2.7.6.7 MT103-202 試験【参考資料：5.3.5.4-2(1)、5.3.5.4-2(2)】

治験の標題：B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）の微小残存病変（minimal residual disease：MRD）を有する患者を対象に二重特異性 T 細胞誘導（BiTE®）抗体 AMG 103 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第 II 相試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 実施国及び実施施設数

ドイツ、6 施設

1.2 治験期間

治験開始日：2008 年 1 月 8 日（最初の被験者の組入れ日）
データカットオフ日：2010 年 1 月 14 日（主要解析）
総括報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（主要解析）
長期追跡調査完了日：2014 年 11 月 3 日（最後の被験者の長期追跡調査完了日）
総括報告書追補作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.3 開発のフェーズ

第 II 相

1.4 目的

1.4.1 主要目的

ブリナツモマブの有効性を MRD に対する効果に基づいて評価する。

1.4.2 副次目的

- ブリナツモマブの血液学的完全寛解（complete remission：CR）持続期間に対する効果を評価する。
- ブリナツモマブの MRD 量に対する効果を評価する。
- ブリナツモマブの MRD 陰性持続期間に対する効果を評価する。
- ブリナツモマブの安全性及び忍容性を評価する。
- ブリナツモマブの薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する。
- ブリナツモマブの PK を評価する。

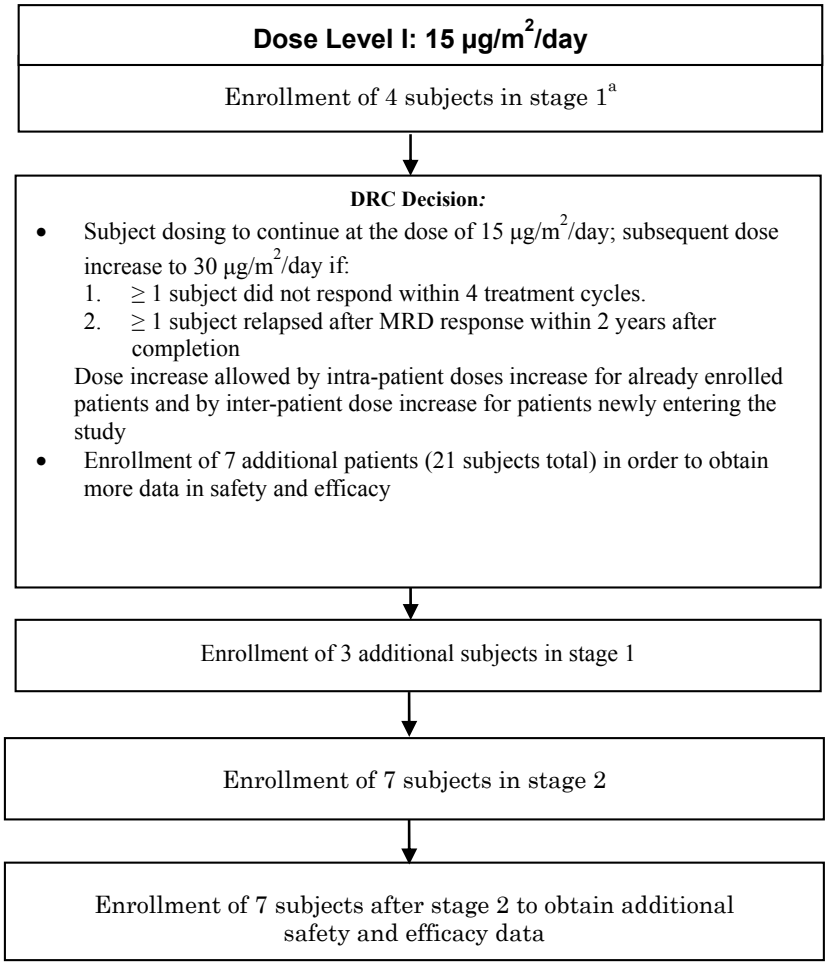
1.5　治験方法

本治験のデザイン及び投与の概略図を図 2.7.6.7-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示す。

MT103-202 試験では、成人 ALL に対するドイツ多施設共同研究グループ（German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia：GMALL）の標準一次治療による地固め療法 I の実施後又は GMALL の標準治療以外の治療後に、分子学的寛解を達成しなかった又は分子学的再発を生じた、血液学的 CR 状態にある成人の B 前駆細胞性 ALL 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。被験者にブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間持続点滴静脈内（continuous intravenous：cIV）投与し、その後、2 週間の休薬期間を設けた。MRD 量が 1 log 以上減少しなかった非奏効例（3 例）に対し、ブリナツモマブの用量を 30 μg/m^2/day に増量し、cIV 投与した。奏効が得られた被験者には、ブリナツモマブ投与を 3 サイクル（地固め）追加可能とした。分子学的に進行が認められず、かつ分子学的に奏効が得られなかった被験者には、ブリナツモマブ投与を 7 サイクルまで実施可能とした。

当初の治験実施計画書のデザインを図 2.7.6.7-2 に示す。

当初の治験実施計画書では、最大 7 例を組み入れる導入用量探索パートが先行する Simon の 2 段階デザインであった。ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day（ステージ 1 の用量レベル 1）を投与した 4 例（うち、3 例で既に奏効が得られていた）に対するデータ評価委員会による評価結果に基づき、治験実施計画書を改訂し、図 2.7.6.7-1 に示すデザインに変更した。



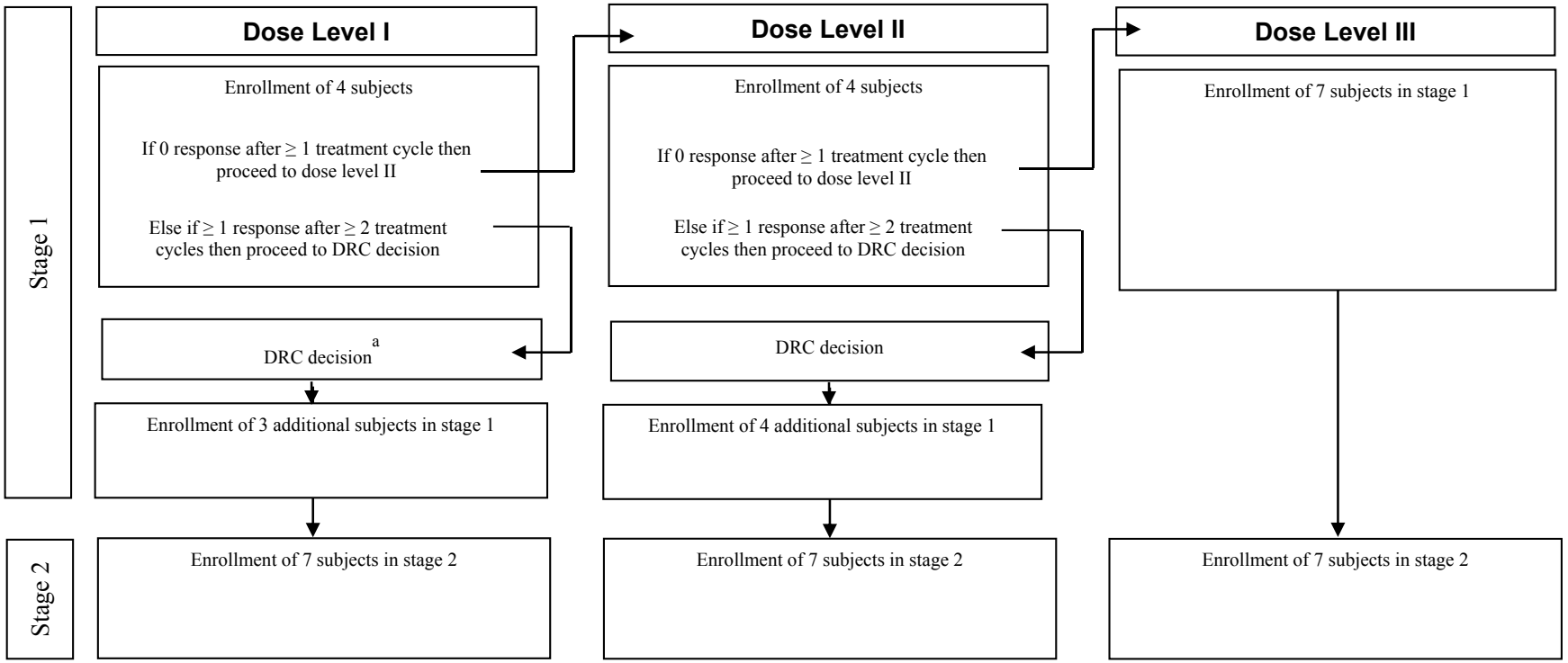
DRC = Data Review Committee; MRD = minimal residual disease.

In total, 21 subjects were enrolled; 3 of the 21 subjects had a subsequent dose increase to 30 µg/m^2/day.

[a] Enrollment under original study design in CSR Figure 8-1. The first 4 subjects enrolled in the run-in dose-finding part of the study were included in the stage 1 of the Simon's 2-stage design.

Source: CSR Figure 8-2

図 2.7.6.7-1　MT103-202 試験デザイン及び投与の概略図
（ステージ 1 の用量レベル 1 における 4 例組入れ後の組入れ及びデータ評価委員会による決定）



DRC = Data Review Committee.

Note: Study design is Simon's 2-stage design. Dose level was only started if the dose was demonstrated to be safe and well tolerated in Study MT103-104. Dose level I was 15 µg/m^2/day, dose level II was 30 µg/m^2/day, dose level III was to be based on further dose increase according to a safe and more efficacious dose in study MT103-104. The 15 µg/m^2/day was the selected dose for stage 2 part of the study in accordance with the Simon's 2-stage design. The study was conducted with as described in CSR Section 8.1.

[a] Actual study design continues from here in CSR Figure 8-2.

Source: CSR Figure 8-1

図 2.7.6.7-2　当初の MT103-202 試験デザイン及び投与の概略図

表 2.7.6.7-1　評価スケジュール

		Start Infusion Cycles 1 through 7							14 Days Infusion Free Period		Post Study Follow-up Period
Day	Screening[1]	0[a]	1	2	7	14	21	28	35	42 / 0 Study End = End or Start of next cycle = Day 0 End	42 / 0 Study End = End or Start of next cycle = Day 0 Day 0	Efficacy follow-up: Every 6 weeks after study end until disease progression
Informed Consent	X											
Eligibility Check	X											
Medical History	X											
ECOG	X									X	X	X
Physical Examinations	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Neurological Examination	X									X		
BM Aspiration/Biopsy	X[1]							X[2]				X
CSF examination	X											
Vital Signs / Temp.	X	X[3]	X[3]	X[3]	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X				X		X			X	X	
MRI cranial	X											
Hematology / Coagulation	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Chemistry	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
Urine Analysis	X	X								X	X	
Creatinine Clearance	X											
Pregnancy Test	X									X		
IgA, IgG, IgM, IgE	X							X		X		X
Immunogenicity / HAMA	X									X		X[4]
Hepatitis / HIV Test	X											
Pharmacokinetics[b]		X[5]			X	X	X	X[6]				
Pharmacokinetics[c]					X	X	X	X				
Lymphocyte Subsets	X	X[7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X[7]	X
Cytokines		X[7]	X	X	X	X	X	X			X[7]	
Concomitant Medication	Continuously throughout the whole study											
AE / SAE Assessment	Continuously throughout the whole study											

脚注は次ページに記載した。

表 2.7.6.7-1　評価スケジュール（続き）

AE = adverse event; BM = bone marrow; CSF = cerebro-spinal fluid; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HAMA = human anti-murine antibody; HIV = human immunodeficiency virus; MRD = minimal residual disease; SAE = serious adverse event; Temp. = body temperature.

[1] Maximal 14 days to study day 0

[2] Bone marrow aspiration/biopsy was obtained at the end of each treatment cycle. At the time of first detection of MRD negativity, a second bone marrow aspiration/biopsy was obtained within 2 weeks in order to confirm MRD negativity

[3] During the 1st 12 hours after start of infusion every 2 hours, thereafter, every 6 hours

[4] Only during the 1st efficacy follow-up visit

[5] Day 0: 0, 2, 6, and 12 hours

[6] Day 28: 0, +1, + 2, + 4, + 6, + 8, and + 24 hours (subjects were hospitalized for 24 hours)

[7] Day 0: 0 and 45 minutes and at 2, 6, and 12 hours

[a] Subjects were hospitalized during week 1 of cycle 1 and during the first 2 days at each following cycle

[b] Only during 1st treatment cycle

[c] During all treatment cycles except for cycle 1 (special schedule) and consolidation cycles (no analysis)

Source: CSR 8.6.1

1.6 被験者数

目標組入れ被験者数

14～21 例

主要解析時組入れ被験者数

32 例（スクリーニング脱落例 11 例、ブリナツモマブ投与例 21 例）

1.7 診断及び適格性の主な基準

- 血液学的 CR 状態にある成人の B 前駆細胞性 ALL の患者で、ALL の確立された標準寛解導入・地固め療法後に分子学的に難治性と判断された（すなわち、ブリナツモマブ投与前に MRD 陰性を達成したことがない）患者又は分子学的再発を生じた（すなわち、MRD 陰性状態後に MRD 陽性となった）患者で定量可能な MRD 量が 10^{-4} 以上の患者。
- 米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）performance status が 1 以下である患者。
- 以下のいずれかの MRD 評価の分子マーカーを有する患者：ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）測定による免疫グロブリン／T 細胞受容体（T-cell receptor：TCR）の遺伝子の個々の再構成、又はリアルタイム定量 PCR 測定による特異的遺伝子異常（BCR-ABL 及び／又は t［4；11］転座）。
- 同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）を受けた患者、髄外浸潤、中枢神経系（central nervous system：CNS）の症状又は自己免疫疾患の既往がある患者、本治験参加前 6 週間以内に自家 HSCT 又はモノクローナル抗体療法を受けた患者、放射線療法を受けた患者、本治験参加前 4 週間以内にがん化学療法（ビンカアルカロイド系、メルカプトプリン、メトトレキサート又はステロイドを含む髄腔内予防法及び／又は低用量維持療法を除く）又は他の治験薬の投与を受けた患者は除外した。

1.8 被験薬、用量及び投与方法

1.8.1 治験薬

ブリナツモマブは、白色から灰白色の凍結乾燥粉末剤として供給された。ブリナツモマブ凍結乾燥粉末剤は 3.0 mL の注射用水で溶解し、さらに 0.9%塩化ナトリウム溶液で溶解して静脈内投与した。治験薬を低濃度で安定化させ、表面への吸着を防止するため、生理的食塩水バッグは、2 種類の特定の希釈剤（吸着防止剤：非クエン酸希釈剤又はクエン酸希釈剤）のうち 1 種類によりあらかじめ前処理を行った。

ブリナツモマブは 15 μg/m^2/day の用量を cIV 投与し、非奏効例に対しては用量を 30 μg/m^2/day に増量可能とした。

1.9 治療期間

ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間 cIV 投与し、その後、2 週間の休薬期間を設けた。これを 1 サイクルとした。1 例以上がブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内に奏効が得られなかった場合、又は MRD 奏効が得られた後、ブリナツモマブの投与完了後 2 年以内に 1 例以上が再発した場合、非奏効例に対してブリナツモマブの用量を 30 μg/m^2/day に増量可能とした。各被験者のコア試験の参加期間は最長 62 週間で、スクリーニング期間が 2 週間、治験薬投与期間が最長 10 サイクル（1 サイクルは 6 週間）であった。さらに、ブリナツモマブ投与の最終サイクル終了後、最長 5 年間、血液学的再発まで定期的に治験終了後の追跡調査（長期追跡調査）を実施することとした。コア試験の終了は治験継続中の最後の被験者の最終来院日（最終サイクルの最終投与 2 週間後）とした。

1.10 治験の評価項目

1.10.1 主要評価項目

MRD 奏効率（ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内の MRD 陰性率）

1.10.2 副次評価項目

- MRD 奏効率（ブリナツモマブ投与のいずれかのサイクル後の MRD 陰性率）
- 血液学的再発までの期間（time to hematological relapse：TTHR）
- MRD 量の変化（MRD 進行）までの期間
- 分子学的再発（MRD 再発）までの期間
- 有害事象の発現率及び重症度
- 末梢血リンパ球の定量及び特性評価
- 血清中サイトカイン濃度
- PK パラメータ：ブリナツモマブの終末相消失半減期（terminal elimination half-life：$t_{1/2,z}$）、定常状態での濃度（concentration at steady state：C_{ss}）、分布容積（volume of distribution based on terminal phase：V_z）及びクリアランス（CL）

1.11 統計手法

<u>症例数の設定根拠</u>

症例数設計は以下のパラメータを用いた Simon の 2 段階ミニマックスデザインに基づき検討した：$P_0 = 0.05$、$P_1 = 0.3$、$\alpha = 0.05$、検出力 = 0.8。

ステージ 1 で 7 例を組み入れ、ステージ 1 で奏効例が 0 例であった場合、治験はステージ 1 後に中止とした。それ以外の場合、症例数を 14 例に増加した。最終的な治験の成功／失敗の基準は、奏効例が 14 例中 2 例以下の場合はブリナツモマブのさらなる検討は不要であるとし、奏効例が 14 例中 3 例以上の場合は成功とした。

データ評価委員会が本治験に組み入れた最初の 4 例の結果を評価したとき、4 例中 3 例で奏効が得られており、既に治験成功と規定した基準に達していた。データ評価員会により、以下のとおり提言された：非奏効例に対して 1 サイクル目終了以降に用量を増量する。Simon の 2 段階ミニマックスデザインを変更せず、安全性及び有効性のデータをより多く収集するため、追加で 7 例を組み入れ、計 21 例の症例数とする。導入用量探索パートに組み入れた最初の 4 例は、Simon の 2 段階デザインのステージ 1 パートの一部とみなす。

これに従い、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に当初の治験実施計画書のデザインを改訂した。

解析方法

主要解析は FAS（ブリナツモマブ投与の 1 サイクル目を終え、MRD 奏効の評価結果が一つ以上得られたすべての被験者）を用いて実施した。安全性の解析は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）を用いて実施した。ブリナツモマブの一定用量コホートの被験者には 15 μg/m^2/day を cIV 投与し、用量増量コホートの被験者は非奏効例であり、用量を 30 μg/m^2/day へ増量し、cIV 投与した。

選択した人口統計学的特性及びその他の特性、安全性、有効性及び PD パラメータに対して、記述統計量を示した。PK パラメータはノンコンパートメント解析を用いて推定した。MRD 奏効率及びイベント発生までの期間の評価項目の中央値については、両側 95% CI を算出した。イベント発生までの期間の副次評価項目（TTHR、MRD 再発までの期間及び MRD 進行までの期間）は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

また、本治験では、FAS 及びあらかじめ規定した部分集団（ベースライン時の遺伝子変異及び用量コホート）における長期の無再発生存期間（relapse-free suvival：RFS）（血液学的 RFS）及び MRD（MRD 進行、MRD 奏効持続期間及び MRD 再発）の結果を記述的に示すため、治験終了後追跡調査の解析を実施した。

2.　結果の要約

2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す。

データカットオフ時点（2010 年 1 月 14 日）で、計 32 例を本治験に組み入れ、21 例にブリナツモマブを 1 回以上投与し、これらの被験者を安全性解析対象集団に含めた。20 例で MRD 奏効の評価結果が得られ、これらの被験者を FAS に含めた。データカットオフ時点で FAS の 50.0%（20 例中 10 例）の被験者が治験を完了した。

表 2.7.6.7-2 被験者の内訳（FAS）

	Blinatumomab Cohorts					
	Constant Dose (15 µg/m²/d) (N=17)		Dose Increase (15/30 µg/m²/d) (N=3)		Total (N=20)	
	n	%	n	%	n	%
Patient Completed the Study	8	(47.1%)	2	(66.7%)	10	(50.0%)
Reason for Study Termination						
End of Study	7	(41.2%)	1	(33.3%)	8	(40.0%)
Other: Patient received a bone marrow transplant after 4 cycles of treatment	1	(5.9%)	1	(33.3%)	2	(10.0%)
Patient Terminated the Study Prematurely	9	(52.9%)	1	(33.3%)	10	(50.0%)
Reason for Study Termination						
Adverse Event	1	(5.9%)	0	(0.0%)	1	(5.0%)
Patient was not Compliant	1	(5.9%)	0	(0.0%)	1	(5.0%)
Hematological Relapse	1	(5.9%)	0	(0.0%)	1	(5.0%)
MRD Relapse	1	(5.9%)	0	(0.0%)	1	(5.0%)
Other: Patient received a bone marrow transplant after at least 1 or maximal 3 cycles of treatment	5	(29.4%)	1	(33.3%)	6	(30.0%)

MRD = minimal residual disease.

Note: Subject 111-005 documented as reason for study termination "End of study" and was transplanted afterwards. Therefore, this subject was evaluated as "Other: Patient received a bone marrow transplant after 4 cycles of treatment".

Source: CSR Table 9-2

2.2 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 2.7.6.7-3 に示す。

FAS において、大半の被験者が女性（60.0%；20 例中 12 例）であり、全被験者（100%；20 例中 20 例）が白人であった。全体で 45.0%（20 例中 9 例）の被験者が 61 歳以上であった。大半の被験者（65.0%；20 例中 13 例）が免疫グロブリン／TCR の遺伝子の再構成を有していた。

表 2.7.6.7-3 ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性（FAS）

	Blinatumomab Cohorts					
	Constant Dose (15 µg/m²/d) (N=17)		Dose Increase (15/30 µg/m²/d) (N=3)		Total (N=20)	
	n	%	n	%	n	%
Age (years)						
20-30	3	(17.6%)	0	(0.0%)	3	(15.0%)
31-40	3	(17.6%)	2	(66.7%)	5	(25.0%)
41-50	2	(11.8%)	0	(0.0%)	2	(10.0%)
51-60	1	(5.9%)	0	(0.0%)	1	(5.0%)
61-70	6	(35.3%)	1	(33.3%)	7	(35.0%)
> 70	2	(11.8%)	0	(0.0%)	2	(10.0%)
Sex						
Male	6	(35.3%)	2	(66.7%)	8	(40.0%)
Female	11	(64.7%)	1	(33.3%)	12	(60.0%)
Race						
Caucasian	17	(100.0%)	3	(100.0%)	20	(100.0%)

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.7-3　ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性（FAS）（続き）

	Blinatumomab Cohorts					
	Constant Dose (15 µg/m²/d) (N=17)		Dose Increase (15/30 µg/m²/d) (N=3)		Total (N=20)	
	n	%	n	%	n	%
Translocations (all)[a]						
BCR-ABL above detection limit (all)	4	(23.5%)	1	(33.3%)	5	(25.0%)
t(4;11) translocation above detection limit (all)	1	(5.9%)	1	(33.3%)	2	(10.0%)
Rearrangements of immunoglobulin / TCR genes (only)[b]	12	(70.6%)	1	(33.3%)	13	(65.0%)
Rearrangements of immunoglobulin / TCR genes and translocations[c]	3	(17.6%)	0	(0.0%)	3	(15.0%)

Page 2 of 2

TCR = T-cell receptor.

[a] Patients may have rearrangements in addition to translocations

[b] Patients did not show any translocation

[c] Patients showed rearrangements and translocations

Source: CSR Table 9-3

2.3　有効性の結果

2.3.1　主要評価項目（主要解析）の結果

ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内の MRD 奏効率（MRD 陰性率）を、用量コホート別、ベースライン時の遺伝子変異別、難治性／再発 MRD 別及びスクリーニング時の MRD 量別にそれぞれ表 2.7.6.7-4、表 2.7.6.7-5、表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 に示す。

MRD 陰性は、BCR-ABL 及び／又は t（4；11）転座が検出限界未満、及び／又は免疫グロブリン又は TCR の遺伝子の個々の再構成が 10^{-4} 未満と定義した。

FAS において、ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内に 80.0%（20 例中 16 例）の被験者で MRD 奏効（MRD 陰性）が得られた。これらのすべての MRD 奏効は 1 サイクル目（15 µg/m^2/day 投与）で得られた。用量コホート別では、一定用量コホート（15 µg/m^2/day）の被験者の 88.2%（17 例中 15 例）、用量増量コホート（1 サイクル目終了以降 30 µg/m^2/day へ増量）の非奏効例（MRD 量 1 log 以上減少なし）では 33.3%（3 例中 1 例）の被験者で 1 サイクル目に MRD 奏効が得られた。ベースライン時の遺伝子変異別では、再構成（免疫グロブリン又は TCR の遺伝子）のみを有する被験者の 92.3%（13 例中 12 例）、転座及び再構成（すなわち、再構成を伴う又は伴わない転座：BCR-ABL 及び／又は t［4；11］遺伝子）を有する被験者の 57.1%（7 例中 4 例）で MRD 奏効が得られた。難治性／再発 MRD 別では、分子学的難治性 ALL の被験者の 80.0%（15 例中 12 例）、分子学的再発の被験者の 80.0%（5 例中 4 例）で MRD 奏効が得られた。スクリーニング時の MRD 量別では、MRD 量が 10^{-2} 以上の被験者の 90.0%（10 例中 9 例）、10^{-3} 以上 10^{-2} 未満の被験者の 83.3%（6 例中 5 例）、10^{-4} 以上 10^{-3} 未満の被験者の 50.0%（4 例中 2 例）で MRD 奏効が得られた。

表 2.7.6.7-4　ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内の MRD 奏効率；用量コホート別（FAS）

	Constant Dose (15 µg/m²/d) (N=17)					Dose Increase (15/30 µg/m²/d) (N=3)					Total (N=20)				
MRD Response	n	%	LL[a] (%)	UL[a] (%)	P-value	n	%	LL[a] (%)	UL[a] (%)	P-value	n	%	LL[a] (%)	UL[a] (%)	P-value
MRD Response within the first 4 cycles	15	88.2	63.6	98.5	0.0000	1	33.3	0.8	90.6	0.1426	16	80.0	56.3	94.3	0.0000
MRD negativity achieved after cycle 1	15	88.2	63.6	98.5		1	33.3	0.8	90.6		16	80.0	56.3	94.3	
MRD negativity achieved after cycle 2	15	88.2				1	33.3				16	80.0			
MRD negativity achieved after cycle 3	15	88.2				1	33.3				16	80.0			
MRD negativity achieved after cycle 4	15	88.2				1	33.3				16	80.0			

LL = lower limit; MRD = minimal residual disease; UL = upper limit.

Note: P-values of 0.000 are P<0.0001.

[a] LL/UL: Lower limit/upper limit of the exact 2-sided 95% Clopper-Pearson CI

P-value from 1-sided exact binomial test for H_0: $\pi \leq 5\%$

Source: CSR Table 10-1

表 2.7.6.7-5　ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内の MRD 奏効率；ベースライン時の遺伝子変異別（FAS）

	Only Rearrangements (N=13)					Rearrangements and Translocations[a] (N=7)					Total (N=20)				
MRD Response	n	%	LL[b] (%)	UL[b] (%)	P-value	n	%	LL[b] (%)	UL[b] (%)	P-value	n	%	LL[b] (%)	UL[b] (%)	P-value
MRD Response within the first 4 cycles	12	92.3	64.0	99.8	0.0000	4	57.1	18.4	90.1	0.0002	16	80.0	56.3	94.3	0.0000
MRD negativity achieved after cycle 1	12	92.3	64.0	99.8		4	57.1	18.4	90.1		16	80.0	56.3	94.3	
MRD negativity achieved after cycle 2	12	92.3				4	57.1				16	80.0			
MRD negativity achieved after cycle 3	12	92.3				4	57.1				16	80.0			
MRD negativity achieved after cycle 4	12	92.3				4	57.1				16	80.0			

LL = lower limit; MRD = minimal residual disease; UL = upper limit.

