

2.1.5.2.4.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

肝酵素上昇関連の事象の解析

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 (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。重篤な肝酵素上昇関連の事象は 3 例 (1.1%) で報告され、いずれもブリナツモマブ群の被験者であった。グレード 3 以上 (標準化学療法群：14.7%、ブリナツモマブ群：12.7%) 及びグレード 4 以上 (標準化学療法群：2.8%、ブリナツモマブ群：2.2%) の肝酵素上昇関連の事象の発現率は、投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも死亡に至った肝酵素上昇関連の事象を発現した被験者は認められなかった。ブリナツモマブ群では投与中断に至った肝酵素上昇関連の事象 (1.5% [4 例]) 及び投与中止に至った肝酵素上昇関連の事象 (0.4% [1 例]) が報告されたが、標準化学療法群ではいずれも報告されなかった。

肝酵素上昇関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 21 に示す。

ブリナツモマブ群の方が標準化学療法群よりも発現率が 2%以上高かった肝酵素上昇関連の事象はトランスアミナーゼ上昇 (3.7%対 0.0%)、肝酵素上昇 (3.0%対 0.9%) であった。その他の肝酵

素上昇関連の事象の発現率は、両投与群で同程度（差異は2%未満）か、標準化学療法群で高かった。

曝露期間で調整した100人年当たりの肝酵素上昇関連の事象の発現件数は、ブリナツモマブ群（197.8）と比較して標準化学療法群（689.2）で高かった。ただし、トランスアミナーゼ上昇（標準化学療法群：0.0、ブリナツモマブ群：13.5）及び肝酵素上昇（標準化学療法群：6.8、ブリナツモマブ群：22.5）の曝露期間で調整した発現件数は、ブリナツモマブ群で高かった。その他の肝酵素上昇関連の事象の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった。

重篤な肝酵素上昇関連の事象はブリナツモマブ群のみに報告され、血中ビリルビン増加が2例（0.7%）、トランスアミナーゼ上昇が1例（0.4%）に認められた（Table 14-6.2.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

表 21 肝酵素上昇関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）
： 00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
肝酵素上昇	27 (24.8)	58 (21.7)	27 (102)/689.2	58 (176)/197.8
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	11 (10.1)	24 (9.0)	11 (35)/236.5	24 (46)/51.7
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	15 (5.6)	10 (24)/162.2	15 (30)/33.7
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	4 (3.7)	12 (4.5)	4 (5)/33.8	12 (25)/28.1
血中ビリルビン増加	9 (8.3)	11 (4.1)	9 (23)/155.4	11 (21)/23.6
トランスアミナーゼ上昇	0	10 (3.7)	0	10 (12)/13.5
高ビリルビン血症	2 (1.8)	9 (3.4)	2 (4)/27.0	9 (12)/13.5
肝酵素上昇	1 (0.9)	8 (3.0)	1 (1)/6.8	8 (20)/22.5
肝脾腫大	1 (0.9)	6 (2.2)	1 (1)/6.8	6 (6)/6.7
肝機能異常	0	2 (0.7)	0	2 (2)/2.2
腹水	3 (2.8)	1 (0.4)	3 (3)/20.3	1 (1)/1.1
肝腫大	3 (2.8)	1 (0.4)	3 (3)/20.3	1 (1)/1.1
肝機能検査異常	3 (2.8)	0	3 (3)/20.3	0

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100人年（ $n2 \times 100 / \text{総曝露期間}$ ）

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に30日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は発現件数/100人年
基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

グレード3以上の肝酵素上昇関連の事象を Table 12-23 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

Hy の法則の臨床検査値基準に該当する可能性のある被験者の解析

00103311 試験では、治験実施計画書で規定された治療を受ける前に Hy の法則の臨床検査値基準に該当する被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。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 (Table 14-7.4 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。ブリナツモマブ群の 15 例については、既往歴 (白血病による肝障害等)、肝毒性を有する併用薬、ベースライン時の肝機能検査値の増加、投与との時間的関連性及び投与後の肝機能検査値の変化等、肝機能検査値の変化に影響する可能性のある別の要因の有無をさらに調査した (Section 12.6.16 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

ブリナツモマブ群の 15 例では、主に 1 サイクル目の投与開始後 1 時間以内に一時的な肝酵素の増加が認められ、総ビリルビン値の増加を伴うことがあった。これらの事象の大半はブリナツモマブの投与継続中に悪化せず、肝毒性の徴候も伴わなかった。いずれの事象も肝炎に至る進行性の肝障害を示唆するものではなかった。これらの事象は致死的ではなく、大半は治療を行うことなく消失又は軽快した。3 件 (1.1%) が重篤と報告された。標準化学療法群の 4 例では、肝機能検査値が増加したが、一定の発現傾向は認められなかった。これら 4 例のうち 3 例でベースライン時に肝機能検査値の増加が認められた。いずれの事象も進行性の肝障害を示唆するものではなかった。両投与群のこれらすべての被験者において、肝酵素及び総ビリルビン値の増加については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。

2.1.5.2.4.2 海外試験統合解析

肝酵素上昇関連の事象の解析

肝酵素上昇関連の事象の発現率は、R/R B-ALL 統合で 22.9%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 22.9%、小児 R/R B-ALL 集団で 24.8%であった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団の肝酵素上昇関連の事象の発現率 (それぞれ 17.8%及び 12.4%) は、R/R B-ALL 統合、成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び小児 R/R B-ALL 集団と比較して 5%以上低かった。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された肝酵素上昇関連の事象は、ALT 増加 (10.9%)、AST 増加 (8.9%)、血中ビリルビン増加 (5.6%)、GGT 増加 (5.0%) 及び高ビリルビン血症 (2.1%) であった (Table 5.3.5.3-3(1) of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。肝酵素上昇関連の事象の種類及び発現率は、全 B-ALL 試験で同様であった。

R/R B-ALL 統合のグレード 3 以上の発現率 (範囲) は 14.3% (13.3%~17.3%)、グレード 4 以上の発現率 (範囲) は 3.3% (2.7%~6.7%)、及び重篤な肝酵素上昇関連の事象の発現率 (範囲) は 1.6% (0.8%~2.2%) であり、各集団の発現率の差異は 5%以内であった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))

成人 MRD+B-ALL 集団におけるグレード 3 以上の肝酵素上昇関連の事象の発現率は低かった (8.0%)。死亡に至った肝酵素上昇関連の事象は報告されなかった。

R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合のいずれも、肝酵素上昇関連の事象が最初に発現するまでの期間の中央値（範囲）は 3.0（1～238）日であり、全 B-ALL 試験で 2.0～3.0 日の範囲であった（表 16、Table iss-06.10.5 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

Hy の法則の臨床検査値基準に該当する可能性のある被験者の解析

肝毒性は、Hy の法則に該当する可能性のある被験者の医学的検討によっても評価した。MT103-211 試験では、2 例がブリナツモマブ投与前のいずれかの日に Hy の法則の臨床検査値基準に合致し、これらのうち 1 例はブリナツモマブ投与前の 1 日以内に、Hy の法則の臨床検査値基準に合致した（Table 65 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。その他の試験では、ブリナツモマブ投与前に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した被験者はいなかった。試験中に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した被験者の割合は Table 65 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示し、下記にはその要約を示した。詳細は Section 2.1.5.2.4.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

- 成人 Ph-R/R B-ALL を対象とした試験において、00103311 試験では 15 例、MT103-211 試験では 27 例、MT103-206 試験では 5 例が試験中のいずれかの日に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した（Table 65 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Figure iss-07.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。これらのうちそれぞれ 4 例、17 例及び 2 例は投与後 1 日以内に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した。
- 成人 Ph+R/R B-ALL を対象とした試験において、1 例が試験中のいずれかの日に Hy の法則の臨床検査値基準に合致したが、投与後 1 日以内に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した被験者はいなかった（Table 65 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Figure iss-07.1.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。
- 小児 R/R B-ALL を対象とした試験において、MT103-205 試験では 19 例、20130320 試験では 1 例が試験中のいずれかの日に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した（Table 65 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Figure iss-07.1.4 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。これらのうちそれぞれ 15 例及び 1 例が投与後 1 日以内に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した。
- 成人 MRD+B-ALL を対象とした試験において、MT103-203 試験では 8 例が試験中のいずれかの日に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した。MT103-202 試験ではなかった（Table 65 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Figure iss-07.1.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。これらのうち 5 例が投与後 1 日以内に Hy の法則の臨床検査値基準に合致した。

Hy の法則の臨床検査値基準に合致した肝酵素上昇関連の事象は、通常ブリナツモマブ投与開始から最初の 2 日以内に発現したが、一過性であり、数日以内にベースライン時のレベルまで回復した。いずれの被験者においても、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（Section 2.1.5.2.4.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.2.4.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

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 (表 17)。

小児被験者で 20%超に報告された肝酵素上昇関連の事象は ALT 増加 (55.6% : 5 例)、AST 増加 (44.4% : 4 例)、GGT 増加 (44.4% : 4 例)、血中ビリルビン増加 (33.3% : 3 例) 及び肝酵素上昇 (22.2% : 2 例) であった (Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。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 (ALT 増加 3 例、AST 増加、GGT 増加 : 各 2 例、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇 : 各 1 例)、グレード 4 が 1 例 (肝酵素上昇)、投与中断に至った肝酵素上昇関連の事象が 3 例 (ALT 増加 2 例、AST 増加、肝酵素上昇 : 各 1 例) に認められた (Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。成人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 以上又は投与中断に至ったものはなかった。

なお、本試験では、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。

2.1.5.2.5 Infusion Reaction

Infusion reaction に関連する可能性のある TEAE (以下、infusion reaction) は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による infusion reaction の狭域検索に、時間 (注入後 48 時間以内に発現及び持続期間の制限なし) を考慮して特定した (Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による infusion reaction : Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

ブリナツモマブはマウス抗ヒトモノクローナル抗体由来の二重特異性一本鎖抗体であり、薬理作用機序が細胞障害性 T 細胞に関与するため、infusion reaction と CRS 事象を鑑別できない。

Infusion reaction と、インターロイキン 10 (IL-10)、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、インターフェロン γ (IFN- γ)、インターロイキン 6 (IL-6) 等の炎症性サイトカインの放出による CRS 事象として認められる事象 (発熱又は低血圧等) とは重複している場合がある。また、両事象とも通常注入開始直後 (48 時間) に発現するため、infusion reaction と CRS 事象は発現時期も重複している場合がある。そこで、ブリナツモマブの注入開始直後の 24~48 時間以内に投与に関連して発現した、臨床的に最も重大な infusion reaction を把握するため、低血圧及び循環虚脱等の血管に関連した有害事象、並びに過敏症反応 (アナフィラキシー又はアレルギー反応) を評価した。

2.1.5.2.5.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、infusion reaction の発現率はブリナツモマブ群 (34.1% [91 例]) と比較して、標準化学療法群 (8.3% [9 例]) で低かった (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。両投与群とも、重篤な infusion reaction は認められなかった。グレード 3 以上の infusion reaction は標準化学療法群で 1 例 (0.9%)、ブリナツモマブ群で 9 例 (3.4%) に発現した。投与中止に至った、グレード 4 又は死亡に至った infusion reaction は認められ