Note: MRD response timepoint indicated as after cycle was actually achieved within that cycle. P-values of 0.000 are P<0.0001.

[a] rearrangements and translocations = translocations with or without additional re-arrangements

[b] LL/ UL: Lower limit/upper limit of the exact 2-sided 95% Clopper-Pearson CI

P-value from 1-sided exact binomial test for H_0: $\pi \leq 5\%$

Source: CSR Table 10-2

表 2.7.6.7-6　ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内の MRD 奏効率；難治性／再発 MRD 別（FAS）

	Refractory / Relapsed MRD					
	Molecular Refractory Disease (N=15)		Molecular Relapse (N=5)		Total (N=20)	
MRD Response	n	%	n	%	n	%
MRD Response within the first 4 cycles	12	80.0	4	80.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 1	12	80.0	4	80.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 2	12	80.0	4	80.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 3	12	80.0	4	80.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 4	12	80.0	4	80.0	16	80.0

MRD = minimal residual disease.

Source: CSR Table 10-3

表 2.7.6.7-7　ブリナツモマブ投与の最初の 4 サイクル以内の MRD 奏効率；スクリーニング時の MRD 量別（FAS）

	MRD Level $\geq 10^{-2}$ (N=10)		MRD Level $< 10^{-2}$ to $\geq 10^{-3}$ (N=6)		MRD Level $< 10^{-3}$ to $\geq 10^{-4}$ (N=4)		Total (N=20)	
MRD Response	n	%	n	%	n	%	n	%
MRD Response within the first 4 cycles	9	90.0	5	83.3	2	50.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 1	9	90.0	5	83.3	2	50.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 2	9	90.0	5	83.3	2	50.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 3	9	90.0	5	83.3	2	50.0	16	80.0
MRD negativity achieved after cycle 4	9	90.0	5	83.3	2	50.0	16	80.0

MRD = minimal residual disease; PCR = polymerase chain reaction.

Note: MRD levels determined by quantitative PCR

Source: CSR Table 10-4

2.3.2　副次評価項目（主要解析）の結果

ブリナツモマブ投与のいずれかのサイクル後の MRD 奏効率

FAS において、ブリナツモマブ投与のいずれかのサイクル後の MRD 奏効は 80.0%（20 例中 16 例）の被験者で得られ、これらのすべての MRD 奏効は 1 サイクル目で得られた。

血液学的再発までの期間（TTHR）

血液学的再発は、骨髄中の芽球率が 5%超と定義した。

FAS において、血液学的再発は 20 例中 4 例に認められた。TTHR の中央値は未到達であった。これら 4 例は、いずれも HSCT を受けず、15 μg/m^2/day の一定用量の投与を受けていた。

MRD 量の変化（MRD 進行）までの期間

MRD 進行は、MRD 量がベースライン時から 1 log 増加（MRD 細胞数の 10 倍の増加）と定義した。

FAS において、MRD 進行は 20 例中 6 例（一定用量コホートの 5 例、用量増量コホートの 1 例）に認められた。MRD 進行までの期間の中央値は 221 日であった。

分子学的再発（MRD 再発）までの期間

MRD 再発は、検出レベルでの BCR-ABL 及び／又は t（4；11）転座の再発現、及び／又は最小 10^{-4} の検出感度のアッセイで測定した一つ以上の個々のマーカーに対して免疫グロブリン又は TCR の遺伝子の個々の再構成が 10^{-4} 以上と定義した。

FAS において、MRD 再発は 20 例中 4 例（いずれも一定用量コホート）に認められた。MRD 再発までの期間の中央値は未到達であった。

2.3.3　治験終了後追跡調査の解析結果

無再発生存期間（RFS）

追跡調査期間の中央値の 1550 日（4 年超）後、RFS の中央値は未到達であった。FAS において、20 例中 11 例が寛解状態で治験を完了した。これらの 11 例中 1 例は Day 43 で打ち切りとされ、残り 10 例は 5 年間の追跡調査（範囲：1816～2138 日）後、無再発であった。9 例で RFS イベントが認められ、内訳は、8 例が血液学的再発及び 1 例が再発なく死亡であった。

MRD 進行、MRD 奏効持続期間及び MRD 再発

FAS において、MRD 進行は 20 例中 7 例に認められた（一定用量コホート：6 例、用量増量コホート：1 例）。MRD 進行までの期間の中央値は 7.2 カ月であった。MRD 進行が認められなかった 13 例の追跡調査期間は 15～1955 日であった。ベースライン時の遺伝子変異別では、ベースライン時に再構成のみ有した 13 例中 3 例及びベースライン時に転座を有した 7 例中 4 例で MRD 進行が認められた（ベースライン時に転座及び再構成の両方を有した被験者は、転座を有する被験者層に含めて解析した）。

FAS における奏効例（16 例）の MRD 奏効持続期間の中央値は 13.0 カ月（95% CI：2.8 カ月～推定不能）であった。MRD 再発は 16 例中 5 例で認められた（いずれも一定用量コホート）。ベースライン時の遺伝子変異別では、ベースライン時に再構成のみ有した 12 例中 2 例及びベースライン時に転座を有した 4 例中 3 例で MRD 再発が認められた。MRD 再発が認められなかった 11 例の追跡調査期間は 15～1955 日であった。

治験終了後追跡調査の評価の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

2.4 薬力学の結果

末梢血リンパ球の定量及び特性評価

安全性解析対象集団の 21 例のデータを用いて評価した。ブリナツモマブ投与の 1 サイクル目において、末梢血 B 細胞は、ブリナツモマブ投与開始後平均 48 時間以内に枯渇した。末梢血 B 細胞の枯渇状態は投与期間中持続し、サイクル間で末梢血 B 細胞の回復はほとんど又は全く認められなかった。末梢血 T 細胞は、ブリナツモマブ投与開始後 6～12 時間以内に循環血液から急速に消失し、1 週目以内にベースライン値まで回復する特徴的な再分布が認められた。

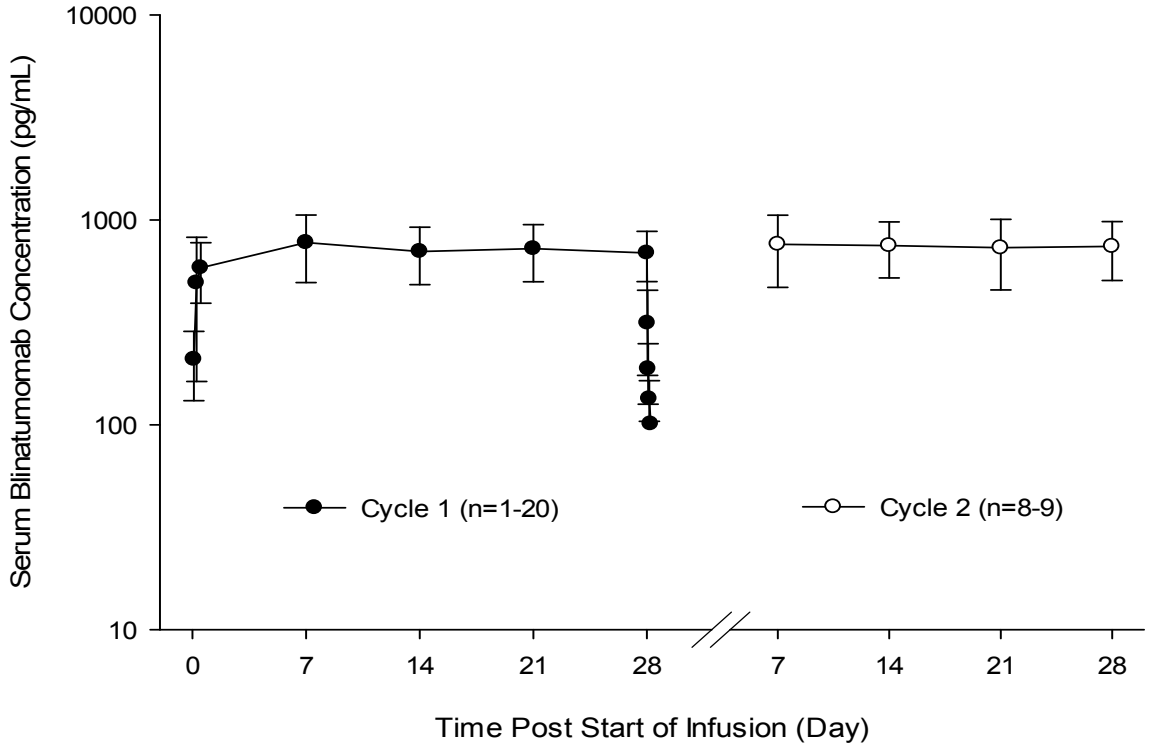
血清中サイトカイン濃度

ブリナツモマブ投与の 1 サイクル目に血清中サイトカイン濃度（主に IL-6、IL-10、IFN-γ）の上昇が認められ、ブリナツモマブ投与開始後 6～48 時間に最高値に達した（平均値 ± SD として IL-6：693.2 ± 1122.9 pg/mL、IL-10：1135.3 ± 1155.6 pg/mL、IFN-γ：408.5 ± 614.3 pg/mL）。2 サイクル目以降のサイクルでは、サイトカインはほとんど検出されなかった。

2.5 薬物動態の結果

ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間 cIV 投与したときの血清中ブリナツモマブ濃度の平均値（SD）の推移を図 2.7.6.7-3 に示す。

21 例から PK 用検体が得られた。ブリナツモマブ投与開始後に血清中ブリナツモマブ濃度が定量下限未満であったデータは解析から除外した。ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間 cIV 投与したとき、投与開始後 1 日以内にブリナツモマブの C_{ss} に到達し、それ以降、ブリナツモマブの C_{ss} は安定していた。ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を投与した 1 サイクル目において、ブリナツモマブの C_{ss} の平均値（SD）は 696（147）pg/mL 及び投与後時間 0 から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（area under the drug concentration-time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）の平均値（SD）は 481（106）hr•ng/mL であった。V_z、CL 及び $t_{1/2,z}$ の平均値（SD）は、それぞれ 2.00（0.95）L/m^2、0.939（0.199）L/hr/m^2 及び 1.47（0.53）時間であった。1 サイクル目及びその後のサイクル（2～7 サイクル目）におけるブリナツモマブの C_{ss} の平均値は同程度であった。



cIV = continuous intravenous.
Source: CSR Figure 11-1

図 2.7.6.7-3　ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間 clV 投与したときの血清中ブリナツモマブ濃度の平均値（SD）の推移

2.6　安全性の結果

2.6.1　治験薬の曝露

21 例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（安全性解析対象集団）。21 例中 20 例で MRD 奏効の評価結果が得られ、これらの被験者を FAS に含めた。1 サイクル目に FAS の 20 例にブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を投与し、2 サイクル目以降、3 例の非奏効例に対してはブリナツモマブ 30 μg/m^2/day を 1 サイクル以上投与した。

2.6.2　有害事象

2.6.2.1　有害事象の要約

有害事象は ICH MedDRA バージョン 11.0 を用いてコード化し、重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3.0 版に基づき判断した。

有害事象の要約を表 2.7.6.7-8 に示す。

21 例すべての被験者に試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が 1 件以上認められた。治験薬と関連のある TEAE の発現率は 100%（21 例中 21 例）であった。重篤な TEAE の発現率は 47.6%（21 例中 10 例）であった。投与中断に至った TEAE の発現率は 19.0%（21 例中 4 例）であった。投与中止に至った TEAE は 3 例に発現した。本治験のデータカットオフ時点（2010 年 1 月 14 日）で死亡は認められなかった。

表 2.7.6.7-8　有害事象の要約

	MT103 Cohorts								
	Constant Dose [15 µg/m²/d] (N=18)			Dose Increase [15/30 µg/m²/d] (N=3)			Total (N=21)		
	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %
Adverse event	409	18	(100.0%)	85	3	(100.0%)	494	21	(100.0%)
Related adverse event	287	18	(100.0%)	56	3	(100.0%)	343	21	(100.0%)
Serious adverse event	20	10	(55.6%)	0	0	(0.0%)	20	10	(47.6%)
Serious related adverse event	17	9	(50.0%)	0	0	(0.0%)	17	9	(42.9%)
Adverse event leading to permanent discontinuation of study medication	5	3	(16.7%)	0	0	(0.0%)	5	3	(14.3%)
Pre-treatment adverse event	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)	0	0	(0.0%)
Adverse event after end of treatment	2	2	(11.1%)	0	0	(0.0%)	2	2	(9.5%)

AE = adverse event; Pat. = patient/subject.
Source: CSR Table 14.6.1

2.6.2.2　全有害事象

21 例（100%）すべての被験者に TEAE が 1 件以上発現した（器官別大分類及び基本語別の TEAE は M5.3.5.4-2(1)　MT103-202 試験 CSR　Table 14.6.2 参照）。

2.6.2.3　比較的よく見られる有害事象

最も発現率が高かった TEAE の器官別大分類は、全身障害および投与局所様態（100%；21 例中 21 例）であった。発現率が 50%超であった TEAE は、発熱（100%；21 例中 21 例）、血中免疫グロブリン A 減少（66.7%；21 例中 14 例）及び血中免疫グロブリン G 減少（61.9%；21 例中 13 例）であった。発現率が 10%超であったグレード 3 以上の TEAE は、リンパ球減少症（33.3%；21 例中 7 例）、血中免疫グロブリン G 減少（19.0%；21 例中 4 例）、白血球減少症、血中免疫グロブリン A 減少及び血中免疫グロブリン M 減少（各 14.3%；21 例中 3 例）であった。

2.6.2.4　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある TEAE の発現率は 100%（21 例中 21 例）であった。最も発現率が高かった治験薬と関連のある TEAE は、発熱（100%；21 例中 21 例）であり、次いで血中免疫グロブリン A 減少（66.7%；21 例中 14 例）、血中免疫グロブリン G 減少（61.9%；21 例中 13 例）及び血中免疫グロブリン M 減少（47.6%；21 例中 10 例）であった（器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE は M5.3.5.4-2(1)　MT103-202 試験 CSR　Table 14.6.5 参照）。

2.6.2.5　死亡

本治験のデータカットオフ時点（2010 年 1 月 14 日）で死亡は認められなかった。

2.6.2.6 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は 47.6%（21 例中 10 例）の被験者に発現した。これらの被験者はすべて 15 μg/m^2/day の一定用量を投与された被験者であった。発現率が 20%以上であった重篤な TEAE の器官別大分類は、血液およびリンパ系障害（28.6%；21 例中 6 例）であった。重篤な TEAE は、リンパ球減少症（28.6%；21 例中 6 例）を除き、いずれも各 1 例の被験者に発現した。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 42.9%（21 例中 9 例）の被験者に発現し、リンパ球減少症（28.6%；21 例中 6 例）を除き、いずれも各 1 例の被験者に発現した。

コア試験中に発現したグレード 3 以上の重篤な TEAE は、同一被験者に発現した医療機器合併症及びカテーテル関連感染を除き、すべて治験薬と関連ありと判断された。重篤な TEAE を発現したすべての被験者が治験中に回復した。

2.6.2.7 投与中断に至った有害事象

投与中断に至った TEAE は 19.0%（21 例中 4 例）の被験者に発現した。これらの事象は、低血圧、医療機器合併症、医療機器内血栓及びカテーテル留置部位感染であり、いずれも各 1 例の被験者に発現した。

2.6.2.8 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE は 3 例に発現した。内訳は、中枢神経系白血病が 1 例、失神及び痙攣が 1 例、てんかん及び傾眠が 1 例であった。

2.6.2.9 注目すべき有害事象

ブリナツモマブ臨床開発プログラムにおける重要な特定されたリスクは、CNS 事象（すなわち、神経系及び精神医学に関連する事象）、サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome：CRS）、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）、肝酵素上昇及び投薬過誤（過量投与）であった。重要な潜在的リスクは、感染症、播種性血管内凝固及び血栓塞栓事象（静脈血栓症含む）であった。本治験中に CRS、TLS 及び投薬過誤（過量投与）は認められなかった。以下、試験治療下で認められた重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて要約する。また、その他の注目すべき有害事象として血液学的事象についても要約する。

2.6.2.9.1 中枢神経系（CNS）事象

CNS 事象の発現率は 66.7%（21 例中 14 例）であった。発現率が 20%以上であった CNS 事象は、頭痛（47.6%；21 例中 10 例）、浮動性めまい及び振戦（各 23.8%；21 例中 5 例）であった。

2.6.2.9.2 肝酵素上昇

肝胆道系障害関連の事象であるアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（19.0% ; 21 例中 4 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.8% ; 21 例中 1 例）が発現した。これらのいずれの被験者も Hy の法則の基準を満たしていなかった。

2.6.2.9.3 感染症

感染症関連の事象の発現率は 76.2%（21 例中 16 例）であった。最も発現率が高かった感染症関連の事象は、鼻咽頭炎（33.3% ; 21 例中 7 例）であった。治験薬と関連ありと判断された鼻咽頭炎の発現率は 19.0%（21 例中 4 例）であった。

2.6.2.9.4 播種性血管内凝固

播種性血管内凝固は 1 例に発現した。

2.6.2.9.5 血液学的事象

血液学的事象であるリンパ球減少症、白血球減少症及び血小板減少症は予測できない事象ではなく、これらの事象の発現はブリナツモマブの作用機序と一致する。リンパ球減少症の発現率は 33.3%（21 例中 7 例）、白血球減少症の発現率は 38.1%（21 例中 8 例）、血小板減少症の発現率は 28.6%（21 例中 6 例）であった。これらのすべての血液学的事象は治験薬と関連ありと判断された。

2.6.3 臨床検査値の評価

試験治療下で最も多く認められた臨床的に重要な臨床検査値異常（正常範囲外かつ治験担当医師により臨床的に重要と判断された検査値）は、血液生化学検査項目では C-反応性蛋白（57.1% ; 21 例中 12 例）であった。血液学的検査項目では、WBC（33.3% ; 21 例中 7 例）であり、このうち、6 例では減少が認められた。凝固検査項目では、フィブリノゲン及び D-ダイマー（各 23.8% ; 21 例中 5 例）であり、いずれも増加が認められた。尿検査項目では、潜血（19.0% ; 21 例中 4 例）であった。

2.6.4 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

バイタルサイン、脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧及び体温は、すべて又はほとんどの被験者で正常範囲内であった。有害事象として報告された心電図所見は、QRS 軸異常（4.8% ; 21 例中 1 例）のみであった。ECOG performance status で、1 を超えるスコアは認められなかった。

3. 結論

成人の B 前駆細胞性 ALL における標準寛解導入・地固め療法後に MRD を有する患者を対象とした本治験において、ブリナツモマブの投与により 80.0%の MRD 奏効率（MRD 陰性率）が得られた。すべての MRD 奏効はブリナツモマブ投与の 1 サイクル目で得られた。PK 及び PD プロファイルは予測可能な結果であり、本治験で投与した用量範囲で発現した有害事象は管理可能であった。非奏効例（MRD 量 1 log 以上減少なし）であった 3 例に対しては、ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を投与後に用量を 30 μg/m^2/day に増量した。15 μg/m^2/day 及び 30 μg/m^2/day の用量間で安全性に明らかな違いは認められず、また、増量による効果の増強は認められなかった。本治験で、成人の B 前駆細胞性 ALL の MRD を有する患者を対象に 15 μg/m^2/day を投与した際の安全性プロファイルは良好であり、MRD 奏効率は高いことが示された。

また、本治験では、長期の RFS 及び MRD の結果を記述的に示すため、治験終了後追跡調査を実施した。追跡調査期間の中央値の 1550 日（4 年超）後、RFS の中央値は未到達であった。FAS の 20 例中 11 例が寛解状態で治験を完了した。10 例が 5 年間の追跡調査（範囲：1816～2138 日）後、無再発であった。9 例で RFS イベント（血液学的再発、死亡）が認められ、内訳は、8 例が血液学的再発及び 1 例が再発なく死亡であった。MRD 進行は FAS の 20 例中 7 例に認められた。MRD 進行までの期間の中央値は 7.2 カ月であった。MRD 再発は FAS の 20 例における奏効例 16 例中 5 例で認められた。FAS における奏効例の MRD 奏効持続期間の中央値は 13.0 カ月であった。治験終了後追跡調査の評価の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.7-9 に要約する（2010 年 1 月 14 日データカットオフ時点）。

表 2.7.6.7-9　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（2010 年 1 月 14 日データカットオフ時点）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
1	[redacted]		X	カテーテル関連感染
2	[redacted]		X	リンパ球減少症
3	[redacted]		X	リンパ球減少症、血小板減少症
4	[redacted]		X	白血球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症
5	[redacted]		X	リンパ球減少症、高血圧
6	[redacted]		X	リンパ球減少症
7	[redacted]		X	リンパ球減少症
8	[redacted]		X	気管支肺炎
9	[redacted]		X	医療機器合併症、医療機器内血栓、大腸菌性敗血症、細菌性敗血症、痙攣、失神
10	[redacted]		X	てんかん、傾眠

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、M5.3.5.4-2(1)　MT103-202 試験 CSR　14.6.2 項参照。

2.7.6.8 MT103-203 試験【参考資料：5.3.5.4-3(2)】

治験の標題：B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）の微小残存病変（minimal residual disease：MRD）を有する成人患者を対象に 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多施設共同単群検証試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 実施国及び実施施設数

オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ルーマニア、ロシア、スペイン及び英国、46 施設

1.2 治験期間

治験開始日：2010 年 11 月 30 日（最初の被験者の組入れ日）
データカットオフ日：2015 年 8 月 5 日（二次解析）
総括報告書作成日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1.3 開発のフェーズ

第 II 相

1.4 目的

1.4.1 主要目的

MRD 完全寛解達成を指標としたブリナツモマブの有効性を評価する。

1.4.2 副次目的

主な副次目的

フィラデルフィア染色体陰性（Philadelphia chromosome-negative：Ph－）ALL 患者において、血液学的再発に対するブリナツモマブの効果を評価する。

その他の副次目的

- ブリナツモマブが投与された ALL 患者における全生存期間（overall survival：OS）を評価する。
- 同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）実施後 100 日目までの死亡率を評価する。
- ブリナツモマブの安全性及び忍容性を評価する。
- MRD 陰性持続期間に対するブリナツモマブの効果を評価する。

- MRD の動態に対するブリナツモマブの効果を評価する。
- 治療中及び治療後の被験者の QoL を評価する。
- 治験薬の経済性を評価する。

1.4.3 探索的目的

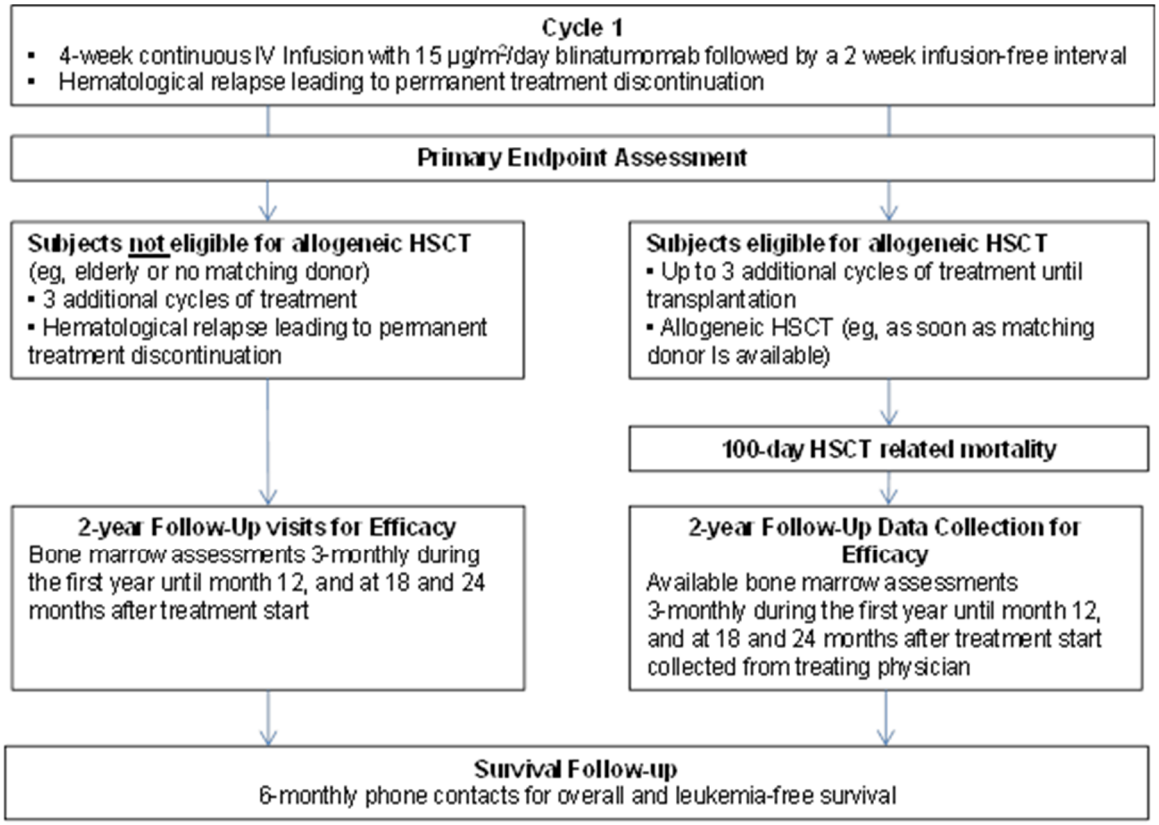
ブリナツモマブによる寛解を予測する可能性のある生物学的予測因子を評価する。

1.5 治験方法

本治験のデザイン及び投与の概略図を図 2.7.6.8-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示す。

本治験は、B 前駆細胞性 ALL の MRD を有する成人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評価する非盲検、多施設共同、単群、検証試験である。被験者に対し、ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間持続点滴静脈内（continuous intravenous：cIV）投与し、その後 2 週間の休薬期間を設けた。これを 1 サイクルとし、全被験者が少なくとも 1 サイクルの治療を受けることとした。神経学的事象が発現した場合は、治験担当医師の裁量でブリナツモマブの用量を 5 μg/m^2/day まで減量可能とした。血液学的再発が認められた時点で治験薬の投与を中止することとした。MRD 再発が認められた被験者に対しては、追加で 2 サイクルの治験薬投与を可能とした。

1 サイクル目の終了後、全被験者を対象に主要評価項目である MRD 奏効率を評価した。同種 HSCT に適格でない被験者は最大 4 サイクルまで治験薬の投与を可能とし、これらの被験者では骨髄評価を含む有効性の追跡調査を 3 カ月ごとに 2 年間、その後初回投与日から 5 年経過するまで 6 カ月ごとに生存状況に関する追跡調査が実施された。同種 HSCT に適格な被験者には、1 サイクル目の終了直後、又は最大 4 サイクルまでの治験薬投与終了後に同種 HSCT の実施を可能とした。これらの被験者では、同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率、2 年間の有効性及び生存状況に関する追跡調査が実施された。



HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; IV = intravenous.

Source: CSR Figure 8-1

図 2.7.6.8-1　MT103-203 試験デザイン及び投与の概略図

表 2.7.6.8-1　評価スケジュール

Study Phase	**Core Study Phase; Cycles 1-4 (visit window for each visit ± 1 day)**								**End -of-Core-Study**	**Post Core-Study Follow-up Phase (± 2 weeks)**	
Study Period	**Screening Period ***	**28 Days Infusion Period**							**At the end of a 14 Days Infusion Free Period**	Safety follow-up	Efficacy follow-up:[2)]	Survival follow-up:[3)]
Cycle Day	**-21 to -1**	**1**[1)] Cycle 1	**2**	**3**	**8**	**15**	**22**	**29**	**Day 43 (Cycle 1 - 4)** D43 (C 1- 3) = D1 (C 2-4)[1)]	30 days (+3 days)	3[3)], 6[3)], 9, 12, 18, 24 months	6-monthly
Informed Consent[a)]	X											
Eligibility Check	X											
Medical History/current medical conditions	X											
ECOG	X								X	X	X	
Physical Examination, Vital Signs / Temp.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Neurological Examination	X									X		
Writing test	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
BM Aspiration/Biopsy (MRD)[b)]	X[b)]							X	X[b)]		X	
primary diagnosis specimen at central lab	X											
CSF Examination and prophylaxis[c)]	X							X			X[c)]	
ECG[d)]	X			X[d)]		X[d)]		X[d)]		X		
Hematology/Clinical Chemistry	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pharmacokinetics[d)]	X			X[d)]		X[d)]		X[d)]				
Coagulation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Urine Analysis	X	X							X	X	X	
Creatinine Clearance (calculated)	X											
Pregnancy Test	X									X		
IgG	X							X		X		
Immunogenicity (anti MT103, central)	X							X		X		
HAMA (central)	X											
Hepatitis / HIV Test	X											
Patient Questionnaires	X							X		X	X	
Blinatumomab infusion		continuously throughout the infusion period										
Concomitant Medication	X	continuously between 1st day of treatment until End-of-Core-Study								X	X[e)]	
AE / SAE Assessment[f)]		continuously until End-of-Core-Study (30 days after end of treatment)								X	X[f]	
Survival Follow-Up Phone Call												X

Approved

脚注は次ページに記載した。

表 2.7.6.8-1　評価スケジュール（続き）

AE = adverse event; BM = bone marrow; CSF = cerebrospinal fluid; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HAMA = human anti-mouse antibodies; HIV = human immunodeficiency virus; IgG = immunoglobulin G; MRD = minimal residual disease; SAE = serious adverse event; Temp. = temperature.

[1)] patients were to be hospitalized for at least three days after start of infusion at the beginning of the 1st cycle and for at least two days after start of infusion at the beginning of each following cycle, clinical assessments and lab assessments performed within 3 days prior to the first dose of blinatumomab did not have to be repeated on day 1 cycle 1

[2)] at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months after treatment start (efficacy follow-up at 6 months were only to be applicable for patients with less than 4 cycles, at 3 months for patients with 1 cycle only)

[3)] survival follow-up by phone were to be performed 6-monthly until 5 years after treatment start and may have contained information about overall and leukemia-free survival and any anti leukemia therapy

[a)] The Informed consent form may already have been obtained before start of 21-day screening period

[b)] BM aspirations for baseline were to be obtained during screening or within 4 weeks prior to treatment start, if obtained before patient’s informed consent within clinical routine; a confirmatory BM aspiration needed to be performed on day 43 of the 1st cycle in case of central MRD result not yet available or unclear MRD result (between lower limit of quantification and sensitivity)

[c)] at screening before BM aspiration, and after 2nd and 4th cycle but after BM aspiration. Were to be continued every three months according to the physicians’ discretion.

[d)] Pharmacokinetic sampling and triplicate ECG measurements for central review for up to 20 patients from specialized ECG sites during screening, on day 3, 15, and 29 of the 1st cycle only

[e)] Recording of anti-leukemic concomitant medication and medication related to blinatumomab related (serious) AEs only

[f)] Collection of AEs potentially related to blinatumomab

* in case more than one available measurement per assessment within the screening period was available (e.g. lab values, temperature or vital signs), the value most recent before completion of screening period and leading to eligibility were to be used and entered into the electoronic case report form

Source: CSR 16.1.1

1.6 被験者数

目標組入れ被験者数

最大 130 例

二次解析時の組入れ被験者数

211 例

1.7 診断及び適格性の主な基準

- MRD を有する B 前駆細胞性 ALL と診断され、血液学的完全寛解（complete remission：CR）（治験実施計画書に定義されるとおり、3 回以上の強力化学療法後に骨髄中の芽球率が 5%未満）を示している患者
- 最後の全身化学療法から 2 週間以上経過後に、最小 10^{-4} の検出感度のアッセイで MRD 量が 10^{-3} 以上（分子学的寛解を達成しなかった又は分子学的再発）であり、免疫グロブリン又は T 細胞受容体（T-cell receptor：TCR）の遺伝子の個々の再構成、又はフローサイトメトリーに基づき少なくとも 1 つの分子マーカーが認められた患者
- ANC が 1,000/μL 以上、血小板数が 50,000/μL 以上、ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上（輸血後の値でも可能）と定義される骨髄機能を有する患者
- 循環血中の芽球又は髄外病変が認められる患者、臨床的に重要な中枢神経系疾患（発作、不全まひ、失語症、脳血管虚血／出血、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質脳症候群、精神病、協調障害、運動障害等）の既往歴又は現病歴のある患者及び同種 HSCT 実施歴を有する患者は除外した。

1.8 被験薬、用量及び投与方法

1.8.1 治験薬

ブリナツモマブは、無菌、白色から灰白色の凍結乾燥粉末剤として単回使用の透明のガラスバイアルで供給された。凍結乾燥粉末剤のブリナツモマブは希釈液で溶解し、治験薬の cIV 投与に適合した注入バッグ内で混合した後に静脈内投与する無菌溶液として調製された。

ブリナツモマブは定速で 15 μg/m^2/day を 4 週間にわたり cIV 投与し、その後 2 週間の休薬期間を設けた（これを 1 サイクルとした）。

本治験では 2 つの異なる製造バッチを使用した：治験薬 4（CTM4）及び治験薬 5（CTM5）。

1.9 治療期間

被験者は、治験薬の投与中止基準に該当しない限り、少なくとも 1 サイクル、最大 4 サイクルの治験薬投与を受けた（1 サイクルは 6 週間）。治験薬最終投与の 30 日後に安全性の追跡調査を実施した。また、有効性の追跡調査は治験薬投与開始日から 24 カ月後まで実施した。

血液学的無再発生存期間（relapse-free survival：RFS）に関する 24 カ月間の追跡調査終了後、被験者又はその担当医師は、死亡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

に 1 度、OS 及び血液学的 RFS の追跡調査のため電話連絡を受けた。被験者の募集期間は 24 カ月、主要評価項目の評価のための治験期間は 26 カ月、主な副次評価項目の評価のための治験期間は 42 カ月と推定された。最後の被験者の 5 年生存に関する最終データが収集された時点で治験終了と定義した。

1.10 治験の評価項目

1.10.1 主要評価項目

ブリナツモマブの投与 1 サイクル終了時の MRD 完全寛解（MRD の消失と定義）に達した被験者の割合

1.10.2 副次評価項目

Ph－ALL 患者における主な副次評価項目

- HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りとした場合の、ブリナツモマブの初回投与後 18 カ月時点での血液学的無再発生存率

その他の副次評価項目

- OS
- 同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率
- 血液学的再発（骨髄中の芽球率が 5%超の明確な検知［細胞学的又は微視的評価により計測］、循環血中の芽球が認められる又は髄外病変が認められると定義）までの期間（time to hematological relapse：TTHR）
- MRD 完全寛解持続期間
- MRD 量に対する効果
- 有害事象の発現率及び重症度
- 治療中及び治療後の被験者の QoL
- 治験薬の経済性

1.11 統計手法

症例数の設定根拠

主要評価項目（1 サイクル終了時の MRD 完全寛解に達した被験者の割合）の評価に必要な被験者数は、正確な 2 項分布を用いた標準的な Fleming の 1 段階法に基づいて算出した。

主要評価項目の評価に十分な検出力を確保するための必要症例数は 100 例以上であった。脱落率を 10%と仮定し、116 例の被験者を組み入れることとした。本治験は、MRD 奏効率の片側 97.5%正確 CI の下限が 44%を超えることについて 90%の検出力を有していた。100 例中 55 例（55%）以上で MRD 完全寛解が認められた場合、帰無仮説（H_0）は棄却された。

解析対象集団

主要評価項目の解析は以下の集団を用いて実施した。

- 主要評価項目の FAS（Primary endpoint［Prim EP］FAS）：ベースライン時に中央検査における最小 10^{-4} の検出感度の MRD アッセイで、免疫グロブリン又は TCR ポリメラーゼ連鎖反応が認められた全被験者
- 主要評価項目の有効性解析対象集団：Prim EP FAS のうち、投与開始時に血液学的 CR を示し、スクリーニング時に中央検査において MRD 量が 10^{-3} 以上であり、ベースライン時及び 1 サイクル目（治験薬と関連のある有害事象又は ALL の進行／再発で治験を中止した場合を除く）のサンプルがある全被験者
- 主要評価項目の PPS（Prim EP PPS）：主要評価項目の有効性解析対象集団のうち、主要評価項目の評価に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱（統計解析計画書に定義）がなかった全被験者

主な副次評価項目の解析は以下の集団を用いて実施した。

- 主な副次評価項目の FAS（Key secondary endpoint［Key Sec EP］FAS）：FAS からフィラデルフィア染色体陽性（Philadelphia chromosome-positive：Ph＋）患者を除いた被験者のうち、投与開始時に血液学的 CR を示した全被験者
- 主な副次評価項目の PPS（Key Sec EP PPS）：Key Sec EP FAS のうち、主な副次評価項目の評価に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱（統計解析計画書に定義）がなかった全被験者

HSCT に関する副次評価項目の解析は以下の集団を用いて実施した。

- HSCT 副次評価項目の FAS（HSCT secondary endpoint［HSCT Sec EP］FAS）：FAS から Ph＋患者を除いた被験者のうち、再発（血液学的又は髄外）前に HSCT を受けた全被験者
- HSCT 副次評価項目の PPS（HSCT Sec EP PPS）：HSCT Sec EP FAS のうち、主な副次評価項目の評価に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱（統計解析計画書に定義）がなかった全被験者

その他の副次評価項目（特に OS）の評価は以下の集団を用いて実施した。

- FAS：ブリナツモマブを 1 回以上投与された全被験者。これは、単群非盲検試験における intent-to-treat 集団に該当する。
- 副次評価項目の PPS（Sec EP PPS）：FAS のうち、投与開始時に血液学的 CR を示し、主な副次評価項目の評価に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱（統計解析計画書に定義）がなかった被験者
- Prim EP FAS：この集団と Key Sec EP FAS を用いて、1 サイクル目での MRD 奏効別の Day 45 以降の RFS 及び OS のランドマーク解析、並びに TTHR の解析を実施した。

安全性の解析は FAS を用いて実施した。

解析方法

データは適切な記述統計量を用いて要約した。すなわち、データの種類により要約統計量又は頻度集計表を用いて示した。RFS、OS 及び TTHR は、同種 HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りとした場合と打ち切りとしない場合の両方の解析を行った。主要評価項目は部分集団解析（治験薬投与終了後の同種 HSCT 実施の有無別、人口統計学的特性別、疾患関連のリスク因子別等）を実施した。奏効率の両側 95% CI を算出した。

主要評価項目の解析は、Prim EP FAS、主要評価項目の有効性解析対象集団及び Prim EP PPS を用いて実施した。MRD 奏効率の両側 95%正確 CI の下限が 44%を超える場合、（過去のデータに基づく）帰無仮説は棄却された。

主な副次評価項目の解析は Key Sec EP FAS 及び Key Sec EP PPS を用いて実施した。RFS は、ブリナツモマブの初回投与から、血液学的若しくは髄外再発、二次白血病、又は理由を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間として算出した。RFS のデータは同種 HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りとした解析を主解析とし、打ち切りとしない解析を感度分析として実施した。Kaplan-Meier（KM）曲線、3、6、12、18 及び 24 カ月時点の KM 法に基づく血液学的無再発生存率の推定値、RFS の中央値及びその 95% CI を算出した。KM 法に基づく 18 カ月時点の血液学的無再発生存率の両側 95% CI の下限（Greenwood の公式に基づく）が 28%を超える場合、帰無仮説は棄却された。統計解析計画書に既定された適切な解析対象集団を用いて、OS、TTHR、MRD 奏効持続期間及び HSCT 実施後の死亡率について、KM 曲線、既定された時点の KM 法に基づく推定値、中央値及びその 95% CI を算出した。

有害事象の解析は、基本的に FAS の全被験者を対象に実施した。すべての有害事象の要約は、ブリナツモマブ初回投与後から最終投与 30 日後又は最終来院日のいずれか早い時点までに発現した有害事象と定義される試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）を対象に実施した。有害事象の発現時期又は正確な発現日が判明しておらず TEAE かどうか不明な事象は、すべて TEAE に含めて解析した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示す。

データカットオフ（2015 年 8 月 5 日）時点で、116 例がブリナツモマブの投与を 1 回以上受け FAS に含まれた。全例がコア試験（HSCT を実施しない被験者では 4 サイクル目の Day 29 の来院が完了、HSCT を実施する被験者では少なくとも 1 サイクル目の Day 29 を完了と定義）を終了し、62 例（53.4%）が治験継続中（生存状況に関する追跡調査期間中）であった。治験中止理由の内訳は、「死亡」が 53 例（45.7%）、「同意撤回」が 1 例（0.9%）であった。

表 2.7.6.8-2　被験者の内訳（FAS）

	Full Analysis Set (N=116)
Subjects continuing treatment during the core study	0 (0.0)
Subjects who had at least one survival follow-up visit	110 (94.8)
Subjects who started re-treatment cycles	3 (2.6)
Subjects who ended core study	116 (100.0)
Reason for stopping core study	
Adverse event	20 (17.2)
Completed	83 (71.6)
Disease relapse	10 (8.6)
Other	1 (0.9)
Physician decision	2 (1.7)
Duration of the core study (months)	
n	116
Mean	3.1
SD	1.8
Median	2.7
Q1, Q3	1.7, 4.0
Min, Max	0, 7
Study completion status	
Subjects continuing study	62 (53.4)
Subjects who ended study	54 (46.6)
Reason for subjects who discontinued study	
Death	53 (45.7)
Withdrawal by subject	1 (0.9)
Physician decision	0 (0.0)
Total time on study (months)[a]	
n	116
Mean	21.4
SD	12.4
Median	18.3
Q1, Q3	12.0, 30.1
Min, Max	1, 54

N = Number of subjects in the analysis set; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

[a] Time from first dose of blinatumomab to end of study date or last contact date.

Source: CSR Table 9-2

2.2　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それぞれ表 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-4 に示す。

FAS において、性別は男性（58.6%；116 例中 68 例）が女性（41.4%；116 例中 48 例）よりも多かった。人種はほとんどが白人であった（87.9%；116 例中 102 例）。年齢の中央値は 45.0 歳（範囲：18～76 歳）であった。

HSCT の実施状況別のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-5 に示す。

FAS において、ブリナツモマブ投与後に HSCT が実施された被験者は 77.6%（116 例中 90 例）であった。HSCT が実施された 90 例中、HSCT 実施時に完全寛解を示していた被験者は 76 例（84.4%）であった。

再発前に又は再発なしで HSCT を受けた被験者は男性（61.8%［76 例中 47 例］）が女性（38.2%［76 例中 29 例］）と比較して多く、再発後に HSCT を受けた被験者も男性（71.4%［14 例中 10 例］）が女性（28.6%［14 例中 4 例］）と比較して多かった。これは男性が女性と比較して多いという全体の人口統計学的特性と一致した。HSCT が実施されなかった被験者は女性の方が多かった（57.7%；26 例中 15 例）。

年齢の中央値は、再発前に若しくは再発なしで HSCT を受けた被験者（42.5 歳、範囲：18～67 歳）、又は再発後に HSCT を受けた被験者（36.0 歳、範囲：19～68 歳）の方が HSCT を受けなかった被験者（60.5 歳、範囲：21～76 歳）より低かった。

表 2.7.6.8-3　ベースライン時の人口統計学的特性（FAS）

	Full Analysis Set (N=116)
Sex - n (%)	
Male	68 (58.6)
Female	48 (41.4)
Race - n (%)	
White	102 (87.9)
Asian	1 (0.9)
Other (mixed)	1 (0.9)
Unknown[a]	12 (10.3)
Age (years)	
n	116
Mean	44.6
SD	16.4
Median	45.0
Q1, Q3	29.5, 60.5
Min, Max	18, 76
Age Group - n (%)	
≥ 18 and < 35 years	36 (31.0)
≥ 35 and < 55 years	41 (35.3)
≥ 55 and < 65 years	24 (20.7)
≥ 65 years	15 (12.9)

N = Number of subjects in the analysis set; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

[a] Race was not permitted to be collected in France.

Source: CSR Table 9-4

表 2.7.6.8-4　ベースライン時のその他の特性（FAS）

	Full Analysis Set (N=116) n (%)
Philadelphia chromosome disease status	
Positive	5 (4.3)
Negative	111 (95.7)
Confirmed t(4;11) translocation / MLL-AF4+ ALL	5 (4.3)
Risk stratification based on local/national standards	
Standard	61 (52.6)
Low	2 (1.7)
Intermediate	5 (4.3)
High	36 (31.0)
Very high	5 (4.3)
Unknown	7 (6.0)
Relapse history	
Subjects in first CR	75 (64.7)
Subjects in second CR	39 (33.6)
Subjects in third CR	2 (1.7)
MRD level at baseline by central lab	
$\geq 10^{-1}$ and < 1	9 (7.8)
$\geq 10^{-2}$ and $< 10^{-1}$	45 (38.8)
$\geq 10^{-3}$ and $< 10^{-2}$	52 (44.8)
$< 10^{-3}$	3 (2.6)
Below lower limit of quantification	5 (4.3)
Unknown	2 (1.7)
White blood cells at first diagnosis	
≤ 30,000/mL	78 (67.2)
> 30,000/mL	18 (15.5)
Unknown	20 (17.2)
Chemoresistance after the first week of chemotherapy	
Yes	8 (6.9)
No	5 (4.3)
Unknown	103 (88.8)
Need of a second induction course (salvage) for complete haematological remission	
Yes	38 (32.8)
No	77 (66.4)
Unknown	1 (0.9)
Previous anti-tumor radiotherapies	51 (44.0)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; CR = complete remission; MRD = minimal residual disease; N = Number of subjects in the analysis set.

Source: CSR Table 9-5

表 2.7.6.8-5　ベースライン時の人口統計学的特性と HSCT（FAS）

	Subjects who received HSCT before relapse or never relapsed (N=76)	Subjects who received HSCT after relapse (N=14)	Subjects who did not receive HSCT (N=26)
Sex - n (%)			
Male	47 (61.8)	10 (71.4)	11 (42.3)
Female	29 (38.2)	4 (28.6)	15 (57.7)
Race - n (%)			
White	67 (88.2)	14 (100.0)	21 (80.8)
Asian	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other (mixed)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
Unknown	8 (10.5)	0 (0.0)	4 (15.4)
Age (years)			
n	76	14	26
Mean	42.3	39.8	53.8
SD	14.8	16.3	17.9
Median	42.5	36.0	60.5
Q1, Q3	28.5, 56.0	30.0, 54.0	41.0, 67.0
Min, Max	18, 67	19, 68	21, 76
Age Group - n (%)			
≥ 18 and < 35 years	24 (31.6)	6 (42.9)	6 (23.1)
≥ 35 and < 55 years	32 (42.1)	5 (35.7)	4 (15.4)
≥ 55 and < 65 years	16 (21.1)	1 (7.1)	7 (26.9)
≥ 65 years	4 (5.3)	2 (14.3)	9 (34.6)

N = Number of subjects in the analysis set; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; Q1 = first quartile, Q3 = third quartile.

Source: CSR Table 9-6

2.3　有効性の結果

2.3.1　主要評価項目の結果

Prim EP FAS において、1 サイクル終了時に MRD 完全寛解に達した被験者の割合は 77.9%（113 例中 88 例、95% CI：69.1%～85.1%）であった。このことから、MRD 奏効率は、本治験の帰無仮説の閾値である 44%と比較して、統計学的に有意に高いことが示された。また、他の解析対象集団においても同様の結果が示された。CTM4 が投与された被験者と CTM5 が投与された被験者の間で意義のある差は認められなかった。

2.3.2　主な副次評価項目の結果

全体で 110 例が主な副次評価項目である Ph－ALL 患者における血液学的無再発生存率の評価可能被験者（Key Sec EP FAS）であった。HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りとした場合、全被験者が少なくとも 18 カ月の追跡調査を終えた時点での KM 法に基づく血液学的無再発生存率は 54%（95% CI：33%～70%）であった。CI の下限が帰無仮説の 28%を超えたことから、帰無仮説は棄却され、これは臨床的に意味のある値と考えられた。なお、血液学的 RFS の中央値は推定不能であった。HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りなしの場合の KM 法に基づく 18 カ月時点の血液学的無再発生存率は 53%（95% CI：44%～62%）であり、血液学的 RFS の中央値は 18.9 カ月（95% CI：12.3～35.2 カ月）であった。

ランドマーク解析の結果、Day 45 以降の RFS の中央値は MRD 非奏効例（5.7 カ月、95% CI：1.6～13.6 カ月）と比較して 1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者（23.6 カ月、95% CI：17.4 カ月～推定不能［not estimable：NE］）で約 18 カ月長かった。追跡調査期間の終了時点での無再発生存率は、1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者で 52.9%（85 例中 45 例）、MRD 非奏効例で 20.0%（15 例中 3 例）であった。KM 法に基づく 18 カ月時点の無再発生存率は、1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者で 58%（95% CI：46%～68%）、MRD 非奏効例で 20%（95% CI：5%～42%）であった。ただし、これらの差は MRD 完全寛解への到達能力及び無再発生存率の改善に影響を与える被験者のベースライン時の特性に起因する可能性があり、MRD 完全寛解を達成したことによる直接的な効果によるものと解釈するべきではない。

2.3.3　その他の副次評価項目の結果

2.3.3.1　全生存期間（OS）

FAS において、KM 法に基づく 18 カ月時点の全生存率は 65%（95% CI：55%～73%）であり、OS の中央値は 36.5 カ月（95% CI：19.2 カ月～NE）であった。データカットオフ（2015 年 8 月 5 日）時点で、54.3%（116 例中 63 例）の被験者が生存（打ち切り）、45.7%（116 例中 53 例）の被験者が死亡していた。

ランドマーク解析の結果、Day 45 時点の生存率は 1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者で 62.5%（88 例中 55 例）、MRD 非奏効例で 33.3%（24 例中 8 例）であった。Day 45 以降の OS の中央値は MRD 非奏効例（10.5 カ月、95% CI：3.8 カ月～NE）と比較して 1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者（38.9 カ月、95% CI：33.7 カ月～NE）で長かった。KM 法に基づく 18 カ月時点の全生存率は、1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者で 69%（95% CI：58%～78%）であったのに対し、MRD 非奏効例では 31%（95% CI：14%～51%）であった。

2.3.3.2　同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率

HSCT Sec EP FAS において、同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は 7%（95% CI：3%～15%）であった。血縁ドナーと非血縁ドナー、及び適合ドナーと非適合ドナーの間で、100 日目までの死亡率は類似していた。強力／骨髄破壊的レジメンによる前処置を受けた被験者における 100 日目までの死亡率は 4%（95% CI：1%～14%）であったのに対し、低毒性／骨髄非破壊的レジメンによる前処置を受けた被験者では 14%（95% CI：4%～46%）であった。

2.3.3.3　血液学的再発までの期間（TTHR）

Key Sec EP FAS において、同種 HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りとした場合の KM 法に基づく 18 カ月時点の血液学的再発率は 55%（95% CI：34%～72%）であり、TTHR の中央値は推定不能（95% CI：7.1 カ月～NE）であった。同種 HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りなしの場合の KM 法に基づく 18 カ月時点の血液学的再発率は 67%（95% CI：57%～76%）であり、TTHR の中央値は推定不能（95% CI：24.3 カ月～NE）であった。

2.3.3.4 MRD 完全寛解持続期間

Key Sec EP FAS のうち 1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者における MRD 完全寛解持続期間の中央値は、打ち切りなしの場合では 17.3 カ月（95% CI：12.6～23.3 カ月）、同種 HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法の実施時点で打ち切りとした場合では 45.0 カ月（95% CI：6.5～45.0 カ月）であった。KM 法に基づく 18 カ月時点の MRD 完全寛解持続率は、打ち切りなしの場合で 46%（95% CI：33%～57%）、打ち切りとした場合で 51%（95% CI：28%～69%）であった。

2.3.3.5 MRD 量に対する効果

MRD 奏効の詳細な動態解析の実施は、1）1 サイクル目で既に高い MRD 奏効率に達していたこと、及び 2）治験実施計画書では 1 サイクル目の完了より前に MRD 奏効の評価を規定していなかったこと、により限定的であった。主要評価項目の項で述べたとおり、Prim EP FAS の 77.9%（113 例中 88 例）が 1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した。そのうち何例かは投与開始 5 日後には MRD 完全寛解に達した。さらに、Prim EP FAS の 1.8%（113 例中 2 例）が 1 サイクル目の終了後に MRD 完全寛解に達し、MRD 完全寛解に達した被験者は合計で 113 例中 90 例（79.6%）であった。また、MRD 完全寛解に達しなかった被験者の多く（22 例中 14 例）では 1 サイクル目の終了時点で MRD 量の減少が認められた。

2.4 薬力学の結果

2.4.1 免疫原性

治験薬投与前及び投与後の血清検体が得られた 106 例の被験者を対象に、抗ブリナツモマブ抗体を評価した。その結果、治験終了時点で抗ブリナツモマブ抗体は全被験者において陰性であり、本治験の免疫原性率は 0%であった。

2.4.2 IgG

FAS の 101 例において、IgG 量の中央値は 6.4 g/L（範囲：2.7～14.3 g/L）であった。ブリナツモマブの作用機序から予測されたとおり、コア試験中に IgG 量の減少傾向が認められた。

コア試験中、有害事象の基準に該当する血中 IgG 減少が 5.2%（116 例中 6 例）、基本語の免疫グロブリン減少に該当する事象が 0.9%（116 例中 1 例）の被験者に認められた。

2.5 薬物動態の結果

PK の結果を、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の主解析に関する CSR（M5.3.5.4-3(1)　MT103-203 試験 Primary Analysis CSR）に記載した。その後、新たに追加されたデータはなかった。主解析の CSR に記載のとおり、QT 延長に対するブリナツモマブの曝露量の影響を評価するため、選ばれた治験実施施設でブリナツモマブの定常状態での血清中濃度（steady state serum concentration：C_{ss}）データを収集した。32 例の PK データが評価可能であった。ブリナツモマブ 15 μg/m^2/day を 4 週間 cIV 投与し

たとき、1 サイクル目の C_{ss} の平均値（SD）は 771（312）pg/mL であり、クリアランスの平均値（SD）は 2.27（3.02）L/h であった。

2.6 QT 延長に対するブリナツモマブの影響

ブリナツモマブの曝露と Fridericia 補正による QT 間隔（QT corrected Fridericia：QTcF）（msec）のベースライン値からの変化量の間に、明らかな関連性は認められなかった。

2.7 治療中及び治療後の被験者の QoL の結果

FAS において European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30（EORTC QLQ-C30）を用いて治療中及び治療後の被験者の QoL を評価した結果、ブリナツモマブの投与により最も影響を受けたスケールは食欲減退症状、便秘症状及び下痢症状であり、程度は低かったものの悪心及び嘔吐症状、並びに呼吸困難症状のスケールも影響を受けた。コア試験終了時点で、呼吸困難症状、便秘症状及び下痢症状のスコアはベースライン値まで回復し、食欲減退症状、並びに悪心及び嘔吐症状のスコアは部分的に回復した。ベースライン値からの変化量が最大だったのはサイクル 3 又は 4 であった。社会生活機能及び日常役割機能のわずかな改善が認められ、社会生活機能の改善はコア試験終了時点も継続していた。HSCT Sec EP FAS における結果も類似していた。

EuroQol-5D（EQ-5D）を用いた評価では、FAS 及び HSCT Sec EP FAS において QoL の 5 つのスケールのいずれにもベースライン値からの大きな変化は認められなかった。

2.8 安全性の結果

2.8.1 治験薬の曝露

全体で、116 例が 1 サイクル目の投与を開始し 1 回以上のブリナツモマブ投与を受けた（CTM4 のみが投与された被験者 74 例、CTM5 のみが投与された被験者 40 例、CTM4 及び CTM5 が投与された被験者 2 例）。84 例が 1 サイクルを完了した。75 例が 2 サイクル目を開始し、そのうち 56 例が完了した。3 サイクル目の開始被験者は 33 例、完了被験者は 24 例であり、4 サイクル目の開始被験者は 20 例、完了被験者は 12 例であった。コア試験における曝露期間の中央値は 55 日（範囲：1～113 日）であった。

2.8.2 有害事象

2.8.2.1 有害事象の要約

有害事象は ICH MedDRA バージョン 18.0 を用いてコード化し、重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.0 版に基づき判断した。

有害事象の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。

FAS の全被験者 116 例に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬と関連のある TEAE の発現率は 96.6%（116 例中 112 例）であった。重篤な TEAE の発現率は 62.9%（116 例中 73 例）であった。投

与中断に至った TEAE の発現率は 31.0%（116 例中 36 例）であった。投与中止に至った TEAE の発現率は 17.2%（116 例中 20 例）であった。ブリナツモマブの最終投与から 30 日以内に発現した有害事象により 1.7%（116 例中 2 例）の被験者が死亡した。

表 2.7.6.8-6　有害事象の要約（FAS）

	Full Analysis Set (N=116)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	116 (100.0)
Serious adverse events	73 (62.9)
Grade ≥ 3	71 (61.2)
Grade ≥ 4	33 (28.4)
Fatal adverse events[a]	2 (1.7)
Leading to permanent discontinuation of blinatumomab	20 (17.2)
Serious adverse events	15 (12.9)
Grade 4 adverse events	4 (3.4)
Fatal adverse events[a]	2 (1.7)
Neurologic events	11 (9.5)
Leading to interruption of blinatumomab	36 (31.0)
Serious adverse events	28 (24.1)
Fatal adverse events[a]	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events - n (%)	112 (96.6)
Serious adverse events	60 (51.7)
Grade ≥ 3	60 (51.7)
Grade ≥ 4	26 (22.4)
Fatal adverse events[a]	1 (0.9)

N = number of subjects in the analysis set.