なかった。投与中断に至った infusion reaction は標準化学療法群では報告されなかったが、ブリナツモマブ群では 9 例（3.4%）で報告された。

Infusion reaction の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 22 に示す。

ブリナツモマブ群の方が標準化学療法群よりも発現率が 2%以上高かった infusion reaction は、発熱（27.3%対 6.4%）及び CRS（5.2%対 0.0%）であった。その他の infusion reaction の発現率は、両投与群で同程度（差異は 2%未満）であった。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの infusion reaction の発現件数は、ブリナツモマブ群（133.7）と比較して標準化学療法群（74.3）で低かった。曝露期間で調整した発現件数がブリナツモマブ群で高かった infusion reaction は、発熱及び CRS であった（第 2.1.5.2.2 項）。その他の infusion reaction の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった。

表 22 Infusion reaction の発現率及び曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）
： 00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
Infusion reaction	9 (8.3)	91 (34.1)	9 (11)/74.3	91 (119)/133.7
発熱	7 (6.4)	73 (27.3)	7 (7)/47.3	73 (95)/106.7
サイトカイン放出症候群	0	14 (5.2)	0	14 (15)/16.9
低血圧	3 (2.8)	4 (1.5)	3 (3)/20.3	4 (4)/4.5
筋肉痛	0	2 (0.7)	0	2 (2)/2.2
急性腎不全	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
高血圧	1 (0.9)	1 (0.4)	1 (1)/6.8	1 (1)/1.1
紅斑性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年（n2 × 100/総曝露期間）

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は発現件数/100 人年
基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

グレード 3 以上の infusion reaction を Table 12-25 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

2.1.5.2.5.2 海外試験統合解析

Infusion reaction の発現率は、成人 Ph－R/R B-ALL 集団（50.8%）と成人 Ph＋R/R B-ALL 集団（48.9%）では同程度であった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。Infusion reaction の発現率は、成人の R/R B-ALL 被験者（成人 Ph－R/R B-ALL 集団及び成人 Ph＋R/R B-ALL 集団）と比較して、成人 MRD＋B-ALL 集団（90.5%）及び小児 R/R B-ALL 集団（66.2%）で高かった。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された infusion reaction は発熱 (50.9%)、CRS (8.4%)、低血圧 (5.9%) 及び高血圧 (3.3%) であった (Table iss-06.7.10 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。Infusion reaction の種類及び発現率は全 B-ALL 試験で同様であった。

グレード 3 以上及び重篤な infusion reaction の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 7.8%及び 2.5%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 6.7%及び 2.2%であった (Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。死亡に至った infusion reaction は報告されなかった。

Infusion reaction が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) は、R/R B-ALL 統合では 2.0 (1~190) 日、B-ALL 統合では 1.0 (1~190) 日であり、全 B-ALL 試験で 1.0~2.0 日の範囲であった (表 16、Table iss-06.10.8 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.5.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

Infusion reaction は、成人被験者で 5 例 (100.0%)、小児被験者で 7 例 (77.8%) に発現した (表 17)。

成人被験者で被験者の 20%超に報告された infusion reaction は CRS (80.0% : 4 例) であった。小児被験者で被験者の 20%超に報告された infusion reaction は発熱 (44.4% : 4 例) 及び CRS (33.3% : 3 例) であった (Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。成人被験者で報告された infusion reaction のうち、投与中断に至った infusion reaction が 1 例 (CRS) に認められた。小児被験者で報告された infusion reaction のうち、グレード 3 が 3 例 (発熱 3 例)、投与中断に至った infusion reaction が 2 例 (CRS 1 例、注入に伴う反応 1 例) に認められた (Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。

2.1.5.2.6 腫瘍崩壊症候群 (TLS)

TLS を示唆する TEAE (以下、TLS 事象) は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による TLS 事象の狭域検索に基づいて特定した (Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.6.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、TLS 事象の発現率は標準化学療法群で 0.9% (1 例)、ブリナツモマブ群で 3.7% (10 例) であり、すべての事象は基本語の TLS として報告された (表 16、Table 12-11 及び Table 14-6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの TLS 事象の発現率は、ブリナツモマブ群 (11.2) と比較して、標準化学療法群 (6.8) で低かった (Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

重篤な TLS 事象は標準化学療法群では認められなかったが、ブリナツモマブ群で 3 例 (1.1%) に報告された (Table 14-6.2.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。グレード 3 以上の TLS 事象は標準化学療法群で 1 例 (0.9%)、ブリナツモマブ群で 8 例 (3.0%) に報告された。死亡に至った TLS 事象は両投与群とも認められなかった。投与中断及び投与中止に至った

TLS 事象はブリナツモマブ群で各 1 例 (0.4%) に認められた (Table 14-6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

2.1.5.2.6.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合において、TLS 事象は 3.2%で認められ、すべての事象は器官別大分類「代謝および栄養障害」の基本語の TLS として報告された (Table iss-06.7.13 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。TLS 事象の発現率は R/R B-ALL 統合で 3.8%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 4.4%、小児 R/R B-ALL 集団で 3.0%であり、成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団では TLS 事象は報告されなかった (表 16)。

B-ALL 統合において、グレード 3 以上及びグレード 4 以上の TLS 事象の発現率はそれぞれ 2.1% 及び 0.4%であり、重篤な TLS 事象の発現率は 0.7%であった (表 16、Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。死亡に至った TLS 事象は報告されなかった。B-ALL 統合で TLS 事象が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) は 3.0 (1~198) 日であった (表 16、Table iss-06.10.13 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.6.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

20130265 試験において TLS 事象を発現した被験者は報告されなかった。

2.1.5.2.7 毛細血管漏出症候群 (CLS)

CLS を示唆する TEAE (以下、CLS 事象) は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による CLS 事象の狭域検索に基づいて特定した (Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による CLS : Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

CLS は血管内液が血管外スペースへの漏出することを特徴とする疾患である。CLS は、ショック症候群、循環血流量減少、虚血再灌流障害、毒血症、投薬、又は中毒の後に全身の毛細血管が漏出状態となった被験者で認められる。CLS は全身性浮腫及び多臓器不全に至る可能性がある。ブリナツモマブの前臨床試験では CLS に一致する安全性シグナルは認められなかった。

2.1.5.2.7.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では CLS 事象は認められなかった (表 16)。

2.1.5.2.7.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合において、CLS 事象 (基本語「毛細血管漏出症候群」) は 0.9% (8 例) で報告された。CLS 事象の発現率は成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 0.2% (1 例)、小児 R/R B-ALL 集団で 4.5% (6 例)、成人 MRD+B-ALL 集団で 0.7% (1 例) であった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)、Table iss-06.7.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。B-ALL 統合において、グレード 3 以上及びグレード 4 以上の CLS 事象の発現率はそれぞれ 0.4% (3 例) 及び 0.2% (2 例) であり、重篤

な CLS 事象の発現率は 0.4% (3 例) であった。死亡に至った CLS 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))。

CLS 事象が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) は、小児 R/R B-ALL 集団で 6.0 (1~51) 日、R/R B-ALL 統合及び B-ALL 統合ではそれぞれ 2.0 (1~51) 日であった (表 16、Table iss-06.10.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.7.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

20130265 試験において CLS 事象を発現した被験者は報告されなかった。

2.1.5.2.8 投薬過誤

臨床プログラムの期間中に投薬過誤が認められた。MT103-211 試験及び MT103-205 試験の治験実施計画書 (第 2 版)、並びに 20130265 試験では、規定用量の 10%を超える過量投与を重篤な有害事象として報告することとした。MT103-202 試験、MT103-203 試験及び MT103-206 試験の治験実施計画書、並びに MT103-205 試験及び MT103-211 試験の治験実施計画書 (第 1 版) では、すべての過量投与を重篤な有害事象として報告することとした。これらの後に開始した 20120216 試験及び 00103311 試験では、過量投与に関連する有害事象及び重篤な有害事象のみを報告することとした。

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 (Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。治験薬取扱説明書にはブリナツモマブの調製及び投与に関する手順が詳述されており、臨床プログラムの過程で改訂された。

2.1.5.2.8.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、投薬過誤事象はすべてブリナツモマブ群で認められた (4.5% : 12 例) (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。グレード 3 以上の投薬過誤事象は 4 例 (1.5%) で認められ、そのうち 2 例 (0.7%) の重症度はグレード 4 であった。死亡又は投与中止に至った投薬過誤事象はなかった。投薬過誤事象に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。投与中断に至った投薬過誤事象は 1 例 (0.4%) に認められた。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの投薬過誤事象の発現件数は 15.7 であり、そのうち過量投与の発現件数は 9.0、偶発的過量投与の発現件数は 5.6、投薬過誤の発現件数は 1.1 であった (Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

12 例の投薬過誤事象の内訳は過量投与 (3.0% : 8 例)、偶発的過量投与 (1.1% : 3 例) 及び投薬過誤 (0.4% : 1 例) であった (Table 14-6.2.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。これら 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。グレード 3 以上の投薬過誤事象の内訳は偶発的過量投与 (1.1% : 3 例) 及び投薬過誤 (0.4% : 1 例) であった (Table 14-6.1.5 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

2.1.5.2.8.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合において、投薬過誤事象は 33 例 (3.9%) で報告された (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。これらの 33 例の内訳は、過量投与 (2.8% : 24 例)、偶発的過量投与 (0.9% : 8 例)、投薬過誤及び不適切な薬剤投与計画 (各 0.1% : 各 1 例) であった (Table iss-06.7.14 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。投薬過誤事象の発現率は全 B-ALL 試験において同程度であり (範囲 : 2.2%~4.5%)、投薬過誤事象の種類及びその発現率も同様であった。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上及びグレード 4 以上の投薬過誤事象の発現率はそれぞれ 0.6% 及び 0.2% であった (Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。死亡に至った投薬過誤事象はいずれの試験でも報告されなかった。

投薬過誤事象が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) は B-ALL 試験間で様々であった (B-ALL 統合 : 14.0 [1~218] 日、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 : 7.0 [1~218] 日、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 : 9.0 [9~9] 日、小児 R/R B-ALL 集団 : 13.5 [4~97] 日、R/R B-ALL 統合 : 8.0 [1~218] 日、成人 MRD+B-ALL 集団 : 50.0 [14~159] 日) (表 16、Table iss-06.10.11 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.8.3 国内第 Ib/II 相試験 (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。

2.1.5.2.9 免疫グロブリン減少

免疫グロブリン減少を示唆する TEAE (以下、免疫グロブリン減少関連の事象) は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による免疫グロブリン減少関連の事象の狭域検索に基づいて特定した (Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.9.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は、ブリナツモマブ群 (9.7% : 26 例) と比較して、標準化学療法群 (1.8% : 2 例) で低かった (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。いずれの投与群においても重篤、死亡に至った、又は投与中断若しくは中止に至った免疫グロブリン減少関連の事象は認められなかった。標準化学療法群では、グレード 3 以上の免疫グロブリン減少関連の事象は認められなかった。ブリナツモマブ群では、7 例 (2.6%) がグレード 3 以上の免疫グロブリン減少関連の事象を発現し、そのうち 1 例はグレード 4 の免疫グロブリン減少関連の事象を発現した。

免疫グロブリン減少関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 23 に示す。低 γ グロブリン血症の発現率は、ブリナツモマブ群と比較して標準化学療法群で 5.1% 低かった。その他の免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は投与群間で同程度 (差異は 2% 未満) であった。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの免疫グロブリン減少事象の発現件数は、ブリナツモマブ群 (34.8) と比較して、標準化学療法群 (13.5) で低く、これは主に低 γ グロブリン血症 (ブリナツモマブ群 : 20.2、標準化学療法群 : 6.8) 及び血中 IgG 減少 (ブリナツモマブ群 : 7.9、標準化学療法