[a] Fatal events that occurred within 30 days of the last treatment of blinatumomab

Source: CSR Table 12-3

2.8.2.2　全有害事象

FAS の全被験者 116 例に 1 件以上の有害事象が発現した。CTM4 が投与された被験者と CTM5 が投与された被験者の間で TEAE の発現率に差は認められなかった（基本語別の TEAE は M5.3.5.4-3(2)　MT103-203 試験 CSR　Table 14-6.2 参照）。

2.8.2.3　比較的よく見られる有害事象

発現率が 20%超であった 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。発現率が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE 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（6.0%；116 例中 7 例）、ALT 増加及び振戦（各 5.2%；116 例中 6 例）であった。

2.8.2.4　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある TEAE の発現率は 96.6%（116 例中 112 例）であった。発現率が 20%超であった治験薬と関連のある TEAE は、発熱（83.6%；116 例中 97 例）、振戦（27.6%；116 例中 32 例）、頭痛（25.0%；116 例中 29 例）及び悪寒（23.3%；116 例中 27 例）であった（基本語別の治験薬と関連のある TEAE は M5.3.5.4-3(2)　MT103-203 試験 CSR　Table 14-6.5 参照）。

2.8.2.5　死亡

ブリナツモマブの最終投与から 30 日以内に発現した有害事象により 1.7%（116 例中 2 例）の被験者が死亡した。致死的な有害事象は硬膜下出血及び異型肺炎であった。異型肺炎は治験担当医師によりブリナツモマブと関連ありと判断された。

2.8.2.6　その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現率は 62.9%（116 例中 73 例）であった。発現率が 5%以上であった重篤な TEAE は、発熱（14.7%；116 例中 17 例）、振戦（6.9%；116 例中 8 例）、失語症及び脳症（各 5.2%；116 例中 6 例）であった。重篤な TEAE の発現率は、初回、2 回目又は 3 回目の寛解中の被験者において同程度であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率は 51.7%（116 例中 60 例）であり、初回寛解中の被験者（46.7%；75 例中 35 例）より 2 回目の寛解中の被験者（59.0%；39 例中 23 例）での発現率が高かった。

2.8.2.7　投与中断に至った有害事象

投与中断に至った TEAE の発現率は 31.0%（116 例中 36 例）であった。そのうち、投与中断に至った重篤な TEAE は 28 例（24.1%；116 例中 28 例）に発現した。発現率が 2%以上であった投与中断に至った TEAE は、発熱（7.8%；116 例中 9 例）、失語症、脳症、過量投与、振戦（各 3.4%；116 例中 4 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び悪寒（各 2.6%；116 例中 3 例）であった。投与中断に至った致死的な TEAE は認められなかった。初回、2 回目又は 3 回目の寛解中の被験者において、投与中断に至った TEAE 又は投与中断に至った重篤な TEAE の発現に関する傾向は認められなかった。

2.8.2.8　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の発現率は 17.2%（116 例中 20 例）であった。そのうち、投与中止に至った重篤な TEAE は 15 例（12.9%；116 例中 15 例）に発現した。発現率が 2%以上であった投与中止に至った TEAE は、振戦（4.3%；116 例中 5 例）、失語症、脳症及び痙攣発作（各 2.6%；116 例中 3 例）であった。投与中止に至ったグレード 4 の TEAE 及び致死的な TEAE の発現率はそれぞれ 3.4%（116 例中 4 例）及び 1.7%（116 例中 2 例）であった。初回又は 2 回目の寛解中の被験者において、投与中止に至った TEAE 又は投与中止に至った重篤な TEAE の発現に関する傾向は認められなかった。3 回目の寛解中の被験者では投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

2.8.2.9 注目すべき有害事象

ブリナツモマブ臨床開発プログラムの注目すべき有害事象は、神経学的事象、感染症、サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome：CRS）、薬剤に関連する肝障害、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）、血栓塞栓事象（播種性血管内凝固を含む）、投薬過誤、血球減少症、免疫グロブリン減少、毛細血管漏出症候群及び白質脳症であった。以下、各注目すべき TEAE について要約する。

2.8.2.9.1 神経学的事象

神経学的事象の発現率は 52.6%（116 例中 61 例）であった。発現率が 5%以上であった事象は、振戦（30.2%；116 例中 35 例）、失語症（12.9%；116 例中 15 例）、浮動性めまい（7.8%；116 例中 9 例）、運動失調、錯感覚（各 6.0%；116 例中 7 例）及び脳症（5.2%；116 例中 6 例）であった。重篤な神経学的事象、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 21.6%（116 例中 25 例）、12.1%（116 例中 14 例）及び 2.6%（116 例中 3 例）であった。致死的な神経学的事象は認められなかった（治験実施計画書改訂版 4.0 版に基づき、グレード 3 の神経学的事象による投与中断後に 5 μg/m^2/day に減量して投与再開又はグレード 2 の神経学的事象発現後に 5 μg/m^2/day への減量は可能とした。減量後の 15 μg/m^2/day への増量は不可とした）。

2.8.2.9.2 感染症

感染症関連の事象の発現率は 41.4%（116 例中 48 例）であった。発現率が 5%以上であった事象は、医療機器関連感染、鼻咽頭炎（各 6.9%；116 例中 8 例）及び上気道感染（5.2%；116 例中 6 例）であった。重篤な感染症関連の事象の発現率は 12.9%（116 例中 15 例）であった。グレード 3 以上、グレード 4 以上及び致死的な感染症関連の事象の発現率は、それぞれ 10.3%（116 例中 12 例）、3.4%（116 例中 4 例）及び 0.9%（116 例中 1 例）であった。

2.8.2.9.3 サイトカイン放出症候群（CRS）

CRS が 3.4%（116 例中 4 例）の被験者に発現したが、サイトカインストームは認められなかった。重篤な CRS の発現率は 1.7%（116 例中 2 例）、グレード 3 以上の CRS の発現率は 1.7%（116 例中 2 例）であり、グレード 4 以上及び致死的な CRS は認められなかった。

2.8.2.9.4 薬剤に関連する肝障害

薬剤に関連する肝障害関連の事象の発現率は 14.7%（116 例中 17 例）であった。発現率が 5%以上であった事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.0%；116 例中 7 例）であった。薬剤に関連する重篤な肝障害関連の事象の発現率は 6.0%（116 例中 7 例）であり、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1.7%；116 例中 2 例）、肝毒性、プロトロンビン時間延長、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇及び肝機能検査異常（各 0.9%；116 例中 1 例）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の薬剤に関連する肝障

害関連の事象の発現率は、それぞれ 8.6%（116 例中 10 例）及び 6.0%（116 例中 7 例）であった。グレード 4 以上の事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.4%；116 例中 4 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6%；116 例中 3 例）、肝酵素上昇（1.7%；116 例中 2 例）及び肝毒性（0.9%；116 例中 1 例）であった。薬剤に関連する致死的な肝障害関連の事象は認められなかった。

2.8.2.9.5 Infusion reaction

Infusion reaction 関連の事象の発現率は 86.2%（116 例中 100 例）であった。Infusion reaction は、ブリナツモマブ投与開始後 48 時間以内に発現し、持続期間は 2 日以内と定義した。発現率が 5%以上であった事象は、発熱（68.1%；116 例中 79 例）、悪寒（20.7%；116 例中 24 例）、頭痛（15.5%；116 例中 18 例）、嘔吐（12.9%；116 例中 15 例）、低血圧及び悪心（各 8.6%；116 例中 10 例）であった。重篤な infusion reaction 関連の事象の発現率は 5.2%（116 例中 6 例）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の infusion reaction 関連の事象の発現率は、それぞれ 8.6%（116 例中 10 例）及び 1.7%（116 例中 2 例）であった。致死的な infusion reaction 関連の事象は認められなかった。

2.8.2.9.6 腫瘍崩壊症候群（TLS）

基本語の TLS に該当する有害事象は認められなかった。広域検索の結果、TLS に該当する事象の発現率は 6.9%（116 例中 8 例）であり、その内訳は CRS（3.4%；116 例中 4 例）、低カルシウム血症（1.7%；116 例中 2 例）、高カリウム血症及び乏尿（各 0.9%；116 例中 1 例）であった。重篤な TLS 及びグレード 3 以上の TLS の発現率は各 1.7%（116 例中 2 例）であり、グレード 4 以上の TLS 及び致死的な TLS は認められなかった。

MedDRA の標準検索式（Standardized MedDRA Query：SMQ）ワーキンググループが推奨する TLS のアルゴリズムを適応した場合、TLS に該当する事象は認められなかった。

2.8.2.9.7 血栓塞栓事象

血栓塞栓関連の事象が認められた被験者は 4.3%（116 例中 5 例）であった。発現した血栓塞栓関連の事象は、医療機器関連の血栓症（1.7%；116 例中 2 例）、医療機器閉塞、血栓症及び大静脈血栓症（各 0.9%；116 例中 1 例）であった。播種性血管内凝固は認められなかった。重篤な血栓塞栓関連の事象の発現率は 2.6%（116 例中 3 例）（血栓症、医療機器関連の血栓症及び大静脈血栓症［各 0.9%；116 例中 1 例］）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の血栓塞栓関連の事象の発現率は、それぞれ 3.4%（116 例中 4 例）及び 1.7%（116 例中 2 例）であった。グレード 4 以上の事象は、血栓症及び医療機器関連の血栓症（各 0.9%；116 例中 1 例）であった。致死的な血栓塞栓関連の事象は認められなかった。

2.8.2.9.8 投薬過誤

投薬過誤関連の事象は 5.2%（116 例中 6 例）の被験者で認められた。そのうち 5 例の事象は過量投与（4.3%；116 例中 5 例）、1 例の事象は偶発的過量投与（0.9%；116 例中 1 例）とコード化された。治験実施計画書のガイダンスに基づき、全事象が重篤な事象として報告された。グレード 3 以上の投薬過誤関連の事象は認められなかった。

2.8.2.9.9 血球減少症

臨床検査に基づく血球減少症関連の事象の発現率は 27.6%（116 例中 32 例）であった。発現率が 5%以上であった事象は、好中球減少症（15.5%；116 例中 18 例）、白血球減少症（6.9%；116 例中 8 例）、貧血（6.0%；116 例中 7 例）及び血小板減少症（5.2%；116 例中 6 例）であった。重篤な血球減少症関連の事象の発現率は 6.9%（116 例中 8 例）であった。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 25%（116 例中 29 例）及び 17.2%（116 例中 20 例）であった。致死的な血球減少症関連の事象は認められなかった。

2.8.2.9.10 免疫グロブリン減少

治験期間中、免疫グロブリン量の減少傾向が認められ、免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は 6.9%（116 例中 8 例）であった。最も多く認められた事象は血中免疫グロブリン G 減少（5.2%；116 例中 6 例）であった。重篤な免疫グロブリン減少関連の事象は認められなかった。グレード 3 以上の免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は 1.7%（116 例中 2 例）であり、グレード 4 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。

2.8.2.9.11 毛細血管漏出症候群

毛細血管漏出症候群関連の事象の発現率は 16.4%（116 例中 19 例）であった。最も多く認められた毛細血管漏出症候群関連の事象は低血圧（12.1%；116 例中 14 例）であり、その他に末梢性浮腫（2.6%；116 例中 3 例）、血中アルブミン減少、低アルブミン血症及び毛細血管漏出症候群（各 0.9%；116 例中 1 例）が認められた。重篤な毛細血管漏出症候群関連の事象（低血圧）が 1 例（0.9%；116 例中 1 例）に認められた。グレード 3 以上及びグレード 4 以上の毛細血管漏出症候群関連の事象の発現率は、それぞれ 1.7%（116 例中 2 例）及び 0.9%（116 例中 1 例）であった。致死的な毛細血管漏出症候群関連の事象は認められなかった。

2.8.2.9.12 白質脳症

白質脳症は 1 例（0.9%；116 例中 1 例）に認められ、重篤な事象として報告され、重症度はグレード 2 であった。

2.8.3 臨床検査値の評価

コア試験中に、重要な血液生化学検査項目でグレード 0 又は 1 からグレード 4 への悪化が認められたのは、ALT（グレード 0 から；0.9%［116 例中 1 例］、グレード 1 から；1.7%［116 例中 2 例］）、AST（グレード 0 から；0.9%［116 例中 1 例］）及びカルシウム（グレード 0 から；1.7%［116 例中 2 例］）であった。重要な血液学的検査項目では、血小板数（グレード 0 から；0.9%［116 例中 1 例］、グレード 1 から；4.3%［116 例中 5 例］）及び WBC（グレード 0 から；5.2%［116 例中 6 例］、グレード 1 から；0.9%［116 例中 1 例］）であった。

2.8.4 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

心拍数では、1 サイクル、2 サイクル、3 サイクル、4 サイクル及びコア試験の終了時のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 3.6、1.2、3.6、7.2 及び 0.4 bpm であった。

収縮期血圧では、1 サイクル、2 サイクル、3 サイクル、4 サイクル及びコア試験の終了時のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0、1.7、1.4、3.4 及び-0.2 mmHg であり、拡張期血圧では、それぞれ 3.4、3.8、5.4、4.8 及び 1.6 mmHg であった。

体重では、1 サイクル、2 サイクル、3 サイクル、4 サイクル及びコア試験の終了時のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ-0.2、0.7、1.0、0.3 及び 1.4 kg であった。

体温では、1 サイクル、2 サイクル、3 サイクル、4 サイクル及びコア試験の終了時のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 0.1°C、0°C、-0.1°C、-0.1°C 及び 0°C であった。

3. 結論

B 前駆細胞性 ALL で MRD を有する評価可能な被験者において、ブリナツモマブ投与 1 サイクル目に MRD 完全寛解に達した被験者は 77.9%であり、さらに 1.8%が 1 サイクル目の終了後に MRD 完全寛解に達した。MRD 奏効率は本治験の帰無仮説の閾値である 44%より統計学的に有意に高いことが示された。HSCT 又はブリナツモマブ投与終了後の化学療法実施時点で打ち切りとした場合のブリナツモマブの初回投与後 18 カ月時点での KM 法に基づく血液学的無再発生存率は 54%（95% CI：33%～70%）であり、CI の下限が帰無仮説の 28%を超えたことから、主な副次評価項目に関する帰無仮説は棄却され、臨床的に意味があると考えられた。血液学的 RFS の中央値は推定不能であった。

ブリナツモマブが投与された全例で有害事象が発現し、発現した有害事象は、他の臨床試験で認められた事象と一致していた。発現率が 20%超であった TEAE は、発熱、頭痛、振戦、悪寒、疲労、悪心及び嘔吐であった。発現率が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症、発熱、白血球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び振戦であった。発現率が 5%以上であった重篤な TEAE は、発熱、振戦、失語症及び脳症であった。投与中止又は中断に至った有害事象が発現した被験者は少なかった。補正 QT 延長に対するブリナツモマブの曝露の影響は認められなかった。

4.　有害事象の叙述

4.1　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.8-7 に要約する（2015 年 8 月 5 日データカットオフ時点）。

表 2.7.6.8-7　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（2015 年 8 月 5 日データカットオフ時点）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
1	[redacted]	X	X	硬膜下出血 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、認知障害、骨髄炎
2	[redacted]	X	X	異型肺炎 注入部位血管外漏出、H1N1 インフルエンザ
3	[redacted]		X	接触性皮膚炎
4	[redacted]		X	脳症
5	[redacted]		X	C-反応性蛋白増加
6	[redacted]		X	企図振戦、骨髄機能不全、好中球減少症
7	[redacted]		X	脳症、痙攣発作
8	[redacted]		X	振戦、振戦、白質脳症、脊椎骨折、脊椎骨折
9	[redacted]		X	振戦
10	[redacted]		X	プロトロンビン時間延長、C-反応性蛋白増加
11	[redacted]		X	歩行障害、振戦、発熱性好中球減少症
12	[redacted]		X	腰椎穿刺後症候群
13	[redacted]		X	振戦
14	[redacted]		X	発熱
15	[redacted]		X	発熱
16	[redacted]		X	洞性徐脈
17	[redacted]		X	激越
18	[redacted]		X	発熱
19	[redacted]		X	振戦、振戦、振戦、振戦
20	[redacted]		X	錯乱状態、失見当識、発熱、気管支肺アスペルギルス症
21	[redacted]		X	失語症、運動機能障害、医療機器機能不良、過量投与、カポジ肉腫
22	[redacted]		X	医療機器機能不良、過量投与
23	[redacted]		X	過敏症
24	[redacted]		X	気管支肺炎、副鼻腔炎
25	[redacted]		X	好中球減少症
26	[redacted]		X	運動失調、振戦、上気道感染
27	[redacted]		X	洞性頻脈、錯感覚
28	[redacted]		X	低血圧
29	[redacted]		X	注入に伴う反応
30	[redacted]		X	発熱、腹痛、頭痛
31	[redacted]		X	疲労、肝酵素上昇、肝酵素上昇
32	[redacted]		X	C-反応性蛋白増加
33	[redacted]		X	肝機能検査異常、大静脈血栓症

表 2.7.6.8-7　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（2015 年 8 月 5 日データカットオフ時点）（続き）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
34	[redacted]		X	熱傷
35	[redacted]		X	失語症、失語症
36	[redacted]		X	運動失調
37	[redacted]		X	発熱
38	[redacted]		X	発熱、ブドウ球菌感染
39	[redacted]		X	敗血症、敗血症
40	[redacted]		X	痙攣発作
41	[redacted]		X	痙攣発作
42	[redacted]		X	振戦、振戦
43	[redacted]		X	過量投与、白血球減少症、好中球減少症、クレブシエラ膀胱炎、ブドウ球菌性尿路感染、好中球減少症
44	[redacted]		X	細菌感染
45	[redacted]		X	肝毒性、貧血、血小板減少症
46	[redacted]		X	過量投与、切開部位出血、穿刺部位疼痛、血栓症、下痢、発熱、血栓症
47	[redacted]		X	医療機器関連感染
48	[redacted]		X	発熱
49	[redacted]		X	発熱
50	[redacted]		X	製品の微生物汚染
51	[redacted]		X	発熱
52	[redacted]		X	胃腸出血
53	[redacted]		X	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、発熱、アシネトバクター性菌血症
54	[redacted]		X	発熱、発熱
55	[redacted]		X	好中球減少症、偶発的過量投与
56	[redacted]		X	発熱
57	[redacted]		X	好中球減少症、過敏症、医療機器の問題、脳症、失語症
58	[redacted]		X	失語症、構語障害、脳症、振戦、失語症、構語障害、脳症、振戦
59	[redacted]		X	サイトカイン放出症候群
60	[redacted]		X	サイトカイン放出症候群
61	[redacted]		X	脳症
62	[redacted]		X	発熱、副鼻腔炎、C-反応性蛋白増加、C-反応性蛋白増加
63	[redacted]		X	発熱、ブドウ球菌感染、脳症
64	[redacted]		X	斑状丘疹状皮疹
65	[redacted]		X	医療機器関連の血栓症
66	[redacted]		X	医療機器関連感染、ブドウ球菌感染
67	[redacted]		X	過量投与
68	[redacted]		X	血中ビリルビン増加、体温上昇
69	[redacted]		X	頭痛、発熱、発熱、発熱性好中球減少症
70	[redacted]		X	失語症
71	[redacted]		X	失語症、医療機器関連感染

表 2.7.6.8-7　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（2015 年 8 月 5 日データカットオフ時点）（続き）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
72	[redacted]		X	白血病
73	[redacted]		X	全身性強直性間代性発作

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、M5.3.5.4-3(1)　MT103-203 試験 Primary Analysis CSR　14.6.2 項及び M5.3.5.4-3(2)　MT103-203 試験 Secondary Analysis CSR　14.6.2 項参照。

2.7.6.9 MT103-208 試験【参考資料：5.3.5.4-4】

治験の標題： 再発／難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）患者を対象に二重特異性 T 細胞誘導（BiTE®）抗体ブリナツモマブの有効性及び安全性を評価する非盲検多施設共同探索的第 II 相試験

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 実施国及び実施施設数

ドイツ、6 施設

1.2 治験期間

治験開始日：2012 年 7 月 25 日（最初の施設の治験開始日）
データカットオフ日：2014 年 7 月 10 日（主要解析）
総括報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.3 開発のフェーズ

第 II 相

1.4 目的

1.4.1 主要目的

再発／難治性 DLBCL 患者におけるブリナツモマブの有効性を評価する。

1.4.2 副次目的

- 再発／難治性 DLBCL 患者におけるブリナツモマブの安全性及び忍容性を評価する。
- ブリナツモマブの薬力学（pharmacodynamics：PD）、PK 及び免疫原性を評価する。

1.5 治験方法

本治験のデザイン及び投与の概略図を図 2.7.6.9-1 に、評価スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示す。

本治験は、成人の再発／難治性 DLBCL 患者を対象として、ブリナツモマブの目標用量 112 µg/day を 2 つの用法で持続点滴静脈内（continuous intravenous：cIV）投与したときの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、第 II 相試験である。本治験は、以下に示すように Simon の 2 段階デザインに沿って 2 つの連続するステージで実施した。

ステージ 1

- コホート 1：用量 9/28/112 μg/day；目標組入れ被験者数 6 例（用量漸増投与：1 週目［7 日間］に 9 μg/day、2 週目［7 日間］に 28 μg/day、3～8 週目［42 日間］に 112 μg/day）
- コホート 2：用量 112 μg/day；目標組入れ被験者数 6 例（一定用量投与：1～8 週目）

ステージ 2

- コホート 3：コホート 1 及びコホート 2 の結果に基づき用法を決定；目標組入れ被験者数 13 例（コホート 1 又はコホート 2 の用法でコホート 3 を実施）

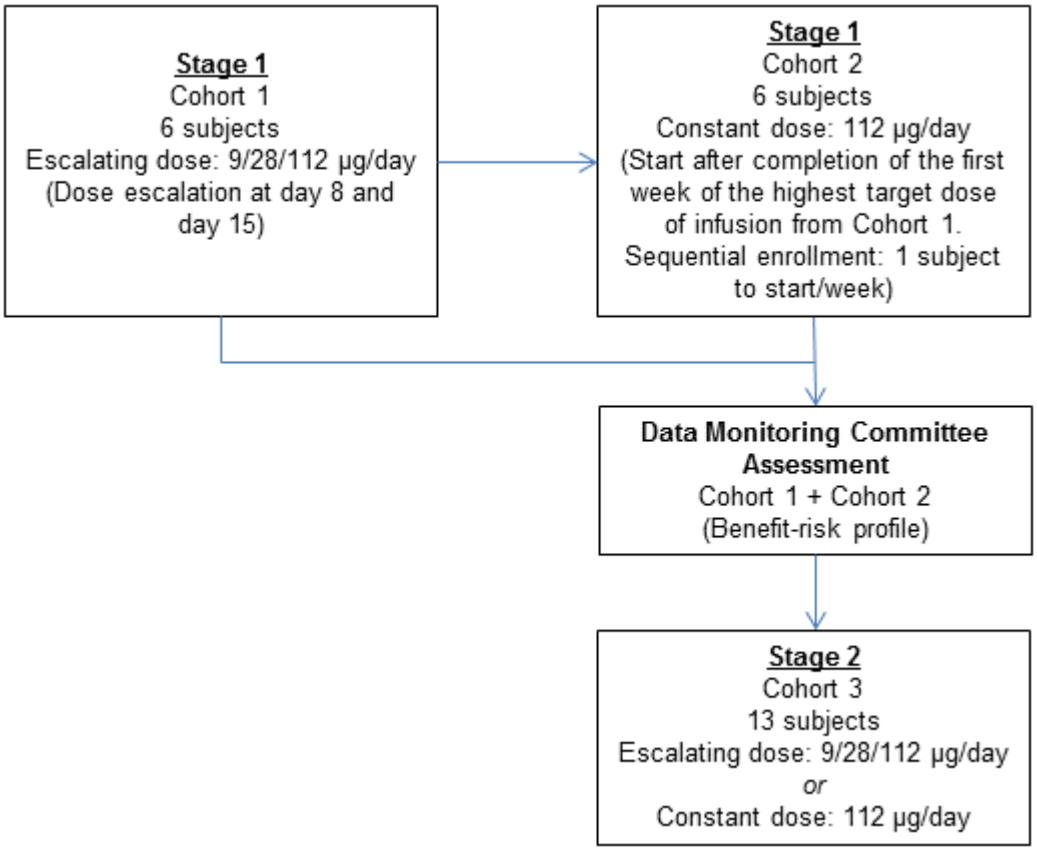
本治験では組み入れた被験者の安全性を確保するため、有害事象に関するデータを評価するデータモニタリング委員会を設けた。コホート 1 及びコホート 2 の投与完了後でコホート 3 の開始前に、データモニタリング委員会による有害事象の評価を 1 回実施する予定とした。治験継続要件である奏効例数の基準（完全寛解［complete response：CR］又は部分寛解［partial response：PR］に達した被験者が 2 例以上）を満たした場合、コホート 3（ステージ 2）に組み入れる被験者に対して、リスク・ベネフィットのプロファイルがより良好な用法を選択することとした。