群：0.0) が低かったためであった。その他の免疫グロブリン減少関連の事象の曝露期間で調整した発現件数は投与群間で同程度であった。

表 23 免疫グロブリン減少関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数
(安全性解析対象集団)：00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109)	ブリナツモマブ (N=267)	標準化学療法 (N=109)	ブリナツモマブ (N=267)
	n (%)	n (%)	n1 (n2)/r	n1 (n2)/r
総曝露期間 (人年)	-	-	14.8	89.0
免疫グロブリン減少	2 (1.8)	26 (9.7)	2 (2)/13.5	26 (31)/34.8
低 γ グロブリン血症	1 (0.9)	16 (6.0)	1 (1)/6.8	16 (18)/20.2
血中免疫グロブリン G 減少	0	5 (1.9)	0	5 (7)/7.9
免疫グロブリン減少	1 (0.9)	4 (1.5)	1 (1)/6.8	4 (4)/4.5
グロブリン減少	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
低グロブリン血症	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年 ($n2 \times 100 / \text{総曝露期間}$)

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は発現件数/100 人年
基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

グレード 3 以上の免疫グロブリン減少関連の事象を Table 12-35 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)に示す。

2.1.5.2.9.2 海外試験統合解析

免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は、B-ALL 統合で 12.5%、R/R B-ALL 統合で 11.3%であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (11.7%)、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (8.9%) 及び小児 R/R B-ALL 集団 (10.5%) で同程度であった。これらの試験で発現した免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は、00103311 試験のブリナツモマブ群 (9.7%) と同程度であったが、成人 MRD+B-ALL 集団 (18.2%) と比較して低かった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された免疫グロブリン減少関連の事象は血中 IgG 減少 (4.6%)、免疫グロブリン減少 (3.8%)、低 γ グロブリン血症 (3.1%)、血中免疫グロブリン A 減少 (2.8%) 及び血中免疫グロブリン M 減少 (2.4%) であった (Table iss-06.7.5 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。免疫グロブリン減少関連の事象の種類は全 B-ALL 試験で同様であった。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上及びグレード 4 以上の免疫グロブリン減少関連の事象の発現率はそれぞれ 2.6%及び 0.2%であった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。いずれの B-ALL 試験でも重篤又は死亡に至った免疫グロブリン減少関連の事象は報告されなかった。

B-ALL 統合で免疫グロブリン減少関連の事象が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) は 29.0 (5~253) 日であった。免疫グロブリン減少関連の事象が最初に発現するまでの期間は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (105.5 [18~151] 日) と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (42.0 [5~253] 日) で短かった (表 16、Table iss-06.10.4 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

2.1.5.2.9.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

免疫グロブリン減少関連の事象は、成人被験者で 2 例 (40.0%)、小児被験者で 2 例 (22.2%) に発現した (表 17)。

成人及び小児被験者で報告された免疫グロブリン減少関連の事象はすべて低 γ グロブリン血症であった (Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。小児被験者に報告された低 γ グロブリン血症のうち、グレード 3 が 1 例 (11.1%) に認められた (Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。

2.1.5.2.10 血栓塞栓事象 (播種性血管内凝固 [DIC] を含む)

静脈血栓症及び血栓塞栓症を示唆する TEAE (以下、血栓塞栓事象) は、SMQ「塞栓および血栓」の狭域検索に基づいて特定した。DIC 事象は、SMQ「塞栓および血栓」の狭域検索による基本語「DIC」に基づいて特定した。

2.1.5.2.10.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

00103311 試験では、血栓塞栓事象の発現率は標準化学療法群 (8.3%)、ブリナツモマブ群 (6.0%) で同程度であった (表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。重篤な血栓塞栓事象 (標準化学療法群：1.8% [2 例：片麻痺及び末梢動脈血栓症]、ブリナツモマブ群：1.1% [3 例：急性心筋梗塞、出血性卒中及び不全片麻痺])、グレード 3 以上 (標準化学療法群：1.8%、ブリナツモマブ群：1.5%) 及びグレード 4 以上 (標準化学療法群：1.8%、ブリナツモマブ群：0.7%) の血栓塞栓事象の発現率は、投与群間で同程度であった。(表 16、Table 14-6.2.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

死亡に至った血栓塞栓事象 (出血性卒中) はブリナツモマブ群の 1 例で発現した。本被験者は発熱性好中球減少症 (約 1 カ月前) 及び頻脈の既往歴があった。出血性卒中の発現から約 1 週間前に菌血症 (抗生剤により治療) を、15 日前に発熱性好中球減少症を発現していた。投与中断又は中止に至った血栓塞栓事象は、標準化学療法群では報告されず、ブリナツモマブ群では各 1 例 (0.4%) で報告された (Section 14.6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

血栓塞栓事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 24 に示す。標準化学療法群では医療機器閉塞が 3 例 (2.8%) で報告されたが、発現したその他の血栓塞栓事象はいずれも各 1 例 (0.9%) の報告であった。ブリナツモマブ群では、深部静脈血栓症、医療機器閉塞、血栓症及び一過性脳虚血発作が各 2 例 (0.7%) で発現し、発現したその他の血栓塞栓事象はいずれも各 1 例 (0.4%) の報告であった。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの血栓塞栓事象の発現件数は、ブリナツモマブ群 (22.5) と比較して標準化学療法群 (67.6) で高かった。投与群間の発現率に 2%以上の差異が認められた医療機器閉塞は、曝露期間で調整した発現件数でも同様に標準化学療法群で高かった。その他の血栓塞栓事象の曝露期間で調整した発現件数は投与群間で同程度であった。

表 24 血栓塞栓事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数（安全性解析対象集団）
： 00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間（人年）	-	-	14.8	89.0
塞栓及び血栓	9 (8.3)	16 (6.0)	9 (10)/67.6	16 (20)/22.5
深部静脈血栓症	0	2 (0.7)	0	2 (2)/2.2
医療機器閉塞	3 (2.8)	2 (0.7)	3 (4)/27.0	2 (2)/2.2
血栓症	0	2 (0.7)	0	2 (2)/2.2
一過性脳虚血発作	0	2 (0.7)	0	2 (3)/3.4
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
脳虚血	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
出血性卒中	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
不全片麻痺	1 (0.9)	1 (0.4)	1 (1)/6.8	1 (3)/3.4
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
医療機器関連の血栓症	0	1 (0.4)	0	1 (2)/2.2
静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
四肢静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
黒内障	1 (0.9)	0	1 (1)/6.8	0
塞栓症	1 (0.9)	0	1 (1)/6.8	0
片麻痺	1 (0.9)	0	1 (1)/6.8	0
末梢動脈血栓症	1 (0.9)	0	1 (1)/6.8	0
血栓性静脈炎	1 (0.9)	0	1 (1)/6.8	0

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年（n2 × 100 / 総曝露期間）

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は事象件数/100 人年
基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元：Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.5.2.10.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合において、血栓塞栓事象の発現率（7.5%）は、すべての R/R B-ALL 試験での発現率（範囲：6.7%～8.3%）と同程度であった。これらの試験で発現した血栓塞栓事象の発現率は、00103311 試験のブリナツモマブ投与群（6.0%）とも同程度であった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された血栓塞栓事象は、DIC（2.1%）であった（Table iss-06.7.8 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。血栓塞栓事象の種類は全 B-ALL 試験で同様であった。

グレード 3 以上及びグレード 4 以上の血栓塞栓事象の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 2.5%及び 0.8%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団ではそれぞれ 4.4%及び 0.0%であった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

重篤な血栓塞栓事象の発現率は、すべての成人の B-ALL 試験で同程度（範囲 2.2%～2.9%）であったが、小児 R/R B-ALL 集団では最も低かった（0.8%）。死亡に至った血栓塞栓事象は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 2 例、小児 R/R B-ALL 集団で 1 例報告された。

B-ALL 統合で血栓塞栓事象が最初に発現するまでの期間の中央値（範囲）は 23.0（1～260）日であった（表 16、Table iss-06.10.6 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。血栓塞栓事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（175.0 [44～206] 日）と比較して、成人 MRD + B-ALL 集団（65.0 [2～132] 日）又は成人 Ph-R/R B-ALL 集団（22.0 [1～260] 日）で短く、小児 R/R B-ALL 集団ではさらに短かった（3.0 [2～59] 日）。

2.1.5.2.10.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

20130265 試験において血栓塞栓事象を発現した被験者は報告されなかった。

2.1.5.2.11 白質脳症（進行性多巣性白質脳症 [PML] を含む）

白質脳症を示唆する TEAE（以下、白質脳症事象）は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による PML の広域検索に基づいて解析した。

B-ALL 患者は、通常中枢神経系（CNS）疾患の治療又は予防目的で、脳照射及び複数の髄腔内化学療法等による CNS への直接治療を受けており、これらの治療により白質脳症等の臨床又は放射線学的神経所見をもたらす可能性がある。

成人の R/R ALL 被験者は、多種類の前治療歴があり、全頭蓋照射等複数の治療を受けているため、放射線学的所見でびまん性白質変化を有する状態で試験に参加している可能性がある。Amgen 社の安全性データベースのデータを調査し、白質脳症として報告された事象を特定した。また、あらゆる重篤な神経学的事象を、磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影（CT）の所見に関する記述内容を含めさらに調査して、ほかに報告されていない白質脳症の可能性のある被験者を特定した。PML の確定診断基準には、臨床所見での合致、画像所見での合致及び CSF ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）でのジョン・カニンガム・ウイルス陽性等が含まれる（Keene et al, 2011）。医学的に検討した結果、PML の診断基準すべてを満たした被験者はいなかった。

2.1.5.2.11.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験では、白質脳症事象は標準化学療法群では認められず、ブリナツモマブ群では 2 例（0.7%）に認められた（グレード 4 の白質脳症及びグレード 3 の PML）（表 16、Table 12-11、Table 14-6.2.1 及び Listing 16-2.7.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。両事象は重篤と判断され、投与中止に至った。いずれの事象も死亡には至らず、また PML の確定診断はされなかった。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの PML の発現件数は、ブリナツモマブ群では 4.5 であった（Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

2.1.5.2.11.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合では、白質脳症事象は 0.9%（8 例）で報告された。白質脳症事象の発現率は成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 0.8%（4 例）、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で 2.2%（1 例）、小児 R/R B-ALL 集団

で1.5%（2例）あった（表16、Table 59 of ISS、モジュール5.3.5.3-3(1)）。B-ALL統合において、グレード3以上の白質脳症事象は2例（0.2%）に発現し、そのうち1例（0.1%）はグレード4以上の白質脳症事象を発現した。重篤な白質脳症事象は3例（0.4%）に発現した（成人 Ph-R/R B-ALL 集団：2例、成人 MRD+B-ALL 集団：1例）。死亡に至った白質脳症事象は報告されなかった。

白質脳症が最初に発現するまでの期間の中央値は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で24.0日、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で23.0日、小児 R/R B-ALL 集団で30.0日及び成人 MRD+B-ALL 集団で17.0日であった（表16、Table iss-06.10.9 of ISS、モジュール5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.2.11.3 国内第Ib/II相試験（20130265試験）

20130265試験において白質脳症事象を発現した被験者は報告されなかった。

2.1.5.2.12 好中球減少症及び発熱性好中球減少症

好中球減少症及び発熱性好中球減少症を示唆する TEAE（以下、好中球減少症関連の事象）は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法による好中球減少症の狭域検索に基づいて特定した（Appendix 2 of ISS、モジュール5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.2.12.1 海外第III相比較試験（00103311試験）

00103311試験では、好中球減少症関連の事象の発現率は、ブリナツモマブ群（41.6%）と比較して、標準化学療法群（64.2%）で高かった（表16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.1-1(1)）。重篤な好中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：13.8%、ブリナツモマブ群：10.5%）（Table 14-6.2.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.1-1(1)）。グレード3以上（標準化学療法群：57.8%、ブリナツモマブ群：37.8%）及びグレード4以上（標準化学療法群：31.2%、ブリナツモマブ群：15.4%）の好中球減少症関連の事象の発現率も、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。死亡に至った好中球減少症関連の事象は、ブリナツモマブ群で2例（0.7%）に発現した（いずれも好中球減少性敗血症）。投与中断（標準化学療法群：2.8%、ブリナツモマブ群：2.6%）及び中止（標準化学療法群：1.8%、ブリナツモマブ群：0.4%）に至った好中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（表16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール5.3.5.1-1(1)）。

好中球減少症関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表25に示す。すべての好中球減少症関連の事象の発現率は、両投与群で同程度（差異は2%未満）か、標準化学療法群で高かった。

曝露期間で調整した100人年当たりの好中球減少症関連の事象の発現件数は、ブリナツモマブ群（246.1）と比較して標準化学療法群（959.5）で高かった。すべての好中球減少症関連の事象の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった。

表 25 好中球減少症関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数
(安全性解析対象集団) : 00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間 (人年)	-	-	14.8	89.0
好中球減少症	70 (64.2)	111 (41.6)	70 (142)/959.5	111 (219)/246.1
発熱性好中球減少症	43 (39.4)	64 (24.0)	43 (54)/364.9	64 (83)/93.3
好中球減少症	33 (30.3)	53 (19.9)	33 (52)/351.4	53 (108)/121.3
好中球数減少	11 (10.1)	10 (3.7)	11 (28)/189.2	10 (23)/25.8
好中球減少性敗血症	2 (1.8)	3 (1.1)	2 (2)/13.5	3 (3)/3.4
周期性好中球減少症	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
好中球減少性感染	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
無顆粒球症	2 (1.8)	0	2 (3)/20.3	0
好中球減少性大腸炎	3 (2.8)	0	3 (3)/20.3	0

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年 (n2 × 100 / 総曝露期間)

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は事象件数/100 人年
基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元 : Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.5.2.12.2 海外試験統合解析

好中球減少症関連の事象の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (40.3%) と成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (46.7%) で同程度 (差異は 10%未満) であった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。小児 R/R B-ALL 集団の発現率は 33.8%であった。成人 MRD+B-ALL 集団における好中球減少症関連の事象の発現率は低かった (16.1%)。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された好中球減少症関連の事象は発熱性好中球減少症 (20.2%)、好中球減少症 (15.5%) 及び好中球数減少 (4.5%) であった (Table iss-06.7.17 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。好中球減少症関連の事象の種類は全 B-ALL 試験で同様であった。発熱性好中球減少症の発現率では、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (24.4%) が成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (40.0%) と比較して 10%以上低かったが、好中球減少症の発現率では、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (18.0%) が成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (6.7%) と比較して 10%以上高かった。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上及びグレード 4 以上の好中球減少症関連の事象の発現率はそれぞれ 32.9%及び 14.8%であった (表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。グレード 4 以上の好中球減少症関連の事象の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 15.2%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団で 6.7%であった。重篤な好中球減少症関連の事象の発現率は、全 R/R B-ALL 試験で同程度 (差異は 10%未満) であった。死亡に至った好中球減少症関連の事象は 2 例 (いずれも成人 Ph-R/R B-ALL 集団) で発現した。

B-ALL 統合及び R/R B-ALL 統合において、好中球減少症関連の事象が最初に発現するまでの期間の中央値 (範囲) はいずれも 8.0 (1~252) 日であった (表 16、Table iss-06.10.12 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。

好中球減少症関連の事象が最初に発現するまでの期間の中央値は、成人 Ph+R/R B-ALL 集団（3.0 [1~132] 日）又は小児 R/R B-ALL 集団（3.5 [1~44] 日）と比較して、成人 Ph-R/R B-ALL 集団（10.0 [1~252] 日）で長く、成人 MRD+B-ALL 集団ではさらに長かった（36.0 [2~124] 日）。

2.1.5.2.12.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

好中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 7 例（77.8%）に発現した（表 17）。

成人被験者で 20%超に報告された好中球減少症関連の事象は、発熱性好中球減少症及び好中球減少症（各 40.0%：2 例）であった。小児被験者で 20%超に報告された好中球減少症関連の事象は発熱性好中球減少症（55.6%：5 例）、好中球減少症（44.4%：4 例）であった（Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。成人被験者に報告された好中球減少症関連の事象のうち、グレード 3 が 2 例（発熱性好中球減少症 2 例、好中球減少症 1 例）、グレード 4 が 1 例（好中球減少症）に認められた。小児被験者に報告された好中球減少症関連の事象のうち、グレード 3 が 2 例（発熱性好中球減少症 2 例）、グレード 4 が 5 例（好中球減少症 4 例、好中球数減少 1 例）に認められた（Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。成人及び小児被験者で投与中断に至った好中球減少症関連の事象はなかった。

2.1.5.2.13 リンパ球減少症

リンパ球減少症を示唆する TEAE（以下、リンパ球減少症関連の事象）は、Amgen 社が定義した MedDRA 検索方法によるリンパ球減少症の狭域検索に基づいて解析した（Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.2.13.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験では、リンパ球減少症関連の事象の発現率は、標準化学療法群（3.7%：4 例）及びブリナツモマブ群（1.9%：5 例）で同程度であった（表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。重篤あるいは死亡に至ったリンパ球減少症関連の事象、又は投与中断あるいは中止に至ったリンパ球減少症関連の事象は報告されなかった。グレード 3 以上（標準化学療法群：3.7%、ブリナツモマブ群：1.5%）及びグレード 4 以上（標準化学療法群：2.8%、ブリナツモマブ群：0.7%）のリンパ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。

標準化学療法群で報告された 4 例のリンパ球減少症関連の事象はいずれもリンパ球数減少であり（Table 14-6.2.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）、重症度はいずれもグレード 3 以上であった（Table 14-6.1.5 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。ブリナツモマブ群では 5 例にリンパ球減少症関連の事象（リンパ球数減少：3 例 [1.1%] 及びリンパ球減少症：2 例 [0.7%]）が認められた（Table 14-6.2.1 of Study

00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。これらの 5 例のうち、グレード 3 以上のリンパ球減少症関連の事象は 4 例に報告された（リンパ球数減少：3 例 [1.1%]、リンパ球減少症：1 例 [0.4%]）（Table 14-6.1.5 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

曝露期間で調整した 100 人年当たりのリンパ球減少症関連の事象の発現件数は、ブリナツモマブ群（6.7）と比較して、標準化学療法群（54.1）で高かった。すべてのリンパ球減少症関連の事象の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった（Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

2.1.5.2.13.2 海外試験統合解析

リンパ球減少症関連の事象は、成人 Ph⁻R/R B-ALL 集団では 2.5%に発現したが、成人 Ph⁺R/R B-ALL 集団では認められなかった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。リンパ球減少症関連の事象の発現率は、成人の R/R B-ALL 被験者と比較して、小児 R/R B-ALL 集団（5.3%）及び成人 MRD⁺B-ALL 集団（6.6%）で 2%以上高かった。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告されたリンパ球減少症関連の事象はリンパ球減少症（2.1%）であった（Table iss-06.7.12 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。なお、リンパ球数減少も報告された（1.3%）。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上及びグレード 4 以上のリンパ球減少症関連の事象の発現率はそれぞれ 3.1%及び 2.6%であった（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。B-ALL 統合において、重篤なリンパ球減少症関連の事象は 7 例（成人 MRD⁺B-ALL 集団：6 例、成人 Ph⁻R/R B-ALL 集団：1 例）に発現した。死亡に至ったリンパ球減少症関連の事象は、いずれの B-ALL 試験でも報告されなかった。

B-ALL 統合でリンパ球減少症関連の事象が最初に発現するまでの期間の中央値（範囲）は 2.0（1~218）日であり（表 16、Table iss-06.10.10 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）、全 B-ALL 試験で 2.0 日であった。

2.1.5.2.13.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

リンパ球減少症関連の事象は、成人被験者で 1 例（20.0%）、小児被験者で 4 例（44.4%）に発現した（表 17）。

成人被験者で報告されたリンパ球減少症関連の事象はリンパ球数減少であり、重症度はグレード 4 であった。小児被験者で報告されたリンパ球減少症関連の事象はいずれもリンパ球減少症であり、重症度はいずれもグレード 4 であった。成人及び小児被験者で投与中断に至ったリンパ球減少症関連の事象は認められなかった（Table 14-6.18.1、Table 14-6.18.2、Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

2.1.5.2.14 脾炎

脾炎を示唆する TEAE（以下、脾炎事象）は、SMQ「急性脾炎」の狭域検索に基づいて特定した。

2.1.5.2.14.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験では、脾炎事象は標準化学療法群で 0.9%（1 例）、ブリナツモマブ群で 0.4%（1 例）に報告された（いずれも脾炎）（表 16、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。両事象とも重症度はグレード 3 であったが、標準化学療法群で発現した脾炎は重篤と判定された。本被験者は投与が中断され、事象は消失した。本事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された（Listing 16-2.7.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

曝露期間で調整した 100 人年当たりの脾炎事象の発現件数は、標準化学療法群で 6.8、ブリナツモマブ群で 1.1 であった（Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。

2.1.5.2.14.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合において、脾炎事象の発現率は 0.4%（3 例）であり、成人 Ph-R/R B-ALL 集団で 2 例、成人 MRD+B-ALL 集団で 1 例に発現した（表 16、Table 59 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。すべての脾炎事象は器官別大分類「胃腸障害」の基本語の脾炎として報告された（Table iss-06.7.18 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上の脾炎事象の発現率は 0.2%（2 例）であり、両例とも成人 Ph-R/R B-ALL 集団であった。グレード 4 以上の脾炎事象は報告されなかった（表 16）。B-ALL 統合において、重篤な脾炎事象が 1 例で報告され、同被験者は成人 Ph-R/R B-ALL 集団であった。死亡に至った脾炎事象は報告されなかった。

脾炎事象が最初に発現するまでの期間の中央値（範囲）は、B-ALL 統合では 4.0（4～21）日、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 12.5（4～21）日、成人 MRD+B-ALL 集団では 4.0 日であった（表 16、Table iss-06.10.14 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.2.14.3 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

脾炎事象は、小児被験者の 1 例（11.1%）のみで報告された（表 17）。本事象は脾炎で重症度はグレード 2、非重篤であり、投与中止又は中断には至らなかった（Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

2.1.5.3 Minimum Critical Toxicities

第 1.1.2.5 項に示したように、B-ALL 集団における minimum critical toxicities を解析した。

2.1.5.3.1 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、Amgen 社が定義した 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（Appendix 2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.3.1.1 海外第 III 相比較試験（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%以上高かった（表 26、Table 12-11 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。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%）。グレード 3 以上の血球減少症関連の事象の発現率は、標準化学療法群（67.9%）がブリナツモマブ群（52.8%）と比較して高かった。同様に、グレード 4 以上の発現率も標準化学療法群（45.9%）がブリナツモマブ群（28.8%）と比較して高かった。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、本事象は治験薬と関連ありと判定された（Listing iss-06.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。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。