ステージ 1 のコホート 1 及びコホート 2 にそれぞれ評価可能な 6 例の被験者を組み入れ、8 週間（1 サイクル目、56 日間）ブリナツモマブを投与する予定とした。評価可能な被験者は、疾患進行のため投与を中止した場合を除き、ブリナツモマブの目標用量を 7 日間以上投与した被験者と定義した。コホート 1 の被験者には、用量漸増法にて 1 週目（7 日間）に 9 μg/day、2 週目（7 日間）に 28 μg/day、3～8 週目（42 日間）に 112 μg/day を投与した。コホート 2 の被験者には、一定用量の 112 μg/day を 1～8 週目まで投与した。両用法に対して、ブリナツモマブの投与開始前、投与開始日翌日から 2 日間、及びコホート 1 ではさらに用量漸増前、用量漸増日翌日から 2 日間にデキサメタゾンの投与を含めた。

1 用法での主要評価項目の評価には、少なくとも 19 例の被験者が必要であり、コホート 3 では 13 例以上の組入れが必要であった。目標用量の投与日数が 7 日間未満の被験者に対して、当該被験者が疾患進行のため投与を中止した場合を除き、新たな被験者を補充した。

安全性のモニタリングは以下のように実施した。

- コホート 1 の実施後、コホート 2 を連続的に開始（コホート 1 の最終被験者に対して目標用量を 1 週間投与後、コホート 2 を開始）。
- コホート 2 では、各週 1 例に（被験者間で 1 週間以上の間隔を設け）、連続的に投与を開始。
- データモニタリング委員会が、コホート 3 開始前にコホート 1 及びコホート 2 の安全性データを評価。
- データモニタリング委員会が、コホート 2 で発現したグレード 2 以上の神経学的事象及び各コホートで発現した医学的に重要な事象（例、投与中断／中止に至った事象）をすべて評価。



Source: CSR Figure 8-2

図 2.7.6.9-1　MT103-208 試験デザイン及び投与の概略図

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール

コホート 1（1 サイクル目）*

Examination	Screening	8-WeekTreatment Period Blinatumomab Infusion														Treatment Free Interval			
Day (D)	D-20 to D0	D1	D2	D3	D8	D9	D10	D15	D16	D17	D22	D29 ± 1 day	D36 ± 1 day	D43 ± 1 day	D50 ± 1 day	D57 ± 1 day End of Infusion	D71 ± 1 day 14-days Follow-up	D78 ± 1 day 21-days Follow-up	D87 ± 2 days 30-days Follow-up in case of PD)
Informed Consent	X																		
Inclusion/Exclusion Criteria	X																		
Demographics	X																		
Medical History	X																		
Physical Examination	X	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
ECOG Performance Status	X																		X
Extended Neurological Examination	X																		X
Handwriting Sample [A]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Vital Signs/Temperature	X	X[1]	X	X	X[1]	X	X	X[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
ECG	X																		X
Cranial MRI[B]	X[(B)]																		
CMV Risk Assessment	X																		
CT Scan	X																X		
PET																		X	
Bone Marrow Biopsy [C] [D]	X[C)]															X[D)]			
CSF Examination	X																		
Safety Laboratory	X	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
IgG	X															X			X
Urinalysis	X	X[2]																	
Creatinine Clearance	X																		
Pregnancy Test	X																		X
Hepatitis B/C, HIV Test	X																		
Lymphocyte Subsets	X	X[2]			X			X				X		X		X			X
Pharmacokinetics		X[2]		X[3]	X[2]			X[2]				X		X		X			
Immunogenicity	X																X		X
HAMA	X																		
Concomitant Medication AE/SAE Assessment	Continuously throughout the whole study																		

AE = adverse event; CMV = cytomegalovirus; CSF = cerebro-spinal fluid; CT = computed tomography; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HAMA = human anti-murine antibodies; HIV= human immunodeficiency virus; PD = progressive disease, PET = positron emissions testing; SAE = serious adverse event.

* Cohort 3 was to be in line with either Cohort 1 or Cohort 2.

A) daily handwriting sample during the treatment period

B) Available results of routinely MRI up to 8 weeks prior D1 were to be acceptable.

C) Available results of routinely samples taken up to 30 days prior D1 were to be acceptable.

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

[D)] In case of DLBCL infiltration at screening

[1] prior to start of infusion or dose increase and during the first 12 hours after start or dose increase every 4 hours

[2] prior to start of infusion or dose increase

[3] 48 hours after start of infusion

Source: CSR 16.1.1

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

コホート 1（2 サイクル目及び有効性追跡調査）*

Examination	4-Week Treatment Period Blinatumomab Infusion										Treatment Free Interval				2-Years Efficacy Follow-up
Day (D)	D1	D2	D3	D8	D9	D10	D15	D16	D17	D22	D29 ± 1 day End of Infusion	D43 ± 1 day 14-days Follow-up	D50 ± 1 day 21-days Follow-up	D59 ± 2 days 30-days Follow-up	Every 3 months ± 1 week after first response assessment after first cycle
Physical Examination	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X	X	X		X	X
ECOG Performance Status														X	
Extended Neurological Examination														X	
Handwriting Sample [A)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Vital Signs/Temperature	X[1]	X	X	X[1]	X	X	X[1]	X	X	X	X	X		X	
ECG														X	
Cranial MRI															
CT Scan												X			X[4]
PET													X[3]		
Bone Marrow Biopsy [B)]											X[B)]				
Safety Laboratory	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X[2]	X	X	X	X	X		X	
IgG											X			X	X
Urinalysis	X[2]														
Pregnancy Test														X	
Immunogenicity												X		X	
Lympohcyte Subsets (B-Cell Recovery)															X
Concomitant Medication AE/SAE Assessment	Continuously throughout the whole study														X[5,6]

AE = adverse event; CT = computed tomography; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PET = positron emissions testing; SAE = serious adverse event.

* Cohort 3 was to be in line with either Cohort 1 or Cohort 2.

A) daily handwriting sample during the treatment period

B) In case of DLBCL infiltration at screening

1 prior to start of infusion or dose increase and during the first 12 hours after start or dose increase every 4 hours

2 prior to start of infusion or dose increase

3 after second cycle optional

4 every three months during the 1st year, every 6 months during the 2nd year

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

[5] AE related to blinatumomab or study procedure
[6] anti DLBCL treatment
Source: CSR 16.1.1

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

コホート 2（1 サイクル目）*

Examination	Screening (First Cycle)	8-WeekTreatment Period) Blinatumomab Infusion										Treatment Free Interval			
Day (D)	D-20 to D0	D1	D2	D3	D8	D15	D22	D29 ± 1 day	D36 ± 1 day	D43 ± 1 day	D50 ± 1 day	D57 ± 1 day End of Infusion	D71 ± 1 day 14-days Follow-up	D78 ± 1 day 21-days Follow-up	D87 ± 2 days 30-days Follow-up in case of PD)
Informed Consent	X														
Inclusion/Exclusion Criteria	X														
Demographics	X														
Medical History	X														
Physical Examination	X	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
ECOG Performance Status	X														X
Extended Neurological Examination	X														X
Handwriting Sample [A)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Vital Signs/Temperature	X	X[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
ECG	X														X
Cranial MRI [B)]	X														
CMV Risk Assessment	X														
CT Scan	X												X		
PET														X	
Bone Marrow Biopsy [C) D)]	X[C)]											X[D]			
CSF Examination	X														
Safety Laboratory	X	X[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
IgG	X											X			X
Urinalysis	X	X[2]													
Creatinine Clearance	X														
Pregnancy Test	X														X
Hepatitis B/C, HIV Test	X														
Lymphocyte Subsets	X	X[2]			X	X		X		X		X			X
Pharmacokinetics		X[2]		X[3]	X	X		X		X		X			
Immunogenicity	X												X		X
HAMA	X														
Concomitant Medication AE/SAE Assessment	Continuously throughout the whole study														

AE = adverse event; CSF = cerebro-spinal fluid; CT = computed tomography; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HAMA = human anti-murine antibodies; HIV= human immunodeficiency virus; PD = progressive disease, PET = positron emissions testing; SAE = serious adverse event.

* Cohort 3 was to be in line with either Cohort 1 or Cohort 2.

A) daily handwriting sample during the treatment period

B) Available results of routinely MRI up to 8 weeks prior D1 were to be acceptable.

C) Available results of routinely samples taken up to 30 days prior D1 were to be acceptable.

D) In case of DLBCL infiltration at screening

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

[1] prior to start of infusion and during the first 12 hours after start every 4 hours

[2] prior to start of infusion

[3] 48 hours after start of infusion

Source: CSR 16.1.1

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

コホート 2（2 サイクル目及び有効性追跡調査）*

Examination	4-Week Treatment Period Blinatumomab Infusion						Treatment Free Interval				2-Years Efficacy Follow-up
Day (D)	D1	D2	D3	D8	D15	D22	D29 ± 1 day End of Infusion	D43 ± 1 day 14-days Follow-up	D50 ± 1 day 21-days Follow-up	D59 ± 2 days 30-days Follow-up	Every 3 months ± 1 week after first response assessment after first cycle
Physical Examination	X[2]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
ECOG Performance Status										X	
Extended Neurological Examination										X	
Handwriting Sample [A)]	X	X	X	X	X	X	X				
Vital Signs/Temperature	X[1]	X	X	X	X	X	X	X		X	
ECG										X	
Cranial MRI											
CT Scan								X			X[4]
PET									X[3]		
Bone Marrow Biopsy [B)]							X[B)]				
Safety Laboratory	X[2]	X	X	X	X	X	X	X		X	
IgG							X			X	X
Urinalysis	X[2]										
Pregnancy Test										X	
Immunogenicity								X		X	
Lympohcyte Subsets (B-Cell Recovery)											X
Concomitant Medication AE/SAE Assessment	Continuously throughout the whole study										X[5,6]

AE = adverse event; CT = computed tomography; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PET = positron emissions testing; SAE = serious adverse event.

* Cohort 3 was to be in line with either Cohort 1 or Cohort 2.

A) daily handwriting sample during the treatment period

B) In case of DLBCL infiltration at screening

1 prior to start of infusion and during the first 12 hours after start every 4 hours

2 prior to start of infusion

3 after second cycle optional

4 every three months during the 1st year, every 6 months during the 2nd year

表 2.7.6.9-1　評価スケジュール（続き）

[5] AE related to blinatumomab or study procedure
[6] anti DLBCL treatment
Source: CSR 16.1.1

1.6 被験者数

目標組入れ被験者数

評価可能な 25 例（疾患進行のため投与を中止した場合を除き、ブリナツモマブの目標用量を 7 日間以上投与した被験者を評価可能と定義）

主要解析時の組入れ被験者数

25 例

1.7 診断及び適格性の主な基準

- 成人の DLBCL 患者で、以下のいずれかに該当する患者
  - 一次療法又はその後の治療に難治性と判断された患者
  - 初回又は 2 回目以降の再発患者で自家造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）の適応にならなかった患者
  - 自家 HSCT 実施後に再発した患者
- 臨床的に重要な中枢神経系（central nervous system：CNS）の症状（てんかん、痙攣、麻痺、失語症、脳卒中、重度の脳損傷、認知症、パーキンソン病、小脳疾患、器質脳症候群、精神病）の既往歴又は現病歴のある患者、DLBCL による脳脊髄液浸潤のある患者、自己免疫疾患の既往歴があり、CNS 浸潤が疑われる患者、又は自己免疫疾患の現病歴のある患者は除外した。

1.8 被験薬、用量及び投与方法

1.8.1 治験薬

ブリナツモマブは、無菌、白色から灰白色の再溶解用の凍結乾燥粉末剤として単回使用の透明ガラスバイアルで供給された。凍結乾燥粉末剤のブリナツモマブは希釈液で溶解し、さらに、治験薬の cIV 投与に適合した注入バッグ内で混合し、静脈内投与する無菌溶液として調製された。

コホート 1 では、1 サイクル目にブリナツモマブ 9 μg/day を 1 週間、28 μg/day を 1 週間及び 112 μg/day を 6 週間 cIV 投与した。コホート 2 では、1 サイクル目にブリナツモマブ 112 μg/day を 8 週間 cIV 投与した。コホート 3 は、コホート 1 及びコホート 2 の被験者に投与した用量の忍容性に基づき、いずれかの用法で実施することとした。1 サイクル目の投与終了後、安定であった被験者又は CR 若しくは PR に達した被験者には、4 週間の休薬後に 2 サイクル目（地固め療法）の cIV 投与を可能とし、2 サイクル目の投与期間は 4 週間とした。CR 又は PR に達した後、追跡調査期間中に再発した被験者には 1 サイクル目と同用量のブリナツモマブを 8 週間再投与可能とした。

1.9 治療期間

1 サイクル目はブリナツモマブを 8 週間 cIV 投与した。1 サイクル目終了後に安定であった被験者又は CR 若しくは PR に達した被験者には、4 週間の休薬後に 2 サイクル目（地固め療法）の実施を可能とし、2 サイクル目の投与期間は 4 週間とした。CR 又は PR に達し、その後、追跡調査期間中に再発した被験者には 8 週間再投与可能とした。

治験期間は約 43 カ月間であり、組入れ期間が 15 カ月間及び治験参加期間が最長 27.5 カ月間であった。各被験者の治験参加期間は、スクリーニング期間が最長 3 週間、治験薬投与期間が最長 16 週間（1 サイクル目：最長 8 週間投与、休薬：4 週間、2 サイクル目：4 週間投与）、追跡調査期間が 1 サイクル目終了後の最初の奏効評価時点から 24 カ月間であった。

1.10 治験の評価項目

1.10.1 主要評価項目

Cheson criteria（Cheson et al、2007）による全奏効率（overall response rate：ORR）

1.10.2 副次評価項目

- Cheson criteria（Cheson et al、2007）による CR 率
- Cheson criteria（Cheson et al、2007）による PR 率
- 奏効期間（ORR すなわち CR 及び PR に基づく）
- 無増悪生存期間
- 全生存期間（overall survival：OS）
- 有害事象の発現率及び重症度
- PK
- PD

1.11 統計手法

症例数の設定根拠

Simon の 2 段階最適デザインに基づいて本治験の両ステージに対する症例数を算出した（P_0 = 15%、P_1 = 45%、α = 5%、検出力 80%）。合計 25 例とするため、ステージ 1 で 12 例（各コホート 6 例）、ステージ 2 で 13 例を組み入れることとした。ステージ 1 の両用法で CR 又は PR に達した被験者数が 6 例中 1 例以下の場合、ステージ 1 終了後に治験を中止することとした。ステージ 1 で選択されたコホート及びステージ 2 で、CR 又は PR に達した被験者数の合計が評価可能な 19 例中 5 例以下の場合、本治験終了時に帰無仮説（H_0）を棄却できなかった。目標用量の投与期間が 7 日間未満の被験者に対して、当該被験者が疾患進行により投与を中止した場合を除き、新たな被験者を補充した。“真の”ORR が 15%であった場合、無益性によるステージ 1 での治験中止の確率は 77.65%であったが、“真の”ORR が 45%であった場合、無益性によるステージ 1 での治験中止の確率は 2.68%であった。

解析方法

本治験では、以下の統計学的仮説を設定した：

- 真の ORR が 15%未満である場合（P_0）、本適応症に対してブリナツモマブの検討を継続する価値なし

- 真の ORR が 45%以上である場合（P_1）、H_0が棄却されない確率は第二種の過誤の確率未満である

ブリナツモマブを投与する患者集団に対する未知の真の奏効率をπとして、以下の仮説を適用した。

H_0：$\pi \leq P_0 = 15\%$ versus H_1：$\pi > P_1 = 45\%$

疾患進行のため治験を中止した場合を除き、目標用量を 7 日間以上投与した被験者と定義した有効性対象集団（efficacy set：EFS）を用いて主要解析を実施した。ブリナツモマブを 1 回以上投与したすべての被験者を FAS に含めた。FAS の被験者のうち、治験実施計画書を適切に遵守した（すなわち、有効性に関する適格性の基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がない）すべての被験者を PPS に含めた。安全性の解析はデータカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）の FAS を用いて実施した。

すべての被験者がコア試験（最後の投与サイクル終了後 30 日まで）を完了し、主要評価項目の評価を終えた時点で主要解析を実施した。コア試験は、スクリーニング期間、治験薬投与期間及びコア試験終了時来院で構成された。本主要解析の実施に加え、最後の被験者が最終の追跡調査来院を完了した後に最終解析を実施することとした。

すべての記録したパラメータを評価した。すべてのデータは、他に規定のない限り、FAS、EFS 及び PPS における割り付けた用量ごと（コホート 1 及びコホート 3 を個別に、又は併合して）及び 3 コホート全体で要約した。個々のデータは一覧で示した。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要約した。カテゴリー変数は各カテゴリーの被験者数及び割合を用いて要約した。連続変数は、被験者数、平均値、SD、中央値、第 1 及び第 3 四分位数、最小値並びに最大値を用いて要約した。

Kaplan-Meier（KM）法（Kaplan and Meier、1958）を用いて、変数の四分位数（中央値、第 1 及び第 3 四分位数）及び両側 95% CI 等を推定した。さらに、観察期間の範囲、第 1 及び第 3 四分位数を示し、KM 推定値はグラフで示した。また、必要に応じて探索的解析を実施し、ベースラインの共変量の調整を行うこととした。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に示す。

データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）で、計 25 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。

本治験では、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 6 例の評価可能な被験者の組入れが必要であった。コホート 1 において、計 9 例の被験者にブリナツモマブを投与した。これらの被験者のうち 2 例は疾患進行以外の理由によりブリナツモマブの目標用量での投与を 7 日間受けておらず、評価不能と判断された。さらに、評価可能な 1 例でデータ評価中に組入れ基準違反が判明し、新たな被験者が補充された。本被験者は EFS 及び FAS に含め、PPS からは除外した。

コホート 2 において、最初の 2 例に投与中断又は中止に至った重篤な神経学的事象（神経学的症状及びてんかん）が発現したため、被験者の組入れを中止し、データモニタリング委員会によりコ

ホート 2 の組入れ終了が提言された。これらの被験者 2 例をコホート 2 の FAS に含め、うち 1 例を EFS に含めた。ステージ 1 で治験継続要件（CR 又は PR に達した被験者が 2 例以上）を満たしたため、ステージ 2 を実施した。ステージ 2 では、コホート 1 の用量漸増法（9/28/112 µg/day）にてブリナツモマブを投与した。

計 23 例（9/28/112 µg/day：コホート 1 の 9 例及びコホート 3 の 14 例）に用量漸増法にてブリナツモマブを投与し、コホート 2 の 2 例に 112 µg/day（一定用量）を投与した。すべての被験者がコア試験を完了した。全体で、25 例中 12 例（48.0%）（コホート 1 及びコホート 3 の 10 例、コホート 2 の 2 例）が追跡調査を開始し、このうち、10 例（コホート 1 及びコホート 3 の 9 例、コホート 2 の 1 例）が追跡調査を継続中であった。本治験（コア試験及び追跡調査期間）を完了した被験者は認められなかった。15 例（60.0%）が治験を中止した。これらのすべての被験者の治験中止理由は「死亡」であった。

表 2.7.6.9-2　被験者の内訳（FAS）

	Cohort 1 9/28/112 µg/day (N=9) n (%)	Cohort 2 112 µg/day (N=2) n (%)	Cohort 3 9/28/112 µg/day (N=14) n (%)	Cohort 1 + 3 9/28/112 µg/day (N=23) n (%)	Total (N=25) n (%)
Subjects continuing the core study	0	0	0	0	0
Subjects who entered long-term follow-up[a]	6 (66.7)	2 (100.0)	4 (28.6)	10 (43.5)	12 (48.0)
Subjects who started retreatment cycles	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)	1 (4.0)
Subjects ending core study	9 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)	23 (100.0)	25 (100.0)
Subjects ending Cycle 1	6 (66.7)	2 (100.0)	9 (64.3)	15 (65.2)	17 (68.0)
Reason for ending Cycle 1					
Progressive disease	3 (33.3)	0	6 (42.9)	9 (39.1)	9 (36.0)
Adverse event	2 (22.2)	1 (50.0)	2 (14.3)	4 (17.4)	5 (20.0)
Physician decision	1 (11.1)	1 (50.0)	1 (7.1)	2 (8.7)	3 (12.0)
Subjects ending Cycle 2	2 (22.2)	0	5 (35.7)	7 (30.4)	7 (28.0)
Reason for ending Cycle 2					
End of core study	1 (11.1)	0	5 (35.7)	6 (26.1)	6 (24.0)
Adverse event	1 (11.1)	0	0	1 (4.3)	1 (4.0)
Study completion status					
Subjects continuing study	4 (44.4)	1 (50.0)	5 (35.7)	9 (39.1)	10 (40.0)
Subjects who completed study	0	0	0	0	0
Subjects who discontinued study	5 (55.6)	1 (50.0)	9 (64.3)	14 (60.9)	15 (60.0)
Reason for subjects who discontinued study					
Death	5 (55.6)	1 (50.0)	9 (64.3)	14 (60.9)	15 (60.0)

[a] Subjects with at least 1 long-term follow-up visit were considered as entering long-term follow-up.
Source: CSR Table 9-1

2.2　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 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示す。

全体の男性及び女性の割合はそれぞれ 56%（25 例中 14 例）及び 44%（25 例中 11 例）で同程度であったが、コホート 2 の被験者は男性のみであった。人種は、すべての被験者（100%；25 例中 25 例）が白人であった。全体の年齢の中央値（範囲）は 66 歳（34～85 歳）で、コホート 1 + コホ

ート 3 及びコホート 2 で同様であった（コホート 1 + コホート 3：66 歳、コホート 2：64.5 歳）。全体で、被験者の半数以上（52%；25 例中 13 例）は 65 歳以上であった。

全体で、ブリナツモマブ投与前の最後の治療後に 9 例（36%）が再発、16 例（64%）が難治性と判断された。コホート 1 + コホート 3 及びコホート 2 で疾患の状態に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.9-3 ベースライン時の人口統計学的特性（FAS）

	Cohort 1 9/28/112 µg/day (N=9)	Cohort 2 112 µg/day (N=2)	Cohort 3 9/28/112 µg/day (N=14)	Cohort 1 + 3 9/28/112 µg/day (N=23)	Total (N=25)
Sex - n (%)					
Male	2 (22.2)	2 (100.0)	10 (71.4)	12 (52.2)	14 (56.0)
Female	7 (77.8)	0	4 (28.6)	11 (47.8)	11 (44.0)
Race - n (%)					
White	9 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)	23 (100.0)	25 (100.0)
Age (years)					
N	9	2	14	23	25
Mean	71.7	64.5	57.1	62.8	62.9
Standard deviation	7.8	13.4	13.6	13.6	13.3
Median	73.0	64.5	56.0	66.0	66.0
Quartile 1, quartile 3	66.0, 77.0	55.0, 74.0	47.0, 72.0	53.0, 73.0	55.0, 73.0
Minimum, maximum	59, 85	55, 74	34, 77	34, 85	34, 85
Age group - n (%)					
≥ 18 and < 35 years	0	0	1 (7.1)	1 (4.3)	1 (4.0)
≥ 35 and < 55 years	0	0	5 (35.7)	5 (21.7)	5 (20.0)
≥ 55 and < 65 years	2 (22.2)	1 (50.0)	3 (21.4)	5 (21.7)	6 (24.0)
≥ 65 years	7 (77.8)	1 (50.0)	5 (35.7)	12 (52.2)	13 (52.0)

Source: CSR Table 9-3

表 2.7.6.9-4 ベースライン時のその他の特性（FAS）

	Cohort 1 9/28/112 µg/day (N=9)	Cohort 2 112 µg/day (N=2)	Cohort 3 9/28/112 µg/day (N=14)	Cohort 1 + 3 9/28/112 µg/day (N=23)	Total (N=25)
ECOG performance status at baseline - n (%)					
0	2 (22.2)	1 (50.0)	7 (50.0)	9 (39.1)	10 (40.0)
1	5 (55.6)	1 (50.0)	7 (50.0)	12 (52.2)	13 (52.0)
2 or higher	2 (22.2)	0	0	2 (8.7)	2 (8.0)
Ann-Arbor Staging at the most recent assessment - n (%)					
I and II	1 (11.1)	0	4 (28.6)	5 (21.7)	5 (20.0)
III and IV	8 (88.9)	2 (100.0)	10 (71.4)	18 (78.3)	20 (80.0)
B:T cell ratio at baseline - n (%)					
< 0.125	8 (88.9)	2 (100.0)	12 (85.7)	20 (87.0)	22 (88.0)
≥ 0.125	1 (11.1)	0	2 (14.3)	3 (13.0)	3 (12.0)
Bulky disease - n (%)					
Yes	1 (11.1)	1 (50.0)	5 (35.7)	6 (26.1)	7 (28.0)
No	8 (88.9)	1 (50.0)	9 (64.3)	17 (73.9)	18 (72.0)
Extra lymphatic manifestations - n (%)					
Yes	5 (55.6)	1 (50.0)	12 (85.7)	17 (73.9)	18 (72.0)
No	4 (44.4)	1 (50.0)	2 (14.3)	6 (26.1)	7 (28.0)

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.9-4 ベースライン時のその他の特性（FAS）（続き）

	Cohort 1 9/28/112 µg/day (N=9)	Cohort 2 112 µg/day (N=2)	Cohort 3 9/28/112 µg/day (N=14)	Cohort 1 + 3 9/28/112 µg/day (N=23)	Total (N=25)
Relapsed/refractory status to last prior treatment - n (%)					
Relapsed	4 (44.4)	1 (50.0)	4 (28.6)	8 (34.8)	9 (36.0)
Refractory	5 (55.6)	1 (50.0)	10 (71.4)	15 (65.2)	16 (64.0)
Number of previous autologous HSCTs - n (%)					
None	7 (77.8)	1 (50.0)	10 (71.4)	17 (73.9)	18 (72.0)
≥ 1	2 (22.2)	1 (50.0)	4 (28.6)	6 (26.1)	7 (28.0)
Number of lines of previous anti-tumor drug therapies					
Mean	3.44	2.50	3.43	3.43	3.36
Standard deviation	1.81	2.12	1.40	1.53	1.55
Median	3.00	2.50	3.00	3.00	3.00
Quartile 1, quartile 3	2.00, 4.00	1.00, 4.00	2.00, 5.00	2.00, 5.00	2.00, 4.00
Minimum, maximum	1.0, 7.0	1.0, 4.0	2.0, 6.0	1.0, 7.0	1.0, 7.0
Number of lines of previous anti-tumor radiotherapies - n (%)					
0	6 (66.7)	1 (50.0)	8 (57.1)	14 (60.9)	15 (60.0)
1	2 (22.2)	1 (50.0)	4 (28.6)	6 (26.1)	7 (28.0)
2	1 (11.1)	0	2 (14.3)	3 (13.0)	3 (12.0)
Number of subjects who transformed from non-DLBCL subtype at the time of initial assessment to DLBCL subtype at the time of most recent assessment - n (%)					
Yes	4 (44.4)	0	6 (42.9)	10 (43.5)	10 (40.0)
No	5 (55.6)	2 (100.0)	8 (57.1)	13 (56.5)	15 (60.0)
International prognostic index - n (%)[a]					
Low risk	0	0	2 (14.3)	2 (8.7)	2 (8.0)
Low-intermediate risk	1 (11.1)	1 (50.0)	6 (42.9)	7 (30.4)	8 (32.0)
High-intermediate risk	3 (33.3)	1 (50.0)	6 (42.9)	9 (39.1)	10 (40.0)
High risk	5 (55.6)	0	0	5 (21.7)	5 (20.0)
Bone marrow infiltration - n (%)[b]					
No	8 (88.9)	2 (100.0)	14 (100.0)	22 (95.7)	24 (96.0)
Central nervous system infiltration by lymphoma - n (%)					
No	9 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)	23 (100.0)	25 (100.0)
Time between the initial diagnosis of NHL and the first blinatumomab infusion (months)					
Mean	51.26	12.02	46.81	48.56	45.63
Standard deviation	55.78	1.79	59.65	56.91	55.42
Median	34.16	12.02	23.10	31.54	16.23
Quartile 1, quartile 3	15.57, 67.80	10.75, 13.28	9.02, 45.18	9.02, 67.80	10.46, 46.07
Minimum, maximum	6.4, 180.1	10.8, 13.3	6.1, 196.1	6.1, 196.1	6.1, 196.1
Time between first known diagnosis of DLBCL and first blinatumomab infusion (months)					
Mean	17.70	12.02	38.94	30.63	29.14
Standard deviation	21.27	1.79	60.72	49.55	47.72
Median	9.18	12.02	14.56	13.61	13.28
Quartile 1, quartile 3	6.39, 15.57	10.75, 13.28	8.66, 31.54	7.28, 31.54	7.77, 21.25
Minimum, maximum	1.4, 67.8	10.8, 13.3	6.0, 196.1	1.4, 196.1	1.4, 196.1
Time between last prior rituximab use and first blinatumomab infusion (months)					
Mean	22.98	5.13	4.46	11.71	11.18
Standard deviation	30.29	4.38	5.44	20.89	20.10
Median	4.26	5.13	2.61	3.11	3.11
Quartile 1, quartile 3	1.31, 50.36	2.03, 8.23	1.15, 4.98	1.15, 10.20	1.31, 8.23
Minimum, maximum	0.8, 73.1	2.0, 8.2	0.9, 20.6	0.8, 73.1	0.8, 73.1

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; NHL = non-Hodgkin lymphoma.