投与中断に至った血球減少症関連の事象の発現率は、標準化学療法群（2.8%）とブリナツモマブ群（3.0%）で同程度であった。投与中止に至った血球減少症の発現率も、投与群間で同程度であった（標準化学療法群：1.8%、ブリナツモマブ群：0.7%）。

血球減少症関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数を表 26 に示す。すべての血球減少症関連の事象の発現率は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度（差異は 2%未満）であった。曝露期間で調整した 100 人年当たりの血球減少症関連の事象の発現件数は、ブリナツモマブ群（524.7）と比較して標準化学療法群（2398.6）で高かった。すべての血球減少症関連の事象の曝露期間で調整した発現件数は、標準化学療法群で高いか、投与群間で同程度であった。

表 26 血球減少症関連の事象の発現率及び曝露期間で調整した発現件数
(安全性解析対象集団) : 00103311 試験

EOI の分類 基本語	発現率		曝露期間で調整した発現件数	
	標準化学療法 (N=109) n (%)	ブリナツモマブ (N=267) n (%)	標準化学療法 (N=109) n1 (n2)/r	ブリナツモマブ (N=267) n1 (n2)/r
総曝露期間 (人年)	-	-	14.8	89.0
血球減少症	79 (72.5)	160 (59.9)	79 (355)/2398.6	160 (467)/524.7
発熱性好中球減少症	43 (39.4)	64 (24.0)	43 (54)/364.9	64 (83)/93.3
好中球減少症	33 (30.3)	53 (19.9)	33 (52)/351.4	53 (108)/121.3
血小板減少症	32 (29.4)	47 (17.6)	32 (111)/750.0	47 (112)/125.8
血小板数減少	13 (11.9)	17 (6.4)	13 (73)/493.2	17 (54)/60.7
白血球数減少	6 (5.5)	14 (5.2)	6 (12)/81.1	14 (36)/40.4
白血球減少症	5 (4.6)	10 (3.7)	5 (5)/33.8	10 (30)/33.7
好中球数減少	11 (10.1)	10 (3.7)	11 (28)/189.2	10 (23)/25.8
汎血球減少症	4 (3.7)	7 (2.6)	4 (4)/27.0	7 (7)/7.9
リンパ球数減少	4 (3.7)	3 (1.1)	4 (8)/54.1	3 (3)/3.4
好中球減少性敗血症	2 (1.8)	3 (1.1)	2 (2)/13.5	3 (3)/3.4
リンパ球減少症	0	2 (0.7)	0	2 (3)/3.4
骨髄機能不全	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
周期性好中球減少症	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
血球減少症	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
好中球減少性感染	0	1 (0.4)	0	1 (1)/1.1
無顆粒球症	2 (1.8)	0	2 (3)/20.3	0
網状赤血球数減少	1 (0.9)	0	1 (3)/20.3	0

n1=事象が認められた被験者数、n2=報告された事象数、r=曝露期間で調整した発現件数/100 人年 ($n2 \times 100 / \text{総曝露期間}$)

有害事象は MedDRA version 18.1 にてコード化

各被験者の曝露期間は、初回投与日から最終投与日までの期間に 30 日又はデータカットオフ日のうち早い時点を追加した期間、総曝露期間は各被験者の曝露期間の合計、曝露期間で調整した発現件数の単位は発現件数/100 人年

基本語はブリナツモマブ群での発現率の高い順に提示

参照元 : Table 14-6.2.1 及び Table 14-6.5.3 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)

2.1.5.3.1.2 海外試験統合解析

B-ALL 統合における血球減少症関連の事象の発現率は 51.6%であった (Table iss-06.6.1 of ISS 及び Table iss-06.7.7 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。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%) と成人 Ph+R/R B-ALL 集団 (64.4%) で同程度 (差異 10%以内) であったが、成人 MRD+B-ALL 集団では低かった (29.2%)。

B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された血球減少症関連の事象は発熱性好中球減少症 (20.2%)、好中球減少症 (15.5%)、血小板減少症 (15.1%)、白血球減少症 (8.2%)、血小板数減少 (5.9%)、白血球数減少 (5.3%)、好中球数減少 (4.5%) 及びリンパ球減少症 (2.1%) であった (Table iss-06.7.7 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。血球減少症関連の事象の種類及びその発現率は、全 B-ALL 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。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上及びグレード 4 以上の血球減少症関連の事象の発現率はそれぞれ 46.6%及び 27.9%であり、重篤な血球減少症関連の事象の発現率は 12.6%であった。B-ALL 統

合において、死亡に至った血球減少症関連の事象は5例（0.6%）で報告された。そのうち4例は成人 Ph-R/R B-ALL 集団、1例は小児 R/R B-ALL 集団であり病勢進行に伴って発現した。小児 R/R B-ALL 集団（MT103-205 試験）で発現した死亡に至った血球減少症関連の事象（基本語：血小板減少症）は、ブリナツモマブの最終投与から26日後に発現した（Table iss-06.7.7 of ISS 及び Listing iss-06.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

2.1.5.3.1.3 国内第 Ib/II 相試験（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（表 17）。

成人被験者で20%超に報告された血球減少症関連の事象は、発熱性好中球減少症及び好中球減少症（各 40.0%：2例）であった。小児被験者で20%超に報告された血球減少症関連の事象は発熱性好中球減少症（55.6%：5例）、リンパ球減少症（44.4%：4例）、好中球減少症（44.4%：4例）、白血球減少症（33.3%：3例）、血小板減少症（22.2%：2例）であった（Table 14-6.18.1 及び Table 14-6.18.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。成人被験者に報告された血球減少症関連の事象のうち、グレード3が2例（発熱性好中球減少症2例、好中球減少症1例）、グレード4が1例（好中球減少症、リンパ球数減少：各1例〔同一被験者〕）に認められた。小児被験者に報告された血球減少症関連の事象のうち、グレード3が2例（発熱性好中球減少症2例）、グレード4が7例（好中球減少症4例、リンパ球減少症4例、白血球減少症3例、好中球数減少1例、血小板減少症1例、血小板数減少1例、白血球数減少1例）に認められた（Listing 16-2.7.2.1 及び Listing 16-2.7.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。成人及び小児被験者で投与中断に至った血球減少症関連の事象はなかった。

2.1.5.3.2 肝毒性

肝毒性は、肝酵素上昇関連の事象及び Hy の法則に該当する可能性のある被験者の医学的検討によって評価した（第 2.1.5.2.4 項）。また、肝毒性は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）の発現率も評価した。薬剤関連肝障害事象は、SMQ「薬剤に関連する肝障害」の狭域検索を用いて特定した。

統合解析では、B-ALL 統合における薬剤関連肝障害事象の発現率は27.4%であり、R/R B-ALL 統合における発現率は24.4%～33.1%であった。成人 MRD+B-ALL 集団における薬剤関連肝障害事象の発現率は低かった（16.8%）（Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。B-ALL 統合において被験者の2%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%）、GGT 増加（5.0%）、INR 増加（2.1%）及び高ビリルビン血症（2.1%）であった（Table iss-06.7.6 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。薬剤関連肝障害事象の種類は全 B-ALL 試験で同様であった。

B-ALL 統合におけるグレード3以上及びグレード4以上の薬剤関連肝障害事象の発現率は、それぞれ15.4%及び4.0%であった（Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。重篤な薬剤関連肝障害事象は22例（2.6%）で報告され、そのうち発現率が0.5%以上であった重篤な事象は、血中ビ

リルビン増加（0.9%）、ALT 増加（0.6%）及び AST 増加（0.5%）であった（Table iss-06.8.6 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。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)）。

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、潜在的な薬物性肝障害（drug induced liver injury : DILI）について追跡調査することとしていた（Section 16.1.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。その結果、DILI と判断された事象は報告されなかった。

2.1.5.3.3 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。

統合解析では、急性腎不全事象の発現率は全 B-ALL 試験で同程度（差異 5%以内）であった（範囲：0.7%～5.3%）。B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された急性腎不全事象は急性腎不全（2.0%）であった（成人 Ph-R/R B-ALL 集団：2.8%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団：0.0%、小児 R/R B-ALL 集団：1.5%）（Table iss-06.7.15 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。発現した急性腎不全事象の種類は全 B-ALL 試験間で同様であった。TLS に関連した急性腎不全事象は認められなかった。

B-ALL 統合におけるグレード 3 以上及びグレード 4 以上の急性腎不全事象の発現率は、それぞれ 1.3%及び 0.2%であった。重篤な急性腎不全事象の発現率は 0.8%であった。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 day 16 のブリナツモマブの最終投与から 1 日後に発現した（Listing iss-06.1.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

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。

2.1.5.3.4 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、B-ALL 統合における不整脈、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。

統合解析では、B-ALL 統合において不整脈を示唆する事象（以下、不整脈事象）は 8.2%に発現した。大多数は軽度～中等度であり、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（Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。B-ALL 統合で被験者の 2%以上に報告された不整脈事象は洞性頻脈（4.5%）であった（Table iss-06.7.20 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。

B-ALL 統合において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～中等度であり、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

（Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。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 間隔 (QTc 間隔) 延長を伴う脱力発作が発現した。

B-ALL 統合では、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 (Table iss-06.6.1 of ISS 及び Table iss-06.7.19 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。本 7 例中 6 例の事象の重症度はグレード 1~2 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、ブリナツモマブの投与中断を要さなかった。重篤又は死亡に至った QT 延長事象は認められなかった (Table iss-06.6.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。B-ALL 統合でトルサード・ド・ポアントに合致した被験者はいなかった。

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。

2.1.5.4 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、抗薬物抗体 (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。また、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)。薬物動態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。

9 例中 2 例で血清中ブリナツモマブ濃度が低下した。ブリナツモマブ治療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を、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証拠は認められなかった。

2.1.6 器官別又は症候群別の有害事象の解析

すべての TEAE 及び重篤な TEAE の発現率については、器官別大分類及び基本語別に有害事象の項を通して考察しており、本項では器官別大分類ごとの要約は示さない。器官別大分類ごとの EOI については 2.1.5.2 項に示した。

2.1.7 長期曝露時の安全性

統合解析の全 B-ALL 試験を通して、ブリナツモマブによる治療の 1 サイクルは 6 週間 (4 週間の投与期間の後 2 週間の休薬期間) であり、被験者の多くはブリナツモマブの治療を 1 又は 2 サイクル受けた。

B-ALL 統合では、33 例がブリナツモマブの治療を 6 サイクル以上継続した (Table iss-05.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))。成人 MRD+B-ALL 集団では 1 例がブリナツモマブの治療を 6 サイ

クル以上継続した。R/R B-ALL 統合では、32 例がブリナツモマブの治療を 6 サイクル以上継続した。内訳は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団では 31 例、小児 R/R B-ALL 集団では 1 例であった。一方、成人 Ph+R/R B-ALL 集団である 20120216 試験のデザインでは治療は最大 5 サイクルまでとなっており、成人 Ph+R/R B-ALL 集団の長期曝露時の安全性データはない。

ブリナツモマブによる治療を 6 サイクル以上継続した被験者の大多数（33 例中 27 例）が 00103311 試験に含まれているため、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）に関する安全性評価を、00103311 試験のブリナツモマブ群の結果から示す。

00103311 試験では、27 例（10.1%）がブリナツモマブの治療を 6 サイクル以上継続し、3 例（1.1%）が 9 サイクルのブリナツモマブ治療を完了した（第 1.2.1.1 項）。これら長期曝露した被験者において、TEAE の大多数はグレード 1 又は 2 の事象であった。ブリナツモマブの治療を 6 サイクル以上継続した被験者において、最初の 5 サイクルまでの間に 5 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症（12 例）、貧血（7 例）及び発熱性好中球減少症（6 例）であり、最初の 6 サイクル以降に 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は発熱（2 例）のみであった。以上、00103311 試験でブリナツモマブの治療を継続した被験者で、より重度の TEAE の発現リスクが最初の 5 サイクルの投与期間より 6 サイクル以降で高くなることはなかった。本第 III 相ランダム化比較試験に由来す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。6 サイクル以上ブリナツモマブの治療を受け、グレード 3 以上の TEAE を発現した被験者を投与サイクル別に Appendix 4 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。また、これらの被験者に発現した TEAE については Section 2.1.7 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

20130265 試験では、成人被験者で 2 例、小児被験者で 1 例が 5 サイクル目の投与を開始したが、投与を 6 サイクル以上継続した被験者はいずれにおいてもいなかった（Table 14-5.2.1 及び Table 14-5.2.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1）。

2.2 個別有害事象の叙述

TEAE により死亡した被験者、その他の重篤な有害事象が認められた被験者、及び以下に示すデータカットオフ日前に投与期間終了に先立ち有害事象により投与を中止した被験者に関する叙述の記載箇所を付録第 7.2 項に示す。

- 00103311 試験：2016 年 1 月 4 日
- MT103-211 試験：2014 年 6 月 20 日
- MT103-206 試験：2012 年 10 月 10 日
- 20120216 試験：2015 年 5 月 20 日
- MT103-205 試験：2015 年 1 月 12 日
- 20130320 試験：20 年 月 日
- MT103-202 試験：2014 年 11 月 3 日
- MT103-203 試験：2015 年 8 月 5 日
- 20130265 試験：20 年 月 日

3. 臨床検査値の評価

臨床検査項目のベースライン時の検査値及びベースラインからの変化の詳細は Section 3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。

3.1 海外試験

3.1.1 生化学検査値

00103311 試験では、両投与群（ブリナツモマブ群及び標準化学療法群）の被験者において、生化学検査項目のグレード 0 又は 1 からグレード 3 又は 4 への変化を記録した。

00103311 試験では、いずれの投与群でもすべての生化学検査項目において、ベースライン時の検査値の大多数がグレード 0 又は 1 であった。00103311 試験で、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 2%を超えた生化学検査項目は以下のとおりであった（標準化学療法群対ブリナツモマブ群）：AST（グレード 3 へ移行：5.5%対 10.1%）、GGT（グレード 3 へ移行：8.2%対 15.0%）、カルシウム（グレード 3 へ移行：5.5%対 2.2%）。

統合解析の B-ALL 集団において、コア試験（スクリーニング期間から最終来院時まで）期間中に生化学検査値がベースラインから 3 グレード以上悪化した被験者の割合を表 27 に示す。GGT、リパーゼ、アミラーゼ、アルブミン及びカルシウムについては、ベースラインから 3 グレード以上悪化した被験者の割合は 5%未満であった。ベースラインから 3 グレード以上悪化した被験者の割合が 5%以上であった生化学検査項目を以下に示す。なお、B-ALL 集団の統合解析では ALP に関するデータを解析しなかった。

- ALT 増加（3 グレード）：B-ALL 統合 5.1%、成人 Ph+R/R B-ALL 集団 6.7%、小児 R/R B-ALL 集団 7.5%
- AST 増加（3 グレード）：B-ALL 統合 5.3%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 5.5%、小児 R/R B-ALL 集団 9.0%
- カリウム低下（3 グレード）：B-ALL 統合 6.2%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 5.3%、小児 R/R B-ALL 集団 15.8%
- 総ビリルビン増加（3 グレード）：B-ALL 統合 5.3%、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 5.9%、小児 R/R B-ALL 集団 8.3%

表 27 コア試験期間中における生化学検査値のベースラインから最悪値への変化－3 グレード以上の変化（安全性解析対象集団）：統合解析

検査 臨床検査項目	増減 傾向	ベースラ インから のグレー ドの変化	成人 Ph－R/R	小児 R/R	成人 Ph＋R/R	R/R B-ALL	成人 MRD＋	B-ALL 統合
			B-ALL	B-ALL	B-ALL	統合	B-ALL	(合計)
			MT103-211 MT103-206 00103311(Blin) (N=528) n (%)	MT103-205 20130320 (N=133) n (%)	20120216 (N=45) n (%)	全 R/R B-ALL 試験 (N=706) n (%)	MT103-202 MT103-203 (N=137) n (%)	全試験 (N=843) n (%)
生化学検査								
ALT (U/L)	増加	3	25 (4.7)	10 (7.5)	3 (6.7)	38 (5.4)	5 (3.6)	43 (5.1)
	増加	4	2 (0.4)	1 (0.8)	0	3 (0.4)	1 (0.7)	4 (0.5)
アルブミン (g/L)	減少	3	3 (0.6)	1 (0.8)	1 (2.2)	5 (0.7)	1 (0.7)	6 (0.7)
アミラーゼ (IU/L)	増加	3	4 (0.8)	0	0	4 (0.6)	1 (0.7)	5 (0.6)
AST (U/L)	増加	3	29 (5.5)	12 (9.0)	1 (2.2)	42 (5.9)	3 (2.2)	45 (5.3)
	増加	4	5 (0.9)	1 (0.8)	1 (2.2)	7 (1.0)	1 (0.7)	8 (0.9)
カルシウム (補正) (mmol/L)	減少	3	7 (1.3)	0	0	7 (1.0)	1 (0.7)	8 (0.9)
	減少	4	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.2)
GGT (U/L)	増加	3	20 (3.8)	1 (0.8)	2 (4.4)	23 (3.3)	0	23 (2.7)
	増加	4	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
リパーゼ (IU/L)	増加	3	11 (2.1)	0	0	11 (1.6)	0	11 (1.3)
	増加	4	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
カリウム (mmol/L)	減少	3	28 (5.3)	21 (15.8)	1 (2.2)	50 (7.1)	2 (1.5)	52 (6.2)
	減少	4	2 (0.4)	3 (2.3)	0	5 (0.7)	0	5 (0.6)
総ビリルビン (umol/L)	増加	3	31 (5.9)	11 (8.3)	0	42 (5.9)	3 (2.2)	45 (5.3)
	増加	4	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

B-ALL=B細胞性急性リンパ性白血病、Blin=ブリナツモマブ、IU=国際単位、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

参照元：Table iss-07.3.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

3.1.2 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項目において、ベースライン時の検査値の約半数がグレード2以上であった。血液学的検査値のグレード2以下からグレード3又は4への変化はいずれの投与群でも認められた。00103311 試験で、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2%を超えた血液学的検査項目は以下のとおりであった（標準化学療法群対ブリナツモマブ群）：ヘモグロビン減少（グレード3へ移行：38.5%対28.1%、グレード4へ移行：6.4%対1.5%）、血小板数減少（グレード3へ移行：5.5%対12.0%、グレード4へ移行：57.8%対33.3%）、白血球数減少（グレード3へ移行：0.9%対13.5%、グレード4へ移行：82.5%対38.2%）、リンパ球数減少（グレード4へ移行：62.4%対57.7%）、好中球数減少（グレード3へ移行：5.5%対10.1%、グレード4へ移行：39.4%対35.2%）。

統合解析のB-ALL集団において、コア試験期間中に血液学的検査値がベースラインから3グレード以上悪化した被験者の割合を表28に示す。ベースラインから3グレード以上悪化した被験者の割合が5%以上であった血液学的検査項目を以下に示す。

- ヘモグロビン減少（3グレード）：小児R/R B-ALL集団10.5%
- 血小板数減少（3グレード）：B-ALL統合7.6%、成人Ph-R/R B-ALL集団7.4%、成人Ph+R/R B-ALL集団13.3%、小児R/R B-ALL集団9.8%
- 白血球数減少（3グレード）：B-ALL統合19.0%、成人Ph-R/R B-ALL集団19.5%、成人Ph+R/R B-ALL集団24.4%、小児R/R B-ALL集団23.3%、成人MRD+B-ALL集団10.9%
- 白血球数減少（4グレード）：B-ALL統合10.8%、成人Ph-R/R B-ALL集団11.9%、成人Ph+R/R B-ALL集団13.3%、小児R/R B-ALL集団12.0%
- リンパ球絶対数減少（3グレード）：B-ALL統合31.9%、成人Ph-R/R B-ALL集団31.3%、成人Ph+R/R B-ALL集団37.8%、小児R/R B-ALL集団30.8%、成人MRD+B-ALL集団33.6%
- リンパ球絶対数減少（4グレード）：B-ALL統合23.1%、成人Ph-R/R B-ALL集団25.2%、成人Ph+R/R B-ALL集団26.7%、小児R/R B-ALL集団15.0%、成人MRD+B-ALL集団21.9%
- 好中球数減少（3グレード）：B-ALL統合9.0%、成人Ph-R/R B-ALL集団12.1%、成人Ph+R/R B-ALL集団17.8%
- 好中球数減少（4グレード）：B-ALL統合8.3%、成人Ph-R/R B-ALL集団11.0%、成人Ph+R/R B-ALL集団15.6%
- ANC減少（3グレード）：B-ALL統合21.9%、成人Ph-R/R B-ALL集団22.7%、成人Ph+R/R B-ALL集団17.8%、小児R/R B-ALL集団24.8%、成人MRD+B-ALL集団17.5%
- ANC減少（4グレード）：B-ALL統合17.1%、成人Ph-R/R B-ALL集団18.4%、成人Ph+R/R B-ALL集団15.6%、小児R/R B-ALL集団18.0%、成人MRD+B-ALL集団11.7%
- 好中性顆粒球絶対数減少（3グレード）：B-ALL統合7.6%、成人Ph-R/R B-ALL集団6.6%、成人MRD+B-ALL集団21.2%
- 好中性顆粒球絶対数減少（4グレード）：成人MRD+B-ALL集団11.7%

表 28 コア試験期間中における血液学的検査値のベースラインから最悪値への変化－3 グレード以上の変化（安全性解析対象集団）：統合解析

検査 臨床検査項目	増減傾向	ベースラインか のグレードの 変化	成人 Ph－R/R	小児 R/R	成人 Ph＋R/R	R/R B-ALL	成人 MRD＋	B-ALL 統合
			B-ALL	B-ALL	B-ALL	統合	B-ALL	(合計)
			MT103-211	MT103-205	20120216	全 R/R B-ALL	MT103-202	全試験
			MT103-206	20130320	(N=45)	試験 (N=706)	MT103-203	(N=843)
			00103311(Blin)	(N=133)	n (%)	n (%)	(N=137)	n (%)
			(N=528)	n (%)			n (%)	n (%)
			n (%)					
血液学的検査								
リンパ球絶対数 (10 ⁹ /L)	減少	3	165 (31.3)	41 (30.8)	17 (37.8)	223 (31.6)	46 (33.6)	269 (31.9)
	減少	4	133 (25.2)	20 (15.0)	12 (26.7)	165 (23.4)	30 (21.9)	195 (23.1)
ANC (10 ⁹ /L)	減少	3	120 (22.7)	33 (24.8)	8 (17.8)	161 (22.8)	24 (17.5)	185 (21.9)
	減少	4	97 (18.4)	24 (18.0)	7 (15.6)	128 (18.1)	16 (11.7)	144 (17.1)
好中性顆粒球絶対数 (10 ⁹ /L)	減少	3	35 (6.6)	0	0	35 (5.0)	29 (21.2)	64 (7.6)
	減少	4	25 (4.7)	0	0	25 (3.5)	16 (11.7)	41 (4.9)
ヘモグロビン (g/L)	減少	3	6 (1.1)	14 (10.5)	0	20 (2.8)	0	20 (2.4)
	減少	4	0	2 (1.5)	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
好中球数 (10 ⁹ /L)	減少	3	64 (12.1)	4 (3.0)	8 (17.8)	76 (10.8)	0	76 (9.0)
	減少	4	58 (11.0)	5 (3.8)	7 (15.6)	70 (9.9)	0	70 (8.3)
血小板数 (10 ⁹ /L)	減少	3	39 (7.4)	13 (9.8)	6 (13.3)	58 (8.2)	6 (4.4)	64 (7.6)
	減少	4	10 (1.9)	5 (3.8)	2 (4.4)	17 (2.4)	1 (0.7)	18 (2.1)
白血球数 (10 ⁹ /L)	減少	3	103 (19.5)	31 (23.3)	11 (24.4)	145 (20.5)	15 (10.9)	160 (19.0)
	減少	4	63 (11.9)	16 (12.0)	6 (13.3)	85 (12.0)	6 (4.4)	91 (10.8)