[a] Defined in the Statistical Analysis Plan Section 10.4 (CSR 16.1.9)

[b] Unclear for 1 subject in Cohort 1

Source: CSR Table 9-4

2.3　有効性の結果

2.3.1　主要評価項目の結果

1 サイクル目の最良総合効果を表 2.7.6.9-5 に示す。

評価可能な 21 例を EFS に含めた。EFS において、21 例中 9 例（42.9%、95% CI：21.8%～66.0%）が最良総合効果である CR 又は PR（ORR）に達した（CR：コホート 1 + コホート 3 で 4 例、PR：コホート 1 + コホート 3 で 4 例及びコホート 2 で 1 例）。さらに、コホート 3 の 2 例は安定であった。コホート 1 + コホート 3 の 10 例は疾患進行であった。2 サイクル目の終了後、ORR に変化はなかった。ORR の 95% CI の下限値が 15%以上であったことから、帰無仮説は棄却された。ブリナツモマブ投与前の最後の治療後に再発した被験者における ORR（75.0%；8 例中 6 例）は、難治性被験者の ORR（23.1%；13 例中 3 例）と比較して高かった。

表 2.7.6.9-5　コホートごと及び全体での 1 サイクル目の最良総合効果（EFS）

	Cohort 1 9/28/112 µg/day (N=7) n (%) (95% CI)	Cohort 2 112 µg/day (N=1) n (%) (95% CI)	Cohort 3 9/28/112 µg/day (N=13) n (%) (95% CI)	Cohort 1 + 3 9/28/112 µg/day (N=20) n (%) (95% CI)	Total (N=21) n (%) (95% CI)
Number of subjects with best overall response of complete response or partial response					
	4 (57.1) (18.4-90.1)	1 (100.0) (2.5-100.0)	4 (30.8) (9.1-61.4)	8 (40.0) (19.1-63.9)	9 (42.9) (21.8-66.0)
Best overall response					
Complete response	2 (28.6) (3.7-71.0)	0 (0.0-97.5)	2 (15.4) (1.9-45.4)	4 (20.0) (5.7-43.7)	4 (19.0) (5.4-41.9)
Partial response	2 (28.6) (3.7-71.0)	1 (100.0) (2.5-100.0)	2 (15.4) (1.9-45.4)	4 (20.0) (5.7-43.7)	5 (23.8) (8.2-47.2)
Stable disease	0 (0.0-41.0)	0 (0.0-97.5)	2 (15.4) (1.9-45.4)	2 (10.0) (1.2-31.7)	2 (9.5) (1.2-30.4)
Progressive disease	3 (42.9) (9.9-81.6)	0 (0.0-97.5)	7 (53.8) (25.1-80.8)	10 (50.0) (27.2-72.8)	10 (47.6) (25.7-70.2)
No response assessment	0 (0.0-41.0)	0 (0.0-97.5)	0 (0.0-24.7)	0 (0.0-16.8)	0 (0.0-16.1)
Complete response + partial response + stable disease	4 (57.1) (18.4-90.1)	1 (100.0) (2.5-100.0)	6 (46.2) (19.2-74.9)	10 (50.0) (27.2-72.8)	11 (52.4) (29.8-74.3)

EFS = efficacy set.

Note: EFS includes all subjects of the FAS who completed at least 7 days of infusion on the highest intended dose level. In addition, all subjects who discontinued the treatment due to progression of disease per central assessment during the first cycle of treatment were to be included.

Source: CSR Table 10-1

2.3.2　副次評価項目の結果

<u>完全寛解率（CR 率）</u>

EFS において、1 サイクル目に 21 例中 4 例（19.0%、95% CI：5.4%～41.9%）が CR に達した。いずれもコホート 1 + コホート 3 の被験者であった。これらの被験者のうち、ブリナツモマブ投与前の最後の治療後に再発又は難治性と判断された被験者はそれぞれ 2 例であった。

部分寛解率（PR 率）

EFS において、1 サイクル目に 21 例中 5 例（23.8%、95% CI：8.2%～47.2%）が PR に達した。これらの被験者のうち、4 例がコホート 1 + コホート 3、1 例がコホート 2 の被験者であり、ブリナツモマブ投与前の最後の治療後に再発した被験者は 4 例、難治性被験者は 1 例であった。

奏効期間（ORR すなわち CR 及び PR に基づく）

CR 又は PR の奏効期間は、最初の CR 又は PR 達成日から新たな抗腫瘍療法（幹細胞移植を除く）の開始日、疾患進行が認められた日、又は死亡日のいずれかの早い時点までとした。

データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）で本治験は継続中であり、奏効期間のデータは未成熟であった。

EFS において、1 サイクル目に最良総合効果である CR 又は PR に達した 9 例における奏効期間の中央値は 11.6 カ月（95% CI：0.9 カ月～推定不能）であり、追跡調査期間の中央値は 11.8 カ月（95% CI：2.1～17.5 カ月）であった。疾患進行が認められた（イベント）5 例での奏効期間は 26～354 日、疾患進行が認められなかった（打ち切り）4 例での奏効期間は 64～533 日であった。CR 例の奏効期間の中央値は推定不能（95% CI：11.6 カ月～推定不能）であった。PR 例の奏効期間の中央値は 2.1 カ月（95% CI：0.9 カ月～推定不能）であった。

無増悪生存期間

無増悪生存期間は、治験薬投与開始日からリンパ腫増悪の診断日、新たな抗腫瘍療法（幹細胞移植を除く）の開始日、又は死亡日のいずれかの早い時点までとした。

データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）で本治験は継続中であり、無増悪生存期間のデータは未成熟であった。

EFS において、17 例にイベントが発生し、内訳は 16 例（94.1%）で疾患進行、1 例（5.9%）は死亡であった。無増悪生存期間の中央値は 3.7 カ月（95% CI：1.4～7.7 カ月）であり、追跡調査期間の中央値は 15.0 カ月（95% CI：4.6～20.1 カ月）であった。

全生存期間（OS）

OS は、治験薬投与開始日から 2 年間の追跡調査期間内における理由を問わない死亡日までとした。

データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）で本治験は継続中であり、OS のデータは未成熟であった。

EFS において、21 例中 11 例（52.4%）で死亡が認められた。OS の中央値は 7.7 カ月（95% CI：2.4 カ月～推定不能）であり、追跡調査期間の中央値は 11.7 カ月（95% CI：8.1～15.0 カ月）であった。

2.4 薬力学の結果

すべての被験者で、ブリナツモマブ投与の 1 週目に末梢血 B 細胞数の 10 個/μL 以下への枯渇が認められた。追跡調査結果が得られた 5 例中 4 例において、ブリナツモマブの投与中止後 58～151 日

で末梢血 B 細胞数の回復が認められた。ブリナツモマブの投与期間中、末梢血 T 細胞数は、ほとんどの被験者において比較的安定していたが、25 例中 9 例の被験者で増加傾向が認められた。

2.5 薬物動態の結果

用量漸増法にてブリナツモマブ 9/28/112 µg/day を投与した 23 例の評価可能なデータを用いて PK 解析を実施し、記述統計量を算出した。ブリナツモマブ 9、28 及び 112 µg/day を cIV 投与したときのブリナツモマブの定常状態での血清中濃度（steady state serum concentration：C_{ss}）の平均値（SD）は、それぞれ 277（210）、565（208）及び 2800（1150）pg/mL であった。クリアランスの平均値（SD）は 1.96（0.961）L/hr であった。各用量の投与期間中、曝露量は安定していた。

2.6 免疫原性

FAS において、92%（25 例中 23 例）の被験者で抗ブリナツモマブ抗体は認められなかった。残りの 2 例（8%）は結果が得られなかった。

2.7 安全性の結果

2.7.1 治験薬の曝露

コホート 1 の 9 例、コホート 2 の 2 例及びコホート 3 の 14 例、計 25 例を FAS に含めた。FAS において、25 例（100%）がブリナツモマブを 1 回以上投与された。25 例中 12 例（48%）が 1 サイクル目を完了した（コホート 1 + コホート 3 の 23 例中 11 例［47.8%］、コホート 2 の 2 例中 1 例［50%］）。25 例中 8 例（32%）が 2 サイクル目を開始し、用量漸増法にて投与された。25 例中 5 例（20%）が 2 サイクル目を完了した。

全体の投与期間の中央値は 46.8 日（範囲：0.5～84.5 日）であった。投与期間（中央値）はコホート 1 + コホート 3（46.8 日）と比較してコホート 2（27.2 日、2 例のデータに基づく）で短かった。全体の人・年あたりの曝露は 3.19 であった。コホート 2 は組入れ中止により 2 例のみのため、人・年あたりの曝露はコホート 2（0.15 人・年）と比較してコホート 1 + コホート 3（3.04 人・年）で長かった。

2.7.2 有害事象

2.7.2.1 有害事象の要約

有害事象は ICH MedDRA バージョン 17.0 を用いてコード化し、重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.0 版に基づき判断した。

有害事象の要約を表 2.7.6.9-6 に示す。

25 例（100%）すべての被験者に試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が 1 件以上認められた。治験薬と関連のある TEAE の発現率は 88%（25 例中 22 例）であった。重篤な TEAE の発現率は 92%（25 例中 23 例）であった。投与中断に至った TEAE 及び

投与中止に至った TEAE の発現率は、それぞれ 44%（25 例中 11 例）及び 24%（25 例中 6 例）であった。有害事象（コア試験終了後の追跡調査期間中に発現）による死亡例は 2 例であった。

表 2.7.6.9-6　有害事象の要約（FAS）

Adverse Event Type	Cohort 1 9/28/112 µg/day (N=9) n (%)	Cohort 2 112 µg/day (N=2) n (%)	Cohort 3 9/28/112 µg/day (N=14) n (%)	Cohort 1 + 3 9/28/112 µg/day (N=23) n (%)	Total (N=25) n (%)
All TEAEs	9 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)	23 (100.0)	25 (100.0)
Grade ≥ 3	9 (100.0)	2 (100.0)	13 (92.9)	22 (95.7)	24 (96.0)
Grade ≥ 4	0	2 (100.0)	6 (42.9)	6 (26.1)	8 (32.0)
Serious	9 (100.0)	2 (100.0)	12 (85.7)	21 (91.3)	23 (92.0)
Fatal	0	0	2 (14.3)	2 (8.7)	2 (8.0)
Led to blinatumomab discontinuation [a]	3 (33.3)	1 (50.0)	2 (14.3)	5 (21.7)	6 (24.0)
Serious	2 (22.2)	1 (50.0)	1 (7.1)	3 (13.0)	4 (16.0)
Led to blinatumomab interruption [a]	4 (44.4)	1 (50.0)	6 (42.9)	10 (43.5)	11 (44.0)
Serious	3 (33.3)	1 (50.0)	4 (28.6)	7 (30.4)	8 (32.0)
Related TEAEs [a]	9 (100.0)	2 (100.0)	11 (78.6)	20 (87.0)	22 (88.0)
Grade ≥ 3	5 (55.6)	2 (100.0)	5 (35.7)	10 (43.5)	12 (48.0)
Grade ≥ 4	0	1 (50.0)	2 (14.3)	2 (8.7)	3 (12.0)
Serious	5 (55.6)	2 (100.0)	3 (21.4)	8 (34.8)	10 (40.0)
Led to blinatumomab discontinuation [a]	2 (22.2)	1 (50.0)	2 (14.3)	4 (17.4)	5 (20.0)
Serious	1 (11.1)	1 (50.0)	1 (7.1)	2 (8.7)	3 (12.0)
Led to blinatumomab interruption [a]	3 (33.3)	1 (50.0)	3 (21.4)	6 (26.1)	7 (28.0)
Serious	2 (22.2)	1 (50.0)	2 (14.3)	4 (17.4)	5 (20.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] No fatal events were reported for this category.

Severity graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.

Source: CSR Table 12-3

2.7.2.2　全有害事象

25 例（100%）すべての被験者に TEAE が 1 件以上発現した。TEAE の発現率は 3 コホート間で同様であった。

グレード 4 の白血球減少症及び好中球減少症がそれぞれ 25 例中 2 例（8%）、無顆粒球症、骨髄毒性、好中球数減少、膵酵素増加、血小板数減少及び呼吸不全がそれぞれ 25 例中 1 例（4%）に発現した（器官別大分類及び基本語別の TEAE は M5.3.5.4-4　MT103-208 試験 CSR　Table 14-6.1.1 参照）。

2.7.2.3　比較的よく見られる有害事象

最も発現率が高かった TEAE は振戦（52%；25 例中 13 例）で、次いで発熱（44%；25 例中 11 例）、疲労（28%；25 例中 7 例）、下痢、浮腫及び肺炎（各 24%；25 例中 6 例）であった。最も

発現率が高かったグレード 3 以上の TEAE は、白血球減少症、血小板減少症及び肺炎（各 16% ; 25 例中 4 例）であった。

2.7.2.4　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある TEAE の発現率は 88%（25 例中 22 例）であった。最も発現率が高かった治験薬と関連のある TEAE は振戦（52% ; 25 例中 13 例）で、次いで発熱（24% ; 25 例中 6 例）、疲労及び会話障害（各 20% ; 25 例中 5 例）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 の治験薬と関連のある TEAE の発現率は、それぞれ 48%（25 例中 12 例）及び 12%（25 例中 3 例）であった。グレード 5 の治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE は M5.3.5.4-4　MT103-208 試験 CSR　Table 14-6.1.9 参照）。

2.7.2.5　死亡

データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）までに計 15 例が死亡し、このうち、5 例はコア試験中、10 例は追跡調査期間中（コア試験終了時来院後）に死亡した。コア試験中に死亡したすべての被験者の死因は、疾患進行であった。追跡調査期間中に死亡した 10 例中 6 例は疾患進行により死亡、2 例はその他の死因（HSCT 失敗後の多臓器不全が 1 例、ブリナツモマブ投与終了後の治療後の心原性ショックが 1 例）により死亡、残り 2 例は有害事象（グレード 5）により死亡し、事象の内訳は、肺炎及び疾患進行がそれぞれ 1 例であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

2.7.2.6　その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現率は 92%（25 例中 23 例）であった。重篤な TEAE の発現率は 3 コホート間で同程度であった。発現率が 10%以上の重篤な TEAE は、肺炎（24% ; 25 例中 6 例）、医療機器関連感染（20% ; 25 例中 5 例）及び発熱（16% ; 25 例中 4 例）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率は 40%（25 例中 10 例）であり、コホート 1 + コホート 3（34.8% ; 23 例中 8 例）と比較してコホート 2（100% ; 2 例中 2 例）で高かった。発現率が 5%以上の治験薬と関連のある重篤な TEAE は、失語症及び脳症（各 8% ; 25 例中 2 例）であった。その他の治験薬と関連のある重篤な TEAE は、それぞれ 1 例（各 4%）に発現した。

2.7.2.7　投与中断に至った有害事象

投与中断に至った TEAE の発現率は 44%（25 例中 11 例）であった。発現率が 5%以上であった投与中断に至った TEAE は、脳症及び会話障害（各 8% ; 25 例中 2 例）であった。

2.7.2.8　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の発現率は 24%（25 例中 6 例）であった。発現率が 5%以上であった投与中止に至った TEAE は、脳症、てんかん及び傾眠（各 8% ; 25 例中 2 例）であった。

2.7.2.9 注目すべき有害事象

ブリナツモマブ臨床開発プログラムの注目すべき有害事象は、神経学的事象、感染症、サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome：CRS）、肝酵素上昇、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）、投薬過誤、血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、免疫グロブリン減少、毛細血管漏出症候群、血栓塞栓事象（播種性血管内凝固を含む）及び白質脳症であった。白質脳症は認められなかった。以下、各注目すべき TEAE について要約する。

2.7.2.9.1 神経学的事象

神経学的事象の発現率は 72%（25 例中 18 例）であった。発現率が 10%以上であった事象は、振戦（52%；25 例中 13 例）、会話障害（20%；25 例中 5 例）、浮動性めまい及び脳症（各 12%；25 例中 3 例）であった。重篤な神経学的事象の発現率は 32%（25 例中 8 例）であった。グレード 3 以上の神経学的事象の発現率は 28%（25 例中 7 例）であった。生命を脅かす恐れのある（グレード 4）又は致死的（グレード 5）な神経学的事象は認められなかった。

2.7.2.9.2 感染症

感染症関連の事象の発現率は 68%（25 例中 17 例）であった。発現率が 10%以上であった事象は、肺炎（24%；25 例中 6 例）、医療機器関連感染（20%；25 例中 5 例）及び鼻咽頭炎（12%；25 例中 3 例）であった。重篤な感染症関連の事象の発現率は 52%（25 例中 13 例）であった。グレード 3 以上の感染症関連の事象の発現率は 44%（25 例中 11 例）であった。致死的な肺炎が 1 例（4%）に認められた。

2.7.2.9.3 サイトカイン放出症候群（CRS）

狭域検索により該当する事象を抽出した結果、CRS 関連の事象は認められなかった。広域検索により該当する事象を抽出した結果、CRS 関連の事象の発現率は 84%（25 例中 21 例）であった。発現率が 10%以上であった CRS 関連の事象は、発熱（44%；25 例中 11 例）、疲労（28%；25 例中 7 例）、浮腫（24%；25 例中 6 例）、咳嗽（20%；25 例中 5 例）、悪寒、浮動性めまい及び多汗症（各 12%；25 例中 3 例）であった。重篤な CRS 関連の事象の発現率は 32%（25 例中 8 例）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 の CRS 関連の事象の発現率は、それぞれ 28%（25 例中 7 例）及び 4%（25 例中 1 例）であった。致死的な CRS 関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.4 肝酵素上昇

狭域検索の結果、肝酵素上昇関連の事象の発現率は 12%（25 例中 3 例）であり、広域検索の結果、追加された事象はなかった。事象の内訳は、黄疸、アンチトロンビン III 減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇（各 4%；25 例中 1 例）であった。いずれの事象も重篤ではなかった。グレード 3 の肝酵素上昇が 1 例（4%）に発現し、本事象は治験薬と関連なしと判断され

た。データカットオフ時点（2014 年 7 月 10 日）で本事象は消失していなかった。グレード 4 及び致死的な肝酵素上昇関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.5 Infusion reaction

狭域検索の結果、infusion reaction 関連の事象の発現率は 12%（25 例中 3 例）であった。事象の内訳は、発熱（8% ; 25 例中 2 例）、注入に伴う反応、呼吸不全及び頻呼吸（各 4% ; 25 例中 1 例）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 の infusion reaction 関連の事象の発現率は、それぞれ 8%（25 例中 2 例）及び 4%（25 例中 1 例）であった。重篤な infusion reaction 関連の事象が 2 例（8%）の被験者に発現した（注入に伴う反応及び呼吸不全）。広域検索の結果、さらに 2 例が追加され、疲労、PO2 低下及び多汗症の事象が追加された。2 事象（注入に伴う反応及び呼吸不全）が重篤と判断された。グレード 3 以上及びグレード 4 の infusion reaction 関連の事象の発現率は、それぞれ 8%（25 例中 2 例）及び 4%（25 例中 1 例）であった。いずれの検索方法でも致死的な infusion reaction 関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.6 腫瘍崩壊症候群（TLS）

狭域検索の結果、TLS 関連の事象は認められなかった。広域検索の結果、TLS 関連の事象の発現率は 12%（25 例中 3 例）であった。事象の内訳は、血中尿酸増加、低カルシウム血症及び腎不全（各 4% ; 25 例中 1 例）であった。重篤、グレード 3、グレード 4 又は致死的な TLS 関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.7 投薬過誤

投薬過誤関連の事象（偶発的過量投与及び薬剤誤投与）は 8%（25 例中 2 例）の被験者で認められた。いずれの事象も治験実施計画書の規定に従って重篤と判断されたが、グレード 3 以上ではなかった。

2.7.2.9.8 血球減少症

狭域検索の結果、血球減少症関連の事象の発現率は 32%（25 例中 8 例）であった。広域検索の結果、被験者は追加されなかった。広域検索の結果、発現率が 5%以上であった血球減少症関連の事象は、血小板減少症（20% ; 25 例中 5 例）、白血球減少症（16% ; 25 例中 4 例）、貧血、好中球減少症、血小板数減少及び白血球数減少（各 8% ; 25 例中 2 例）であった。重篤な血球減少症関連の事象の発現率は 8%（25 例中 2 例）であった。グレード 3 以上及びグレード 4 の血球減少症関連の事象の発現率は、それぞれ 32%（25 例中 8 例）及び 20%（25 例中 5 例）であった。致死的な血球減少症関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.9 好中球減少症

狭域検索の結果、好中球減少症関連の事象の発現率は 12%（25 例中 3 例）であった。事象の内訳は、好中球減少症（8%；25 例中 2 例）、無顆粒球症及び好中球数減少（各 4%；25 例中 1 例）であった。狭域検索の結果、グレード 3 以上及びグレード 4 の好中球減少症関連の事象の発現率は、いずれも 12%（25 例中 3 例）であった。広域検索の結果、4 例の被験者が追加された。追加された事象は、白血球減少症及び白血球数減少であった。いずれの検索方法でも、重篤な好中球減少症関連の事象（無顆粒球症及び好中球減少症）は 1 例（4%）に認められた。広域検索の結果、グレード 3 以上及びグレード 4 の好中球減少症関連の事象の発現率は、それぞれ 24%（25 例中 7 例）及び 16%（25 例中 4 例）であった。いずれの検索方法でも、致死的な好中球減少症関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.10 リンパ球減少症

狭域検索の結果、リンパ球減少症関連の事象は認められなかった。広域検索の結果、リンパ球減少症関連の事象の発現率は 24%（25 例中 6 例）であった。事象の内訳は、白血球減少症（16%；25 例中 4 例）及び白血球数減少（8%；25 例中 2 例）であった。重篤なリンパ球減少症関連の事象は認められなかった。グレード 3 以上及びグレード 4 のリンパ球減少症関連の事象の発現率は、それぞれ 20%（25 例中 5 例）及び 8%（25 例中 2 例）であった。致死的なリンパ球減少症関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.11 免疫グロブリン減少

免疫グロブリン減少関連の事象の発現率は 8%（25 例中 2 例）であった。いずれも血中免疫グロブリン G 減少であった。重篤、グレード 3、グレード 4 又は致死的な免疫グロブリン減少関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.12 毛細血管漏出症候群

狭域検索の結果、毛細血管漏出症候群関連の事象は認められなかった。広域検索の結果、毛細血管漏出症候群関連の事象の発現率は 36%（25 例中 9 例）であった。事象の内訳は、浮腫（24%；25 例中 6 例）、末梢性浮腫、胸水及び低血圧（各 4%；25 例中 1 例）であった。重篤、グレード 3、グレード 4 又は致死的な毛細血管漏出症候群関連の事象は認められなかった。

2.7.2.9.13 血栓塞栓事象

血栓塞栓関連の事象の発現率は 16%（25 例中 4 例）であった。事象の内訳は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症（各 8%；25 例中 2 例）、塞栓症及び血栓症（各 4%；25 例中 1 例）であった。播種性血管内凝固は認められなかった。重篤な血栓塞栓関連の事象の発現率は 8%（25 例中 2 例）であった。グレード 3 以上の血栓塞栓関連の事象の発現率は 12%（25 例中 3 例）であった。グレード 4 又は致死的な血栓塞栓関連の事象は認められなかった。

2.7.3 臨床検査値の評価

コア試験中に、全体で、重要な血液生化学検査項目でグレード 0 又は 1 からグレード 4 への悪化が認められたのは、GGT（グレード 0 から；4%［25 例中 1 例］）であった。重要な血液学的検査項目でグレード 0 又は 1 からグレード 4 への悪化が認められたのは、血小板数（グレード 1 から；4%［25 例中 1 例］）、WBC（グレード 0 から；16%［25 例中 4 例］、グレード 1 から；4%［25 例中 1 例］）、リンパ球数（グレード 0 から；8%［25 例中 2 例］、グレード 1 から；12%［25 例中 3 例］）及び好中球数（グレード 0 から；16%［25 例中 4 例］）であった。

2.7.4 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

コア試験中に、全体で、心拍数で異常高値（120 bpm 超）及び異常低値（50 bpm 未満）を示した被験者の割合は、それぞれ 4%（25 例中 1 例）及び 12%（25 例中 3 例）であった。収縮期血圧で異常高値（160 mmHg 以上）及び異常低値（90 mmHg 以下）を示した被験者の割合は、それぞれ 24%（25 例中 6 例）及び 44%（25 例中 11 例）であった。拡張期血圧で異常高値（105 mmHg 以上）を示した被験者は認められず、異常低値（50 mmHg 以下）を示した被験者の割合は、40%（25 例中 10 例）であった。体重で異常増加（ベースライン値から 10%以上増加）を示した被験者の割合は、16%（25 例中 4 例）であり、異常減少（ベースライン値から 10%以上減少）を示した被験者は認められなかった。異常体温（39°C 超）を示した被験者は認められなかった。

3. 結論

多くの前治療歴を有する成人の再発／難治性 DLBCL 患者を対象とした継続中の本第 II 相臨床試験において、ブリナツモマブの抗腫瘍効果が示された。1 サイクル目に最初の 2 用量を 1 週間ずつ投与後に目標用量を 6 週間投与する 9/28/112 µg/day の用量漸増法（コホート 1 及びコホート 3）は、実施可能な用法であることが証明された。本治験での安全性プロファイルは他の第 II 相試験での結果と一致していた。

本治験の主要評価項目である 1 サイクル目終了後の ORR は 42.9%（21 例中 9 例）（95% CI：21.8%～66.0%）であった。4 例が CR、5 例が PR に達した。ORR が 15%未満と設定した帰無仮説は棄却され、Simon の 2 段階デザインの規定に沿って、DLBCL 患者を対象としたブリナツモマブの開発継続は妥当と考えられた。奏効期間の中央値は 11.6 カ月であった。本主要解析時点で、無増悪生存期間の中央値は 3.7 カ月であり、OS の中央値は 7.7 カ月であったが、本治験は継続中であるため、これらのデータは未成熟であった。

DLBCL 患者におけるブリナツモマブの PK は線形性を示し、時間非依存的であった。ブリナツモマブを 9 µg/day から 112 µg/day の用量範囲で cIV 投与したとき、ブリナツモマブの C_{ss} の平均値は用量増加に伴って増加した。

本治験は、有効性評価項目である奏効期間、無増悪生存期間及び OS の評価のため、追跡調査を継続することとした。

4.　有害事象の叙述

4.1　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.9-7 に要約する（2014 年 7 月 10 日データカットオフ時点）。

表 2.7.6.9-7　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（2014 年 7 月 10 日データカットオフ時点）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
1	[redacted]	X	X	肺炎 脳症、脳症、医療機器関連感染、食道炎
2	[redacted]	X		疾患進行
3	[redacted]		X	失語症
4	[redacted]		X	神経学的症状、胸膜炎、肺炎、会話障害、振戦、偶発的過量投与
5	[redacted]		X	失語症、肺炎
6	[redacted]		X	神経学的症状、無顆粒球症、好中球減少症、薬剤誤投与、発熱、肺炎、会話障害
7	[redacted]		X	発熱
8	[redacted]		X	医療機器関連感染、肺感染、発熱、発熱
9	[redacted]		X	背部痛
10	[redacted]		X	ヘルペスウイルス感染
11	[redacted]		X	深部静脈血栓症
12	[redacted]		X	注入に伴う反応、脳症
13	[redacted]		X	副腎機能不全、大葉性肺炎
14	[redacted]		X	てんかん、てんかん、てんかん、呼吸不全、骨髄毒性
15	[redacted]		X	ウイルス感染、発熱、疼痛
16	[redacted]		X	医療機器関連感染、カテーテル留置部位感染
17	[redacted]		X	膵酵素増加
18	[redacted]		X	椎間板突出
19	[redacted]		X	痙攣、脱水、浮動性めまい、失神
20	[redacted]		X	医療機器関連感染
21	[redacted]		X	医療機器関連感染
22	[redacted]		X	肺炎、肺炎
23	[redacted]		X	肺炎、肺塞栓症、上室性頻脈、深部静脈血栓症

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、M5.3.5.4-4　MT103-208 試験 CSR　14.6.2 項参照。

2.7.6.10 MT103-104 試験【参考資料：5.3.5.4-5(1)、5.3.5.4-5(2)】

治験の標題：成人の再発非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma：NHL）患者を対象に二重特異性 T 細胞結合抗体 MT103 の持続投与の忍容性及び安全性を検討した非盲検多施設共同第 I 相試験

1.　試験デザイン及び計画の要約

1.1　実施国及び実施施設数

ドイツ、9 施設

1.2　治験期間

治験開始日：2004 年 6 月 22 日（最初の被験者の組入れ日）
治験終了日：2012 年 4 月 17 日（最後の被験者の追跡調査完了日）
総括報告書作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
総括報告書追補作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（PK 解析結果）

1.3　開発のフェーズ

第 I 相

1.4　目的

1.4.1　主要目的

再発 NHL 患者にブリナツモマブを様々な用量で持続点滴静脈内（continuous intravenous：cIV）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

1.4.2　副次目的

- ブリナツモマブの PK を評価する。
- ブリナツモマブの薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する（サイトカイン濃度、T 細胞数及び B 細胞数）。
- ブリナツモマブの抗腫瘍効果（疾患の客観的奏効に基づく）を評価する。

1.5　治験方法

本治験は、再発 NHL 患者を対象にブリナツモマブの安全性、忍容性及び最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を評価する用量漸増試験である。ブリナツモマブは、0.5～90 μg/m^2/day の範囲の 7 つの用量レベルで 4 又は 8 週間 cIV 投与された。まず、様々なステロイドを併用投与する 42 例の被験者を組み入れた後、中枢神経系（central nervous system：CNS）の有害事象の軽減の評

価、及びさらに幅広い患者群、特にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）患者における使用経験の収集を目的として、ブリナツモマブ 60 μg/m^2/day を投与する 34 例を追加で組み入れることとした。各被験者で 1 又は 2 段階の用量漸増（5/［15］/60 μg/m^2/day）を毎週実施し、あわせて様々なステロイド又は既定のデキサメタゾンによる併用治療を行った。

各コホートの詳細は 1.8.1 項に示す。

本治験のコホート $5_{(60/60)}$以上、コホート $5_{PPS(5/60)}$以上及びコホート $5_{(5/15/60)}$以上の評価スケジュールをそれぞれ表 2.7.6.10-1、表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-1　評価スケジュール：コホート 5(60/60)以上

Study Period	SCR	Treatment week 1										Treatment week 2			Treatment week 3- 4 {5-8}			EoI ±1 day	Follow–up ± 3 days	
Study Days (D)	-21 to -1	1				2	3		4	5	6	7	8	10	12	15, 22, {29, 36, 43, 50}	17, 24	19, 26 {33, 40 47, 54}	29^{4w} or {57}	$43^{4w\ or\ \{71\}}$ [7]	EoS[7] 57^{4w} or {85}
		Initial Exposure				Maintenance Phase =======>>															
Hours		-6 to -2	45'/2 ±5'	6 ±30'	10 to 12	24 ±2h	48 ± 2h	54 ± 2h													
Medical History[1]	x																				
Physical Examination	x	x											x			x			x	x	x
Neurologic Examination	x																				x
Sono/Ultrasound [13]	x															x[5]			x		
Vital Signs	x	x	x	every 120 min[4] from 2 to 30 h after start			x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Temperature		x	x				x		x	x						x			x		
ECG	x															x[5]			x		x
EEG [13]						x[12]															
CSF[13]	x					x[10]															
Safety Lab	x	x[3]				x	x		x	x			x	x	x	x			x	x	x
Urine analysis	x	x[3]				x	x		x	x				x		x			x	x	x
PD Markers (tryptophan, kynurenine, granzyme B, angiopoietin-2)		x					x						x			15/29			x		
PK Sampling		x					x						x			15/29			after end of inf. [6]		
Lymphocyte subsets	x[2]	x					x						x			15/22/29/ 43			x		x
Serum cytokines		x		x	x								x								
Pregnancy Test /ECOG	x																				x
Immunogenicity / HAMA	x																				x

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.10-1　評価スケジュール：コホート 5(60/60)以上（続き）

Study Period	SCR	Treatment week 1											Treatment week 2			Treatment week 3- 4 {5-8}			EoI ±1 day	Follow–up ± 3 days	
Study Days (D)	-21 to -1	1				2	3	4	5	6	7		8	10	12	15, 22, {29, 36, 43, 50}	17, 24	19, 26 {33, 40 47, 54}	29^{4w} or {57}	$43^{4w\ or\ \{71\}(7)}$	EoS(7) 57^{4w} or {85}
		Initial Exposure				Maintenance Phase =======>>															
Hours		-6 to -2	45'/2 ±5'	6 ±30'	10 to 12	24 ±2h	48 ± 2h	54 ± 2h													
IgA, IgG, IgM, IgE	x															29			x		x
Hepatitis / HIV Test	x																				x
Concomitant Medication	Continuously throughout the whole study																				
AE / SAE Assessment	Continuously throughout the whole study																				
Bone Marrow Biopsy	x															29(9)			x(9)		x(14)
Tumor Assessment (CT)	x(11)															29			x		x(8)
MRI cranial	x																				

Days in { } apply only to subjects who undergo 8-week treatment

AE = adverse event; CR = complete response; CSF = cerebrospinal fluid; CT = computed tomography; D = day; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EEG = electroencephalogram; EoI = end of infusion; EoS = end of study; 4w = 4 weeks; h = hour; HAMA = human anti-murine antibodies; HIV = human immunodeficiency virus; inf. = infusion; Lab = laboratory; min = minutes; PD = pharmacodynamics; SAE = serious adverse event; SCR = screening; Sono = sonography.

1: including demographics, in-, exclusion criteria

2: within 15 to 6 days prior to D1

3: could be taken up to 18 hours prior to infusion start

4: every 120 minutes; during night hours monitor observation was recommended, alternatively control of vital signs every 4 hours

5: bi-weekly, Sono/Ultrasound only until EoI

6: 0h, 1h, 2h, 4h, 6h, 12h, 24h after EoI

7: to be performed also after early discontinuation

8: not for PD

9: only in case of bone marrow involvement at SCR

10: CSF within D2-D4

11: within 28 days prior to D1

12: EEG recommended 24-54h after start of infusion

13: recommended

14: only in case of bone marrow involvement at SCR or in case of CR

Source: CSR Table 7-10

表 2.7.6.10-2　評価スケジュール：コホート 5PPS(5/60)以上

Study Period	SCR	Treatment week 1										Treatment week 2					Treatment week 3 - 4 {5-8}			EoI ±1 day	Follow–up ± 3 days	
Study Days (D)	-21 to -1	1 Initial Exposure				2	3 Initial Phase =======>>		4	5	6	7	8 Maintenance Phase =======>>	9	10	11	12	15, 22, {29, 36, 43, 50}	17, 24	19, 26 {33, 40 47, 54}	29^{4w} or {57}	43^{4w} or {71} (7)	EoS(7) 57^{4w} or {85}
Hours		-6 to -2	45'/ 2 ±5'	6 ±30 '	10 to 12	24 ±2h	48 ± 2h	54 ± 2h															
Medical History(1)	x																						
Physical Examination	x	x											x					x			x	x	x
Neurologic Examination	x																						x
Sono/Ultrasound (14)	x																	x(5)			x		
Vital Signs	x	x	x	every 120 min(4) from 2 to 30 h after start			x*	x	x	x	x	x	x(4)	x(4)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Temperature		x	x				x		x	x			x(4)	x(4)				x			x		
ECG	x																	x(5)			x		x
EEG (14)						x(13)									x(13)								
CSF(14)	x									x(11)							x(11)						
Safety Lab	x	x(3)				x	x		x	x			xprior	x	x	x	x	x			x	x	x
Urine analysis	x	x(3)				x	x		x	x					x			x			x	x	x
PD Markers (tryptophan, kynurenine, granzyme B, angiopoietin-2)		x					x						xprior		x(15)			15/29			x		
PK Sampling		x	x	x	x	x	x						x(10)	x				x			after end of inf. (6)		
Regulatory T-cell analyses	x	x					x						x					x			x		x
Lymphocyte subsets	x(2)	x	x	x	x	x	x						x(10)	x				x	x		x		x

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.10-2　評価スケジュール：コホート 5PPS(5/60)以上（続き）

Study Period	SCR	Treatment week 1										Treatment week 2					Treatment week 3 - 4 {5-8}			EoI ±1 day	Follow–up ± 3 days	
		1				2	3		4	5	6	7	8	9	10	11	12						
Study Days (D)	-21 to -1	Initial Exposure				Initial Phase =======>>							Maintenance Phase =======>>					15, 22, {29, 36, 43, 50}	17, 24	19, 26 {33, 40 47, 54}	29[4w] or {57}	43[4w] or {71}[(7)]	EoS[(7)] 57[4w] or {85}
Hours		-6 to -2	45'/ 2 ±5'	6 ±3 0'	10 to 12	24 ±2 h	48 ± 2h	54 ± 2h															
Serum cytokines	x	x	x	x	x	x	x						x[(10)]	x				15/29	x		x		
Pregnancy Test and ECOG	x																						x
Immunogenicity / HAMA	x																						x
IgA, IgG, IgM, IgE	x																	29			x		x
Hepatitis / HIV Test	x																						x
Concomitant Medication	Continuously throughout the whole study																						
AE / SAE Assessment	Continuously throughout the whole study																						
Bone Marrow Biopsy	x																	29[(9)]			x[(9)]		x[(9)]
Tumor Assessment (CT)	x[(12)]																	29			x		x[(8)]
MRI cranial	x																						

Days in { } apply only to subjects who undergo 8-week treatment

AE = adverse event; CR = complete response; CSF = cerebrospinal fluid; CT = computed tomography; D = day; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EEG = electroencephalogram; EoI = end of infusion; EoS = end of study; 4w = 4 weeks; h = hour; HAMA = human anti-murine antibodies; HIV = human immunodeficiency virus; inf. = infusion; Lab = laboratory; min = minutes; PD = pharmacodynamics; SAE = serious adverse event; SCR = screening; Sono = sonography.

1: including demographics, in-, exclusion criteria

2: within 15 to 6 days prior to D1

3: could be taken up to 18 hours prior to infusion start (but at least prior PPS administration)

4: every 120 minutes; during night hours monitor observation was recommended, alternatively control of vital signs every 4 hours

5: bi-weekly, Sono/Ultrasound only until EoI

6: 0h, 1h, 2h, 4h, 6h, 12h, 24h after EoI

7: to be performed also after early discontinuation

8: not for PD

9: only in case of bone marrow involvement at SCR or in case of CR

10: prior dose increase, 45 minutes, 2h, 6h, 10-12h after dose increase

11: CSF on D5 and D12, ie, 48h after stop of PPS

表 2.7.6.10-2　評価スケジュール：コホート 5PPS(5/60)以上（続き）

12: within 28 days prior to D1
13: EEG recommended 24-54h after start of infusion and 24-54h after dose increase
14: recommended
15: 48h after dose increase
Source: CSR Table 7-11

表 2.7.6.10-3　評価スケジュール：コホート 5(5/15/60)以上

Study Period	SCR	Treatment week 1										Treatment week 2					Treatment week 3- 4 {5-8}						EoI ±1 day	FOLLOW – UP ± 3 days	
Study Days (D)	-21 to -1	1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	18	22, {29, 36, 43, 50}	17,24	19,26 {33, 40, 47, 54}	29^{4w} or {57}	43^{4w} or {71}(7)	$EoS\ 57^{4w}$ or {85}(7)
		Initial Exposure				Initial step phase						Intermediate step phase													
Hours		-6 to -2	45'/ 2±5'	6 ±30'	10 to 12	24 ±2h	48 ± 2h	54 ± 2h									Maintenance Phase =======>>								
Medical History(1)	x																								
Physical Examination	x	x										x					x			x			x	x	x
Neurologic Examination	x																								x
Sono/Ultrasound (14)	x																x(5)			x(5)			x		
Vital Signs	x	x	x	every 120 min(4) from 2 to 30 h after start			x	x	x	x	x	x	x(4)	x(4)	x	x	x	x(4)	x(4)	x	x	x	x	x	x	x
Temperature		x	x				x		x	x			x(4)	x(4)				x(4)	x(4)		x			x		
ECG	x																	x			x(5)			x		x
EEG (14)							x(13)							x(13)					x (13)							
CSF(14)	x						x(11)							x(11)					x(11)							
Safety Lab	x	x(3)				x	x		x	x		x prior	x	x	x	x	x pri or	x	x	x	17	19	x	x	x
Urine analysis	x	x(3)				x	x		x	x				x			x			x	17	19	x	x	x
Urine (PK)																		x							
PD Markers (tryptophan, kynurenine, granzyme B, angiopoietin-2)		x					x					x prior		x(15)			x pri or			29	17(15)		x		
PK Sampling		x					x					x prior		x(15)			x pri or			29	17(15)		after EOI (6)		

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.10-3　評価スケジュール：コホート 5(5/15/60)以上（続き）

Study Period	SCR	Treatment week 1										Treatment week 2					Treatment week 3- 4 {5-8}						EoI ±1 day	FOLLOW – UP ± 3 days	
Study Days (D)	-21 to -1	1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	18	22, {29, 36, 43, 50}	17,24	19,26 {33, 40, 47, 54}	29[4w] or {57}	43[4w] or {71}[(7)]	EoS 57[4w] or {85}[(7)]
		Initial Exposure				Initial step phase						Intermediate step phase													
Hours		-6 to -2	45'/ 2±5'	6 ±30'	10 to 12	24 ±2h	48 ± 2h	54 ± 2h									Maintenance Phase ========>>								
Lymphocyte subsets	x[(2)]	x					x					x[prior]					x[prior]			22/29/43			x		x
Serum cytokines		x		x	x							x[(10)]					x[(10)]								
Pregnancy Test / ECOG	x																								x
Immunogenicity / HAMA	x																								x
IgA, IgG, IgM, IgE	x																			29			x		x
Hepatitis / HIV Test	x																								x
Concomitant Medication	Continuously throughout the whole study																								
AE / SAE Assessment	Continuously throughout the whole study																								
Bone Marrow Biopsy	x																			29[(9)]			x[(9)]		x[(9)]
Tumor Assessment (CT)	x[(12)]																			29			x		x[(8)]
MRI cranial	x																								

Days in { } apply only to subjects who undergo 8-week treatment

AE = adverse event; CR = complete response; CSF = cerebrospinal fluid; CT = computed tomography; D = day; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EEG = electroencephalogram; EoI = end of infusion; EoS = end of study; 4w = 4 weeks; h = hour; HAMA = human anti-murine antibodies; HIV = human immunodeficiency virus; inf. = infusion; Lab = laboratory; min = minutes; PD = pharmacodynamics; SAE = serious adverse event; SCR = screening; Sono = sonography.

1: including demographics, in-, exclusion criteria

2: within 15 to 6 days prior to D1

3: could be taken up to 18 hours prior to infusion start (but at least prior PPS administration)

4: every 120 minutes; during night hours monitor observation was recommended, alternatively control of vital signs every 4 hours

5: bi-weekly, Sono/Ultrasound only until EoI

6: 0h, 1h, 2h, 4h, 6h, 12h, 24h after EoI

7: to be performed also after early discontinuation

表 2.7.6.10-3　評価スケジュール：コホート 5(5/15/60)以上（続き）

8: not for PD
9: only in case of bone marrow involvement at SCR or in case of CR
10: prior dose increase, 6h, 10-12h after dose increase
11: CSF with D2-D4, D9-D11, and D16-D18
12: within 28 days prior to D1
13: EEG recommended 24-54h after start of infusion and 24-54h after dose increase
14: recommended
15: 48h after dose increase
Source: CSR Table 7-12

1.6　被験者数

目標組入れ被験者数

約 80 例

実際の組入れ被験者数

76 例

1.7　診断及び適格性の主な基準

- 18 歳以上の患者
- 治療を要し根治的治療に適格でないと組織学的に確認された初回又はそれ以降（2 回目、3 回目等）の再発濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）（グレード I/II）、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma：MCL）、又は小リンパ球性リンパ腫患者。治験後期に適格性基準が改訂され、DLBCL 患者も組入れ可能となった。
- CT スキャンで確認された測定可能病変を有する患者
- 米国東海岸がん臨床試験グループの performance status が 2 以下の患者
- 余命 6 カ月以上の患者
- NHL による CNS 浸潤が認められる若しくは疑われる患者、重要な CNS の症状の既往歴若しくは現病歴、5 年以内の B 細胞性リンパ腫を除く悪性腫瘍の既往歴、活動性感染症、又はヒト抗マウス抗体を有する患者は本治験から除外された。

1.8　被験薬、用量及び投与方法

1.8.1　治験薬

本治験は非盲検試験であり、治験薬はブリナツモマブのみであった。

ブリナツモマブは 4 又は 8 週間 cIV 投与された。被験者は 3 + 3 デザインの規定及びデータ評価委員会の推奨に基づき、3～6 例の被験者から構成される各コホートに組み入れられた。開始用量は 0.5 μg/m^2/day とした。最初の 3 コホートの被験者には、治療期間をとおして一定量（すなわち開始用量及び維持用量が同じ）の治験薬が投与された。コホート 4 以降では様々な用法を検討した。

コホート 1 及びコホート 2 の最初の 3 例には高用量のステロイドが併用された。コホート 1 で用量制限毒性（dose-limiting toxicities：DLT）が発現した場合には、コホート 2 の用量レベルでステロイドを減量して併用するコホート（コホート 2$_{reduced}$）に新たに 3 例の被験者を組み入れることとした。

コホート 4（開始用量 5 μg/m^2/day、維持用量 15 μg/m^2/day）、コホート 4$_{ramp}$（開始用量の 5 μg/m^2/day から維持用量の 15 μg/m^2/day まで漸増）及びコホート 4$_{flat}$（開始用量、維持用量共に 15 μg/m^2/day）で有害事象に差が見られなかったことから、治験薬を固定用量で投与するコホート 4.5$_{flat}$（30 μg/m^2/day）及びコホート 5$_{flat}$（新たな治験薬［CTM III］が投与されたコホート 5$_{flat\ new}$ を含む）（60 μg/m^2/day）を評価し、いずれもデータ評価委員会により安全性が確認された。コホート 5.5（90 μg/m^2/day）の最初の被験者で早期に重篤な CNS の有害事象（痙攣）が発現し治験を中止したことから、早期の CNS 事象に対して高リスクと考えられる被験者において高用量ステロイドの早

期併用及び追加の安全性対策を検討するコホート $5_{adapted}$（60 μg/m^2/day）が追加された。実際に、後ろ向きの解析から、投与開始時の B 細胞：T 細胞の比率が低い（1：10 未満）B 細胞性 NHL 患者は CNS 事象発現のリスクが高い可能性が示された。最初にコホート $5_{adapted}$ に組み入れられた B 細胞：T 細胞の比率が低い被験者において、高用量のステロイドが併用されたにもかかわらず CNS 事象が早期に発現したが、B 細胞：T 細胞の比率が 1：10 以上の 1 例では発現しなかった。

このことから、治験実施計画書改訂第 12.0 版以降、B 細胞：T 細胞の比率が低い（1：10 未満）被験者は最初の 1 週間は低用量、その後維持用量まで増量し（コホート $5_{(15/60)}$、コホート $5_{(5/60)}$及びコホート $5_{lowBT(5/15/60)}$）、比率が高い（1：10 以上）被験者は維持用量と同じ用量で投与開始することとした。また、治験実施計画書改訂第 14.0 版以降、CNS 事象の軽減策として Pentosan polysulfate SP54®（PPS）の追加が検討された（コホート $5_{PPS(5/60)}$）。

その後、全被験者の治療を並べてベネフィット／リスク比を比較するため、治験実施計画書改訂第 16.0 版以降、B 細胞：T 細胞の比率が高い（1：10 以上）被験者も低い用量から投与開始し、維持用量まで増量することとした（コホート $5_{highBT(5/15/60)}$）。

また、治験実施計画書改訂第 15.0 版において DLBCL 患者が組入れ可能となり、これらの被験者のための新たなコホート（コホート $5_{DLBCL(5/15/60)}$）が追加された。また、第 16.0 版では DLBCL 患者における CNS 事象の軽減のため、デキサメタゾンを投与する新たなコホート（コホート $5_{DLBCL(5/15/60)DEX}$）が追加された。これらの被験者には、ブリナツモマブが 1 週目は 5 μg/m^2/day、2 週目は 15 μg/m^2/day、3 週目以降は 60 μg/m^2/day の用量で 4 又は 8 週間 cIV 投与された。

1.9　治療期間

全被験者は、DLT 又は意義のある疾患進行が認められない限り少なくとも 4 週間の治験薬投与を受けた。4 週目に安定以上の治療効果が認められた被験者には、さらに 4 週間の治験薬投与を可能とし、1 サイクル目として合計で最大 8 週間治験薬が投与された。DLT 又は意義のある疾患進行が認められた被験者は、追跡調査来院の完了後に治験を中止することとした。

治験終了時（end of study：EoS）の来院は治験薬の最終投与から 4 週間後に行うこととした。コア試験（1 サイクル［最大 8 週間］の治療と、その後の 4 週間の追跡調査期間と定義）の完了後、臨床的ベネフィット（参考評価により確認された測定可能病変の縮小）が認められた被験者には、各被験者の開始用量又は既に評価されデータ評価委員会により安全性が確認された用量で、投与終了の約 3 カ月後に追加治療が提供された。

1.10　治験の評価項目

1.10.1　主要評価項目

有害事象（臨床症状、臨床検査値異常、重篤な有害事象及び治療を制限する有害事象）の発現率

1.10.2　副次評価項目

- 血清中ブリナツモマブ濃度
- 末梢リンパ球：B 細胞数及び T 細胞数

- 血清中サイトカイン濃度
- 米国国立がん研究所がスポンサーである国際ワークショップにより標準化された治療効果判定規準（Cheson criteria としても知られる）に基づく客観的奏効

1.11 統計手法

症例数の設定根拠

本治験はブリナツモマブを cIV 投与し、用量を漸増したときの安全性及び忍容性を評価するようデザインされており、統計学的根拠に基づく正式な症例数の算出は不要と考えられた。

各コホートの被験者数を 3 又は 6 例とし、治験薬投与を受ける被験者は約 80 例と見積もった。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
- FAS：安全性解析対象集団と同じ