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

参照元：Table iss-07.3.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)

3.1.3 凝固能検査値

3.1.3.1 プロトロンビン時間国際標準比、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノゲン

3.1.3.1.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

凝固能の評価は行わなかった。

3.1.3.1.2 海外第 II 相試験（20120216 試験）

20120216 試験では、ベースラインから 1 サイクル終了時（1 サイクル 29 日目）及び 2 サイクル終了時（2 サイクル 29 日目）までの INR の変化（中央値）は、それぞれ 0.000 及び -0.020 であった。安全性追跡期間来院時のベースラインからの INR の変化（中央値）は -0.040 であった（Table 14-7.400.34 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。ベースラインから 1 サイクル終了時（1 サイクル 29 日目）及び 2 サイクル終了時（2 サイクル 29 日目）までの部分トロンボプラスチン時間（PTT）の変化（中央値）は、それぞれ 3.050 及び 3.000 であった。安全性追跡期間来院時のベースラインからの PTT の変化（中央値）は 1.150 であった（Table 14-7.400.33 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

3.1.3.2 免疫グロブリン G（IgG）

3.1.3.2.1 海外第 III 相比較試験（00103311 試験）

00103311 試験の安全性解析対象集団では、ベースライン時の IgG 値の中央値（最小値、最大値）は標準化学療法群では 7.26 g/L（2.8、13.1）、ブリナツモマブ群では 6.02 g/L（1.8、16.6）であった（Table 12-45 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)）。いずれの投与群でも IgG 値は 1 及び 2 サイクル、並びに安全性追跡期間来院時に減少した。

3.1.3.2.2 海外第 II 相試験（20120216 試験）

20120216 試験の FAS では、ベースライン時の IgG 値の中央値（範囲）は 5.650（2.970～10.360）であった（Table 14-7.400.35 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。ベースラインから 1 サイクル終了時（1 サイクル 29 日目）及び 2 サイクル終了時（2 サイクル 29 日目）までの IgG の変化（中央値）は、それぞれ -0.850 及び -1.310 であった。安全性追跡期間来院時のベースラインからの IgG の変化（中央値）は -1.380 であった（Table 14-7.400.35 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4）。

3.1.3.3 フィブリノゲン

B-ALL 集団の統合解析における、コア試験期間中のフィブリノゲンのベースラインからのグレード変化を Table iss-07.2.11 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に示す。B-ALL 統合では、フィブリノゲンのベースラインからの 3 グレード悪化（減少）が 5 例（0.6%）に発現し、そのうち 3 例（0.6%）は

成人 Ph-R/R B-ALL 集団、2 例（1.5%）は小児 R/R B-ALL 集団であった（Table iss-07.3.1 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)）。小児 R/R B-ALL 集団では、フィブリノゲンのベースラインからの 4 グレードの変化が 1 例（0.8%）に発現した。

3.2 国内第 Ib/II 相試験（20130265 試験）

成人被験者のブリナツモマブ投与前後の重症度シフト表の要約を Table 14-7.2.1.1、Table 14-7.2.2.1、Table 14-7.2.3.1、Table 14-7.2.4.1、Table 14-7.2.5.1、Table 14-7.2.6.1、Table 14-7.2.7.1、Table 14-7.2.8.1、Table 14-7.2.9.1、Table 14-7.2.10.1、Table 14-7.2.11.1、Table 14-7.2.12.1、Table 14-7.2.13.1 及び Table 14-7.2.14.1 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。小児被験者のブリナツモマブ投与前後の重症度シフト表の要約を Table 14-7.2.1.2、Table 14-7.2.2.2、Table 14-7.2.3.2、Table 14-7.2.4.2、Table 14-7.2.5.2、Table 14-7.2.6.2、Table 14-7.2.7.2、Table 14-7.2.8.2、Table 14-7.2.9.2、Table 14-7.2.10.2、Table 14-7.2.11.2、Table 14-7.2.12.2、Table 14-7.2.13.2 及び Table 14-7.2.14.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1 に示す。

成人被験者において、ベースラインから 3 グレード以上悪化した臨床検査項目は以下のとおりであった。

- AST 増加（4 グレード）：1 例（20.0%）
- 好中球数減少（4 グレード）：1 例（20.0%）
- 血小板数減少（3 グレード）：2 例（40.0%）
- 白血球数減少（3 グレード）：3 例（60.0%）

小児被験者において、ベースラインから 3 グレード以上悪化した臨床検査項目は以下のとおりであった。

- AST 増加（3 グレード）：1 例（11.1%）
- GGT 増加（3 グレード）：1 例（11.1%）
- カリウム減少（3 グレード）：2 例（22.2%）
- 血小板数減少（3 グレード）：1 例（11.1%）
- 白血球数減少（3 グレード）：2 例（22.2%）
- 白血球数減少（4 グレード）：1 例（11.1%）

成人被験者と小児被験者間での特記すべき差は認められなかった。グレード 5 の臨床検査値異常は認められなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

心拍数、血圧、体重、体温及び心電図に対するブリナツモマブの影響の詳細は Section 4 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)に記述した。

4.1 海外第 III 相比較試験 (00103311 試験)

血圧異常がバイタルサインの異常な変化として高頻度に報告された。最も高頻度に見られた変化は、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 (Table 14-8.1 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1))。

4.2 海外試験統合解析

体温 $> 39^{\circ}\text{C}$ の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (20.1% [106/528 例]) より成人 Ph+R/R B-ALL 集団で低く (11.1% [5/45 例])、成人 MRD+B-ALL 集団では高かった (35.0% [48/137 例])。また、異常に低い拡張期血圧の発現率は、成人 Ph-R/R B-ALL 集団 (23.5% [124/528 例]) 又は R/R B-ALL 統合 (31.5% [220/706 例]) のいずれよりも成人 Ph+R/R B-ALL 集団で低かった (6.7% [3/45 例])。バイタルサインの結果の差異は、成人 B-ALL と小児 B-ALL の間及び成人の R/R B-ALL 被験者 (成人 Ph-R/R B-ALL 集団及び成人 Ph+R/R B-ALL 集団) と成人 MRD+B-ALL 集団の間で認められたが (Table iss-08.1.2 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1)及び Section 4.1.3、Section 4.2.3、Section 4.3.3、Section 4.4.3 及び Section 4.5.3 of ISS、モジュール 5.3.5.3-3(1))、それらを除くと、バイタルサインの結果は全試験を通して一貫していた。

4.3 国内第 Ib/II 相試験 (20130265 試験)

成人被験者において高頻度 (20%超) に報告されたバイタルサイン異常は脈拍 > 120 bpm、拡張期血圧 ≤ 50 mmHg 及び体温 $> 39^{\circ}\text{C}$ (各 40% : 2 例) であった。小児被験者において高頻度 (20%超) に報告されたバイタルサイン異常は脈拍 > 120 bpm (66.7% : 6 例)、ベースラインから 10%の体重増加、体温 $> 39^{\circ}\text{C}$ (各 55.6% : 5 例)、収縮期血圧 ≤ 90 mmHg (44.4% : 4 例) 及び拡張期血圧 ≤ 50 mmHg (33.3% : 3 例) であった (Table 14-8.3.1 及び Table 14-8.3.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1)。

5. 特別な被験者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

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の既定のベースライン因子別に検討した。その結果、ブリナツモマブの安全性プロファイルは人口統計学的特性／疾患特性が異なるサブグループ間でおおむね同様であった。検討した全サブグループの一覧を iSAP、モジュール 5.3.5.3-3(2)に示す。

5.1.1 人口統計学的特性別及び疾患別の安全性

サブグループ別（年齢、性別及び人種）の TEAE の発現率は第 2.1.2.4 項に示した。ALL の患者別（成人 Ph-R/R B-ALL 集団、小児 R/R B-ALL 集団、成人 Ph+R/R B-ALL 集団及び成人 MRD+B-ALL 集団）の TEAE の発現率は本モジュール 2.7.4 を通して示した。また、日本人被験者に関して得られた安全性データは、本モジュール 2.7.4 の 20130265 試験の結果を通して示した。

5.1.2 小児被験者における安全性

MT103-205 試験及び 20130320 試験でブリナツモマブの投与を受けた小児被験者に関して得られた安全性データは、本モジュール 2.7.4 の統合解析結果を通して示した。また、日本人の小児被験者に関して得られた安全性データは、本モジュール 2.7.4 の 20130265 試験の結果を通して示した。

5.2 外因性要因

外因性要因として地域を検討した。地域別の TEAE の集計結果の評価を第 2.1.2.4.2.4 項に示した。

5.3 薬物相互作用

ブリナツモマブの薬物相互作用を調査する試験は実施していない。ブリナツモマブはタンパク製剤であり、チトクロム P450 の酵素活性及びその他のタンパク質の異化に対して影響を及ぼすことはないと考えられる。したがって、ブリナツモマブが他の薬剤の曝露レベルに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

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。マウス代替分子を用い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 リンパ球数が基準範囲内にあれば、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。

5.5 過量投与

過量投与の影響については EOI の投薬過誤の一部として第 2.1.5.2.8 項で詳細に検証している。

5.6 薬物乱用

ブリナツモマブは規制薬物ではなく、習慣性又は依存を引き起こす可能性があるという証拠はない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

ブリナツモマブの離脱及びリバウンドを調査する試験は実施していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

神経学的及び精神医学的有害事象が発現する可能性があるため、ブリナツモマブが投与されている者は、投与されている期間中は自動車運転、重機器類又は危険性のある機械の操作等、危険な職業又は完全な精神覚醒状態を必要とする業務への従事を避ける必要がある。

6. 臨床試験以外の情報源より報告された有害事象

6.1 医師主導試験

20■年■月■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。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ものである。

なお、20■年■月■日時点で、3例6件の重篤な副作用がデータベースに追加された。6件の内訳は感染性関節炎、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（120-Day Safety Update、モジュール5.3.5.3-5）。

6.2 市販後データ

国際誕生日の2014年12月3日から20■年■月■日（PBRER/PSUR No.3のデータ固定時点）までに、推計2295例の患者が市販後にブリナツモマブを投与された。

20■年■月■日時点で、Amgen社は自発的な情報源より、市販後使用における副作用の報告を累計2200件受けた。このうち、1104件は重篤で、1096件は非重篤であった。また、20■年■月■日時点で、Amgen社は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累計1219件受けた。なお、非介入試験及び依頼に基づく非自発的な情報源により報告された重篤な副作用は、Amgen社の製品と関連ありと判断されたものが含まれ、Amgen社以外の製品と関連ありと判断されたものは含まれていない。

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により報告された1104件及び1219件の重篤な副作用の中で、高頻度に報告された器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（129件及び264件）、「神経系障害」（216件及び156件）、「臨床検査」

（135件及び105件）、「感染症および寄生虫症」（88件及び128件）、「血液およびリンパ系障害」（75件及び104件）であった。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により報告された重篤な副作用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ものであった。

全体として、市販後の使用で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た。PBRER/PSUR No.3の報告対象期間までに、新規のリスクとして、膵炎及び脳神経障害のリスクが検出された。これらの新規のリスクは、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。

7. 付録

7.1 Safety for Study 00103311 Individual Standard of Care Chemotherapy Arms

Safety Data for Individual Standard of Care Chemotherapy Arms Compared to Blinatumomab

A total of 376 subjects (safety analysis set) received protocol-specified therapy in Study 00103311, with 109 receiving standard of care (SOC) chemotherapy and 267 receiving blinatumomab. The subjects were divided into 49 vs 113, 19 vs 42, 22 vs 54, and 19 vs 58 for SOC vs blinatumomab treatment within intended SOC regimen subgroups of filgrastim (FLAG), high dose Ara-C (HiDAC), high-dose methotrexate (HDMTX) and clofarabine or clofarabine-based chemotherapy arms, respectively. The baseline demographics and characteristics of the individual SOC chemotherapy arms are presented in Table 14-2.1.501 and Table 14-2.3.501 of Module 5.3.5.1-1(3). Exposure to blinatumomab by intended SOC regimen is provided in Table 14-5.1.501 of Module 5.3.5.1-1(3), and exposure to individual SOC chemotherapy arms is provided in Table 14-8.4.501 of Module 5.3.5.1-1(3).

An overview of subject incidence of treatment-emergent adverse events by each intended SOC regimen group, including grade ≥ 3 adverse events, serious adverse events, related adverse events, and adverse events leading to discontinuation or interruption is presented in Table 14-6.1.501 of Module 5.3.5.1-1(3).

The incidence of treatment-emergent adverse events for SOC chemotherapy arms vs blinatumomab comparator arms within each intended SOC regimen group is presented in Table 14-6.1.1.501 and Table 14-6.1.6.501 of Module 5.3.5.1-1(3). The following adverse events were reported with an incidence of $\geq 10\%$ in blinatumomab comparator arms with at least double the incidence rate compared to individual SOC chemotherapy arms:

- Blinatumomab vs FLAG: cytokine release syndrome (CRS) (18.6% vs 0%), edema peripheral (15.0% vs 6.1%), back pain (14.2% vs 6.1%), pain in extremity (12.4% vs 2.0%), upper respiratory tract infection (11.5% vs 2.0%).
- Blinatumomab vs HiDAC: cough (14.3% vs 0%), CRS (11.9% vs 0%), bone pain (19.0% vs 5.3%), myalgia (11.9% vs 5.3%).
- Blinatumomab vs HDMTX: CRS and cough (16.7% vs 0% for each), back pain and fatigue (20.4% vs 4.5% for each), constipation (18.5% vs 4.5%), tremor and somnolence (11.1% vs 0% for each).
- Blinatumomab vs clofarabine: cough (12.1% vs 5.3%), tremor (12.1% vs 0%). Additionally, the incidence rate of CRS was 5.2% for blinatumomab vs 0% for clofarabine.

The following adverse events were reported with an incidence of at least 20% in individual SOC chemotherapy arms with at least double the incidence compared to their respective blinatumomab comparator arms:

- FLAG vs blinatumomab: anemia and nausea (40.8% vs 20.4%), constipation (28.6% vs 9.7%), and thrombocytopenia (30.6% vs 9.7%).
- HiDAC vs blinatumomab: nausea (68.4% vs 14.3%), diarrhea (36.8% vs 14.3%), edema peripheral (26.3% vs 7.1%), vomiting (42.1% vs 14.3%), constipation (47.4% vs 4.8%), pain (21.1% vs 2.4%), and abdominal pain (36.8% vs 9.5%).
- HDMTX vs blinatumomab: neutropenia (36.4% vs 11.1%) and hypokalemia (27.3% vs 9.3%).

- Clofarabine vs blinatumomab: febrile neutropenia and hypomagnesemia (42.1% vs 15.5% for each), nausea (47.4% vs 19.0%), back pain, platelet count decreased, and aspartate aminotransferase increased (21.1% vs 8.6% for each), vomiting (31.6% vs 12.1%), decreased appetite (21.1% vs 6.9%).

The incidence of grade ≥ 3 adverse events for SOC chemotherapy arms vs blinatumomab comparator arms within each intended SOC regimen group is presented in Table 14-6.1.22.501 of Module 5.3.5.1-1(3). None of the adverse events reported at $>20\%$ in one or more of the blinatumomab comparator arms (neutropenia, febrile neutropenia, anemia, and thrombocytopenia) were also at double the incidence compared to individual SOC chemotherapy arms. The following adverse events were reported with an incidence of at least 20% in individual SOC chemotherapy arms with at least double the incidence compared to blinatumomab comparator arms:

- FLAG vs blinatumomab: anemia (32.7% vs 14.2%), thrombocytopenia (28.6% vs 7.1%).
- HiDAC vs blinatumomab: none.
- HDMTX vs blinatumomab: neutropenia (31.8% vs 9.3%), anemia (27.3% vs 11.1%), thrombocytopenia (22.7% vs 9.3%).
- Clofarabine vs blinatumomab: febrile neutropenia (42.1% vs 15.5%), platelet count decreased (21.1% vs 3.4%), hypokalemia (21.1% vs 6.9%).

The incidence of treatment-emergent serious adverse events for SOC chemotherapy arms vs blinatumomab comparator arms within each intended SOC regimen group is presented Table 14-6.1.2.501 of Module 5.3.5.1-1(3). Febrile neutropenia was the most common serious adverse event in each individual chemotherapy arm (12.2% for FLAG, 10.5% for HiDAC, 9.1% for HDMTX, and 10.5% for clofarabine). Additional serious adverse events reported in 2 or more subjects in the FLAG arm compared to blinatumomab were sepsis (6.1% vs 7.1%), neutropenia (4.1% vs 1.8%) and bacteremia (4.1% vs 0%); in the HiDAC arm, pneumonia (10.5% vs 4.8%); and in the HDMTX arm, sepsis (9.1% vs 3.7%).

A listing of treatment-emergent adverse events leading to treatment interruption for individual SOC chemotherapies is presented below and in the Spreadsheet of discontinuations of Module 5.3.5.1-1(4). The following led to treatment interruption in SOC chemotherapy arms (all were considered not related to blinatumomab and related to the chemotherapy by the investigator):

- FLAG: 1 subject had a serious adverse event of grade 3 febrile neutropenia, nonserious grade 2 abdominal pain and vomiting (2 incidences), grade 2 nausea, and grade 3 abdominal pain.
- HiDAC: 1 subject had a serious adverse event of grade 3 febrile neutropenia and nonserious grade 2 stomatitis.
- HDMTX: 1 subject had nonserious adverse events of grade 4 thrombocytopenia and neutropenia.
- Clofarabine or clofarabine-based regimens: 1 subject had a fatal (grade 5) adverse event of pneumonia fungal, 1 subject had nonserious adverse events of grade 2 dysarthria and grade 1 muscle twitching, and 1 additional subject had serious adverse events of fatal (grade 5) sepsis, grade 4 shock, and grade 3 acute hepatic failure, acute kidney injury, and pancreatitis.

The incidence of treatment-emergent adverse events leading to treatment discontinuation for SOC chemotherapy arms vs blinatumomab comparator arms within each intended SOC regimen group is presented

Table 14-6.1.25.501 of Module 5.3.5.1-3. The incidence rates were similar between FLAG and HDMTX arms compared to the respective blinatumomab arms (10.2% vs 11.5% and 13.6 vs 14.8%, respectively); and lower in HiDAC and clofarabine arms compared to blinatumomab (0% vs 9.5%, and 5.3% vs 13.8%, respectively). With the exception of 2 blinatumomab subjects who experienced the events of histiocytosis hematophagic, all other events leading to discontinuation (in either the SOC or blinatumomab treatment arm) occurred in 1 subject each. No treatment-emergent serious adverse events leading to discontinuation occurred in more than 1 subject.

All fatal treatment emergent adverse events presented for SOC chemotherapy arms vs blinatumomab comparator arms within each intended SOC regimen group are provided in Table 14-6.1.24.501 of Module 5.3.5.1-3. The most frequently reported fatal adverse event was sepsis. The events of sepsis in each individual SOC chemotherapy arm compared to blinatumomab were as follows: FLAG: 0% vs 3.5% (4/113); HiDAC: 5.3% (1/19) vs 4.8% (2/42); HDMTX: 9.1% (2/22) vs 1.9% (1/54), and clofarabine: 5.3% (1/19) vs 1.7% (1/58).

All treatment emergent adverse events considered by the investigator to be related to the investigational product for SOC chemotherapy arms vs blinatumomab comparator arms within each intended SOC regimen group are provided in Table 14-6.1.26.501 of Module 5.3.5.1-1(3). The rates of subjects in the individual SOC chemotherapy arms were approximately 5% to 15% higher than in the corresponding blinatumomab arms. In general, of the most frequently reported adverse events, pyrexia and CRS were reported more frequently for blinatumomab compared to each of the SOC chemotherapy arms (and at double or higher the incidence for most arms), whereas neutropenia, febrile neutropenia, nausea, diarrhea, anemia, thrombocytopenia, and vomiting were reported more frequently for each SOC chemotherapy arm compared to blinatumomab (and at double or higher the incidence for most arms).

7.2 叙述の記載箇所

重篤な有害事象、投与中止又は死亡に至った有害事象が発現した被験者に関する叙述の記載箇所

試験名	記載箇所
00103311 試験	Section 14.6.2 of Study 00103311 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.1-1(1)
MT103-211 試験	Section 14.6.2 of Study MT103-211 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-2(2)
MT103-206 試験	Appendix 11 of Study MT103-206 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-3
MT103-205 試験	Section 14.6.2 of Study MT103-205 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-5
20130320 試験	Serious adverse events reported up to 20 August 2015: Section 14.6.2 of Study 20130320 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.4-1(1) Serious adverse events reported from 21 August 2015 up to 20 May 2016: Subject Narrative for Study 20130320、モジュール 5.3.5.4-1(2)
20120216 試験	Section 14.6.2 of Study 20120216 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-4
MT103-202 試験	Section 14.6.2 of Study MT103-202 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.4-2(1)
MT103-203 試験	Serious adverse events reported up to 21 February 2014: Section 14.6.2 of Study MT103-203 Primary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.4-3(1) Serious adverse events reported from 21 February 2014 to 05 August 2015: Section 14.6.2 of Study MT103-203 Secondary Analysis CSR、モジュール 5.3.5.4-3(2)
20130265 試験	Section 14.6.2 of Study 20130265 Interim Analysis CSR、モジュール 5.3.5.2-1

8. 引用文献

Council for International Organizations of Medical Sciences Working Group VI (CIOMS VI). Management of safety information from clinical trials. CIOMS: Geneva, Switzerland, 2005.

Keene DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci.* 2011;38:565-571.

US Food and Drug Administration. FDA Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009.

参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.3 臨床的有効性

2.7.4 臨床的安全性