治験実施計画書に適合した対象集団は設定せず、すべてのデータの解析は FAS（安全性解析対象集団）を用いて実施した。

解析方法

統計解析は記述的に行った。奏効期間は、完全寛解（complete response：CR）、未確定 CR（unconfirmed CR：CRu）又は部分寛解（partial response：PR）が最初に認められた時点から、疾患進行、新たな抗腫瘍療法の開始、又は死亡のいずれか早い時点までの期間として測定した。疾患進行、新たな抗腫瘍療法の開始、又は死亡が認められない被験者においては最終来院日で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法を用いて奏効期間の中央値、第 1 及び第 3 四分位数を推定し、符号検定を用いて中央値の両側 95% CI を算出した。サイトカイン濃度及びリンパ球数は記述統計量を用いて解析した。

2. 結果の要約

2.1 被験者の内訳

各コホートの被験者数を表 2.7.6.10-4 に示す。

本治験には、合計 76 例の被験者が組み入れられ、全被験者にブリナツモマブが投与された。コホート数は 20 であり、用量別に以下の 6 つのグループが定義された。

- 5 μg/m^2/day 以下グループ：5 μg/m^2/day 以下のブリナツモマブが投与されたコホート（コホート 1、コホート 2、コホート 2$_{reduced}$ 及びコホート 3）の被験者
- 15 μg/m^2/day グループ：15 μg/m^2/day のブリナツモマブが投与されたコホート（コホート 4、コホート 4$_{flat}$ 及びコホート 4$_{ramp}$）の被験者
- 30 μg/m^2/day グループ：30 μg/m^2/day のブリナツモマブが投与されたコホート（コホート 4.5$_{flat}$ 及びコホート 4.5$_{ramp}$）の被験者

- 60 μg/m^2/day 固定グループ：減量せずに 60 μg/m^2/day のブリナツモマブが投与されたコホート（コホート 5_{flat}、コホート $5_{flat\ new}$ 及びコホート $5_{adapted}$）の被験者
- 60 μg/m^2/day 漸増グループ：60 μg/m^2/day より低用量で投与開始し、既定の期間後に 60 μg/m^2/day に増量したコホート（コホート $5_{(15/60)}$、コホート $5_{(5/60)}$、コホート $5_{PPS(5/60)}$、コホート $5_{lowBT(5/15/60)}$、コホート $5_{highBT(5/15/60)}$、コホート $5_{DLBCL(5/15/60)}$及びコホート $5_{DLBCL(5/15/60)DEX}$）の被験者
- 90 μg/m^2/day グループ：90 μg/m^2/day のブリナツモマブが投与されたコホート（コホート 5.5 及びコホート $5.5_{(90/90)}$）の被験者

各用量グループの被験者数は、5 μg/m^2/day 以下が 12 例、15 μg/m^2/day が 13 例、30 μg/m^2/day が 6 例、60 μg/m^2/day 固定が 9 例、60 μg/m^2/day 漸増が 32 例、90 μg/m^2/day が 4 例であった。

表 2.7.6.10-4　各コホートの被験者数

Cohort	N	Initial exposure dose over 24 hours (T-cell cytokine release + silencing)	Maintenance dose over 27 or 55 days respectively	Comments
1	3	0.5 μg/m^2	0.5 μg/m^2/d	
2	3	1.5 μg/m^2	1.5 μg/m^2/d	
$2_{reduced}$	3	1.5 μg/m^2	1.5 μg/m^2/d	
3	3	5 μg/m^2	5 μg/m^2/d	
4	7	5 μg/m^2	15 μg/m^2/d	
4_{ramp}	3	5 μg/m^2 ramp up to 15 μg/m^2	15 μg/m^2/d	
4_{flat}[a]	3	15 μg/m^2	15 μg/m^2/d	} simultaneously
4.5_{ramp}	3	5 μg/m^2 ramp up to 30 μg/m^2	30 μg/m^2/d	
4.5_{flat}	3	30 μg/m^2	30 μg/m^2/d	
5_{flat}	7	60 μg/m^2	60 μg/m^2/d	
5.5	1	90 μg/m^2	90 μg/m^2/d	Enrollment stopped after first subject. Amendment 11.0 prepared
$5_{adapted}$	2	60 μg/m^2	60 μg/m^2/d	Cohort was closed after approval of Amendment 12.0 and all subjects enrolled at dose level 60 μg/m^2/d were discussed within the DRC.
Cohort	N	Starting dose day 1 to 7	Maintenance dose from day 8 onwards	Comments
$5_{(15/60)}$	2	15 μg/m^2/d	60 μg/m^2/d	One subject had a CNS event, so treatment was stopped after 1 day. According to DRC decision the dose level was reduced to 5/60 after these 2 subjects.
$5_{(5/60)}$	3	5 μg/m^2/d	60 μg/m^2/d	Cohort was closed after approval of Amendment 13.0
$5.5_{(90/90)}$	3	90 μg/m^2/d	90 μg/m^2/d	Cohort was closed after the occurrence of 2 DLT.
$5_{PPS(5/60)}$	3	5 μg/m^2/d	60 μg/m^2/d	

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.10-4　各コホートの被験者数（続き）

Cohort	N	Starting dose day 1 to 7	Intermediate step dose day 8-14	Maintenance dose from day 15 onwards	Comments
$5_{lowBT(5/15/60)}$	5	5 µg/m²/d	15 µg/m²/d	60 µg/m²/d	
$5_{highBT(5/15/60)}$	5	5 µg/m²/d	15 µg/m²/d	60 µg/m²/d	
$5_{DLBCL(5/15/60)}$	8	5 µg/m²/d	15 µg/m²/d	60 µg/m²/d	
$5_{DLBCL(5/15/60)DEX}$	6	5 µg/m²/d	15 µg/m²/d	60 µg/m²/d	

CNS = central nervous system; DEX = dexamethasone; DLBCL= diffuse large B-cell lymphoma; DLT = dose-limiting toxicities; DRC = Data Review Committee; PPS = Pentosan polysulfate SP54®.

The dose levels were at a maximum doubled after completion of each cohort unless otherwise decided by the DRC.

[a] In protocol version 8, assignment to cohorts was determined on B-cell counts at screening: subjects without the number of B-cells above half of the number of T-cells were to be attributed to cohort 4_{flat} and subjects with a B-cell-count above the minimum number of B-cells were to be attributed to cohort 4.5_{ramp}.

Source: CSR Table 8-1

治験及び治験薬投与の終了

1 サイクル目の被験者の内訳を用量グループ別に表 2.7.6.10-5 に示す。

全体でコア試験を完了した被験者は 76 例中 42 例（55.3%）であり、そのうち 8 例（10.5%）が疾患進行のためコア試験完了時点で中止した。1 サイクルの治療を完了したものの治験を中止した被験者は 3 例（3.9%）であり、中止理由の内訳は「追跡不能」が 1 例、「被験者の希望」が 1 例、「治験依頼者の指示」（希釈剤に関する逸脱報告に基づき安全性のために中止）が 1 例であった。1 サイクル中に治験薬の投与及び治験を中止した被験者は 31 例（40.8%）であった。これらの被験者で最も多かった中止理由は「有害事象」（24 例；31.6%）であった。

2 サイクル目を開始した 11 例のうち、4 例が治験を完了し、7 例が中止した。中止理由の内訳は「有害事象」が 3 例、「臨床的疾患進行」が 2 例、「技術的な原因による 2 時間超（4 時間超）の投与中断」が 1 例、「治験依頼者の指示」が 1 例であった。2 例が 3 サイクル目まで治療を継続し、治験を完了した。

DLBCL 患者では、コホート $5_{DLBCL(5/15/60)}$の 8 例中 5 例（62.5%）及びコホート $5_{DLBCL(5/15/60)DEX}$ の 6 例中 2 例（33.3%）が治験を完了し、中止した被験者はコホート $5_{DLBCL(5/15/60)}$及びコホート $5_{DLBCL(5/15/60)DEX}$ の各 3 例であった。中止理由は、コホート $5_{DLBCL(5/15/60)}$の 1 例の「臨床的疾患進行」を除き、いずれも「有害事象」であった。

表 2.7.6.10-5　用量グループ別の 1 サイクル目の被験者の内訳

	<=5 µg/m²/d (N=12)		15 µg/m²/d (N=13)		30 µg/m²/d (N=6)		60 µg/m²/d flat (N=9)		60 µg/m²/d step (N=32)		90 µg/m²/d (N=4)		Overall (N=76)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Screened													100	
Treated with blinatumomab	12	(100.0)	13	(100.0)	6	(100.0)	9	(100.0)	32	(100.0)	4	(100.0)	76	(100.0)
Completed treatment and study (first treatment)[a]	12	(100.0)	5	(38.5)	4	(66.7)	4	(44.4)	16	(50.0)	1	(25.0)	42	(55.3)
Reason for end of study participation														
End of study	9	(75.0)	4	(30.8)	3	(50.0)	4	(44.4)	13	(40.6)	1	(25.0)	34	(44.7)
Clinical disease progression	3	(25.0)	1	(7.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	3	(9.4)	0	(0.0)	8	(10.5)
Completed treatment but discontinued study (first treatment)[b]	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	0	(0.0)	3	(3.9)
Reason for end of study participation														
Subject is lost to follow up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.3)
Other	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.6)
Discontinued treatment and study (first treatment)	0	(0.0)	7	(53.8)	2	(33.3)	5	(55.6)	14	(43.8)	3	(75.0)	31	(40.8)
Reason for discontinuation of treatment and study														
End of study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
Clinical disease progression	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	3	(3.9)
Adverse event	0	(0.0)	4	(30.8)	1	(16.7)	4	(44.4)	12	(37.5)	3	(75.0)	24	(31.6)
Other	0	(0.0)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	3	(3.9)

[a] Subjects completed the treatment and 4-week follow-up.

[b] Subjects completed the treatment cycle but not follow-up.

Source: CSR Table 8-2

2.2 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用量グループ別に表 2.7.6.10-6 に示す。

全体で、76 例の被験者が本治験に組み入れられ、異なる用量グループにおいて治験薬の投与を受けた。性別は男性が多く（76 例中 57 例；75.0%）、人種は白人のみであった。年齢の平均値（SD）は 60.3（12.4）歳（範囲：20～80 歳）であった。多くの被験者が FL（76 例中 28 例；36.8%）又は MCL 患者（76 例中 24 例；31.6%）であり、DLBCL 患者は 14 例であった。病期はステージ IV が多かった（76 例中 40 例；53.3%）。

前治療レジメン数の中央値は 3（範囲：1～10）であり、71 例（93.4%）がリツキシマブ、23 例（30.3%）がフルダラビンの使用歴を有していた。直近の治療の最終日から治験薬投与開始までの期間の中央値は 248 日（範囲：7～3009 日）であった。自家移植歴のない被験者（69.7%）、放射線治療歴のない被験者（61.8%）及び外科手術歴のない被験者（72.4%）が多かった。

表 2.7.6.10-6　用量グループ別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

	<=5 µg/m²/d (N=12)		15 µg/m²/d (N=13)		30 µg/m²/d (N=6)		60 µg/m²/d flat (N=9)		60 µg/m²/d step (N=32)		90 µg/m²/d (N=4)		Overall (N=76)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sex														
Male	10	(83.3)	9	(69.2)	5	(83.3)	9	(100.0)	21	(65.6)	3	(75.0)	57	(75.0)
Female	2	(16.7)	4	(30.8)	1	(16.7)	0	(0.0)	11	(34.4)	1	(25.0)	19	(25.0)
Race														
Caucasian	12	(100.0)	13	(100.0)	6	(100.0)	9	(100.0)	32	(100.0)	4	(100.0)	76	(100.0)
Type of lymphoma[a]														
FL	2	(16.7)	6	(46.2)	2	(33.3)	5	(55.6)	10	(31.3)	3	(75.0)	28	(36.8)
MCL	7	(58.3)	3	(23.1)	3	(50.0)	3	(33.3)	7	(21.9)	1	(25.0)	24	(31.6)
DLBCL	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(40.6)	0	(0.0)	14	(18.4)
Other	3	(25.0)	3	(23.1)	1	(16.7)	1	(11.1)	2	(6.3)	0	(0.0)	10	(13.2)
Tumor stage														
I	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)
II	1	(9.1)	1	(7.7)	0	(0.0)	2	(22.2)	8	(25.0)	0	(0.0)	12	(16.0)
III	2	(18.2)	3	(23.1)	4	(66.7)	3	(33.3)	7	(21.9)	3	(75.0)	22	(29.3)
IV	8	(72.7)	9	(69.2)	2	(33.3)	3	(33.3)	17	(53.1)	1	(25.0)	40	(53.3)
Unknown	1		0		0		0		0		0		1	
Number of previous therapies														
1 therapy	3	(25.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	4	(44.4)	4	(12.5)	1	(25.0)	13	(17.1)
2 therapies	3	(25.0)	2	(15.4)	4	(66.7)	1	(11.1)	6	(18.8)	1	(25.0)	17	(22.4)
3 therapies	0	(0.0)	3	(23.1)	0	(0.0)	2	(22.2)	12	(37.5)	1	(25.0)	18	(23.7)
4 therapies	2	(16.7)	2	(15.4)	0	(0.0)	2	(22.2)	6	(18.8)	0	(0.0)	12	(15.8)
5 therapies	1	(8.3)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(9.4)	1	(25.0)	7	(9.2)
6 therapies	2	(16.7)	1	(7.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(6.6)
> 6 therapies	1	(8.3)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	4	(5.3)
Prior fludarabine														
Yes	7	(58.3)	7	(53.8)	3	(50.0)	1	(11.1)	5	(15.6)	0	(0.0)	23	(30.3)
No	5	(41.7)	6	(46.2)	3	(50.0)	8	(88.9)	27	(84.4)	4	(100.0)	53	(69.7)
Prior rituximab														
Yes	10	(83.3)	13	(100.0)	5	(83.3)	8	(88.9)	31	(96.9)	4	(100.0)	71	(93.4)
No	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(11.1)	1	(3.1)	0	(0.0)	5	(6.6)
Previous autologous transplants														
Yes	1	(8.3)	3	(23.1)	2	(33.3)	2	(22.2)	15	(46.9)	0	(0.0)	23	(30.3)
No	11	(91.7)	10	(76.9)	4	(66.7)	7	(77.8)	17	(53.1)	4	(100.0)	53	(69.7)

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.10-6　用量グループ別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（続き）

	<=5 µg/m²/d (N=12)		15 µg/m²/d (N=13)		30 µg/m²/d (N=6)		60 µg/m²/d flat (N=9)		60 µg/m²/d step (N=32)		90 µg/m²/d (N=4)		Overall (N=76)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Previous radiotherapy														
Yes	5	(41.7)	8	(61.5)	2	(33.3)	3	(33.3)	11	(34.4)	0	(0.0)	29	(38.2)
No	7	(58.3)	5	(38.5)	4	(66.7)	6	(66.7)	21	(65.6)	4	(100.0)	47	(61.8)
Previous surgery														
Yes	5	(41.7)	4	(30.8)	2	(33.3)	1	(11.1)	7	(21.9)	2	(50.0)	21	(27.6)
No	7	(58.3)	9	(69.2)	4	(66.7)	8	(88.9)	25	(78.1)	2	(50.0)	55	(72.4)

,DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; FL = follicular lymphoma; MCL = mantle cell lymphoma.

[a] Type of lymphoma was assigned via medical review.

Source: CSR Table 8-4

2.3　有効性の結果

治療効果の評価は全被験者 76 例で可能であった。5 μg/m^2/day 以上の治験薬が投与された全被験者において末梢血 B 細胞の枯渇が認められた。15 μg/m^2/day 未満の治験薬が投与された被験者では客観的奏効は認められなかった。15 μg/m^2/day 及び 30 μg/m^2/day の治験薬が投与された 19 例中 4 例（21%）で客観的奏効（CR 及び PR 各 2 例）が認められた。60 μg/m^2/day の治験薬が投与された被験者における客観的奏効率（objective response rate：ORR）は 69%（35 例中 24 例）であった。治験薬の増量は 90 μg/m^2/day まで行われたものの、90 μg/m^2/day では忍容性が認められなかった。60 μg/m^2/day での ORR が高かったことから、60 μg/m^2/day を有効性の目標用量とした。60 μg/m^2/day の治験薬が投与された FL 患者の ORR は 80%（15 例中 12 例）であり、内訳は CR/CRu 及び PR が各 6 例であった。MCL 患者の ORR は 71%（7 例中 5 例）であり、内訳は CR/CRu が 3 例、PR が 2 例であった。DLBCL 患者の ORR は 55%（11 例中 6 例）であり、内訳は CR/CRu が 4 例、PR が 2 例であった。

60 μg/m^2/day の治験薬が投与され奏効が認められた被験者の 2012 年 5 月 2 日時点の追跡調査データでは、奏効期間の中央値は 404 日（95% CI：205～1129 日）であり、8 例で寛解が持続していた。1 年以上にわたる長期寛解が 13 例に認められ、そのうち 2 例は難治性 DLBCL 患者であった。リンパ腫の病型別の奏効期間の中央値は、DLBCL 患者が 147 日、MCL 患者が 489 日、FL 患者が 518 日であった。

2.4　薬力学の結果

5 μg/m^2/day 以上のブリナツモマブ投与により、循環 B 細胞の完全な枯渇及びその持続が認められた。5～90 μg/m^2/day の用量範囲で、追跡調査期の EoS 時点に B 細胞の回復が認められた被験者は 5 例のみ（15 μg/m^2/day が投与された 4 例及び 60 μg/m^2/day が投与された 1 例）であり、その他の被験者では B 細胞は検出されなかった。1 サイクル完了後に追加のサイクルでブリナツモマブが投与された 14 例のうち、追加のサイクル開始前に B 細胞が検出されなかった被験者は 5 例であった。T 細胞の動態は、投与開始及び用量漸増後に特徴的な再分布を示した。すなわち、ブリナツモマブ投与後 6 時間以内に循環 T 細胞が急速に消失した後、2～7 日後（投与前の B 細胞数により期間が異なる）に再出現した。T 細胞の再分布は、T 細胞上の活性化マーカーCD69 のアップレギュレーション、及び T 細胞上の中等度の親和性をもつ LFA-1（インテグリン）に対する可溶性 ICAM-1 の結合によって示される T 細胞の接着性の増加とよく相関していた。また、何例かの被験者では T 細胞の再分布中に内皮細胞活性化マーカーである Ang-2 の血清中への放出が認められ、再分布中の T 細胞と内皮細胞の直接的な接触が示された。二重特異性 T 細胞誘導（BiTE®）分子に直接的に誘導されてはいないものの、ナチュラルキラー（natural killer：NK）細胞も T 細胞に類似した再分布の動態を示した。また、単球も T 細胞及び NK 細胞に類似した再分布の動態を示した。Ang-1、Ang-2 及び S100β の血清中濃度は著しく変化したものの、CNS 事象が認められた被験者と認められなかった被験者との間で大きな差はなかった。CNS 事象の発現と MCP-1、IL-1β 及び VEGF の薬力学的マーカーの血清中濃度との間に相関性は認められず、これらは CNS 事象発現の血清中バイオマーカーではないことが示された。再発 NHL 患者において、血清中のグランザイム B 濃度と治療効果との間に

相関性は認められなかった。合計 1091 の血清検体を用いてサイトカイン濃度を測定した。その結果、多くの被験者では IL-2、IL-6 及び IL-10 がブリナツモマブ投与開始後に急速に上昇し、1～2 日後にベースライン値まで回復した。何例かの被験者では、TNF-α 及び IFN-γ でも同様の現象が認められた。サイトカインの上昇は主に 1 サイクル目に認められ、被験者間で著しく異なっていた。

2.5　薬物動態の結果

全被験者 76 例のブリナツモマブの PK データが評価可能であった。5 μg/m^2/day 以上の用量での濃度データは定量下限（lower limit of quantification：LLOQ）を上回っており、PK パラメータの推定に用いられた。ブリナツモマブの cIV 投与後、1 日以内に血清中ブリナツモマブ濃度は定常状態に到達し、濃度は投与中安定していた。定常状態での血清中濃度（steady state serum concentration：C_{ss}）の平均値は 5～90 μg/m^2/day の用量範囲でほぼ用量比例的に増加し、5、15、30、60 及び 90 μg/m^2/day の用量での C_{ss} の平均値（SD）はそれぞれ 210（84.9）、651（307）、1210（476）、2730（985）及び 3490（904）pg/mL であった。

ブリナツモマブの終末期の分布容積（volume of distribution at terminal phase：V_z）の推定平均値（SD）は 2.30（1.27）L/m^2 であった。終末相における消失半減期（terminal half-life associated with λ_z：$t_{1/2,z}$）の平均値（SD）は 2.44（1.62）時間であった。クリアランス（CL）の平均値（SD）は 1.16（0.585）L/m^2/h であった。尿試料は 10 例の被験者から採取され、そのうち 8 例（80%）の尿中ブリナツモマブ濃度は尿アッセイの LLOQ 未満であり、2 例ではわずかに LLOQ を上回った。本治験にて投与された 60 μg/m^2/day でのブリナツモマブの尿中未変化体の割合の平均値は約 0.2%であった。

2.6　安全性の結果

2.6.1　治験薬の曝露

1 サイクル目の治験薬投与期間の平均値（SD）は、全体で 34.6（20.1）日であり、90 μg/m^2/day グループの 16.5（27.0）日を除き、全用量グループで同程度であった。また、リンパ腫の全病型でも同様であった。

全体として、治験薬投与期間が 53～59 日の被験者の割合が最も高く、15 μg/m^2/day グループでは 38.5%、30 μg/m^2/day グループでは 50.0%、60 μg/m^2/day 固定グループでは 33.3%、60 μg/m^2/day 漸増グループでは 43.8%であった。5 μg/m^2/day 以下グループでは投与期間が 15～31 日の被験者が 83.3%、90 μg/m^2/day グループでは 1～7 日の被験者が 75.0%であった。リンパ腫の病型別の治験薬投与期間は、53～59 日の被験者の割合が最も高いリンパ腫が FL（46.4%）及び DLBCL（42.9%）、15～31 日の被験者の割合が最も高いリンパ腫が MCL（45.8%）であった。

追加の治験薬投与（地固め療法及び再発病変に対する治療）期間を用量グループ別に表 2.7.6.10-7 に示す。

表 2.7.6.10-7　用量グループ別の追加の治験薬投与期間（日）

	n	Mean	Std	Min	Median	Max
Duration of infusion [days]						
Overall (N=12)	14	28.5	19.9	1	29	56
15 µg/m²/d (N=2)	2	15.0	19.8	1	15	29
30 µg/m²/d (N=1)	2	40.5	16.3	29	41	52
60 µg/m²/d flat (N=3)	3	17.3	14.4	1	23	28
60 µg/m²/d step (N=6)	7	33.7	21.9	1	30	56

Max = maximum; Min = minimum; Std = standard deviation.
The dose groups presented in the tables are the planned doses for the first treatment for subjects.
N = number of subject receiving additional cycles.
n = number of additional cycles.
Source: CSR Table 11-2

2.6.2　有害事象

2.6.2.1　有害事象の要約

有害事象は ICH MedDRA バージョン 14.1 を用いてコード化し、重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3.0 版に基づき判断した。

有害事象の要約を用量グループ別に表 2.7.6.10-8 に示す。

安全性解析対象集団の全被験者 76 例に 1 件以上の試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が認められた。治験薬と関連のある TEAE の発現率は 98.7%（76 例中 75 例）であった。重篤な TEAE の発現率は 77.6%（76 例中 59 例）であった。投与中断に至った TEAE の発現率は 18.4%（76 例中 14 例）、投与中止に至った TEAE の発現率は 39.5%（76 例中 30 例）であった。致死的な TEAE の発現率は 3.9%（76 例中 3 例）であった。

表 2.7.6.10-8　用量グループ別の有害事象の要約

	<=5 µg/m²/d N=12			15 µg/m²/d N=13			30 µg/m²/d N=6			60 µg/m²/d flat N=9			60 µg/m²/d step N=32			90 µg/m²/d N=4			Overall N=76		
	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %	AE n	Pat. n	Pat. %
AE	214	12	100.0	319	13	100.0	210	6	100.0	248	9	100.0	824	32	100.0	82	4	100.0	1897	76	100.0
AE starting before first infusion	1	1	8.3	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	9.4	0	0	0.0	5	5	6.6
TEAE	213	12	100.0	318	13	100.0	210	6	100.0	248	9	100.0	821	32	100.0	82	4	100.0	1892	76	100.0
TEAE grade ≥ 3	36	11	91.7	84	10	76.9	31	6	100.0	36	9	100.0	147	31	96.9	15	4	100.0	349	71	93.4
Related TEAE	104	12	100.0	226	12	92.3	147	6	100.0	197	9	100.0	576	32	100.0	63	4	100.0	1313	75	98.7
Related TEAE grade ≥ 3	20	9	75.0	68	10	76.9	23	6	100.0	30	9	100.0	113	30	93.8	11	4	100.0	265	68	89.5
Serious AE	14	8	66.7	28	10	76.9	15	6	100.0	13	9	100.0	88	22	68.8	8	4	100.0	166	59	77.6
Serious TEAE	14	8	66.7	28	10	76.9	15	6	100.0	13	9	100.0	87	22	68.8	8	4	100.0	165	59	77.6
Serious TEAE grade ≥ 3	10	8	66.7	22	8	61.5	11	6	100.0	12	9	100.0	65	22	68.8	8	4	100.0	128	57	75.0
Serious related TEAEs	9	4	33.3	19	10	76.9	10	5	83.3	10	9	100.0	76	22	68.8	7	4	100.0	131	54	71.1
TEAE leading to interruption of study medication	10	3	25.0	18	4	30.8	2	2	33.3	3	2	22.2	5	3	9.4	0	0	0.0	38	14	18.4
TEAE leading to permanent discontinuation of study medication	2	2	16.7	16	6	46.2	1	1	16.7	9	5	55.6	24	13	40.6	3	3	75.0	55	30	39.5
AE leading to death	1	1	8.3	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1	0	0	0.0	3	3	3.9
TEAE leading to death	1	1	8.3	1	1	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.1	0	0	0.0	3	3	3.9

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

An adverse event was defined as treatment emergent (TEAE) if it started after onset of the first infusion of blinatumomab until the safety follow-up visit, including the consolidation and relapse periods.

The dose groups presented in the tables are the planned doses for the first treatment for subjects.

Source: CSR Table 11-1

2.6.2.2　全有害事象

TEAE が 76 例（100%）すべての被験者に 1 件以上発現した（器官別大分類及び基本語別の TEAE は M5.3.5.4-5(1)　MT103-104 試験 CSR　Table 14-6.2.1 参照）。

2.6.2.3　比較的よく見られる有害事象

発現率が 50%以上であった器官別大分類は、血液およびリンパ系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査（各 92.1%；76 例中 70 例）、代謝および栄養障害（80.3%；76 例中 61 例）、神経系障害（65.8%；76 例中 50 例）、胃腸障害（63.2%；76 例中 48 例）及び感染症および寄生虫症（50.0%；76 例中 38 例）であった。

発現率が 50%以上であった TEAE は、リンパ球減少症（80.3%；76 例中 61 例）及び発熱（76.3%；76 例中 58 例）であった。

TEAE の多くが各サイクル開始日又は各用量漸増日の 3 日以内に発現した。また、多くの TEAE が治験薬投与終了後にグレード 1 以下に回復した。

2.6.2.4　治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象

治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現率は 98.7%（76 例中 75 例）であった。発現率が 20%以上であった治験薬と関連のある TEAE は、リンパ球減少症（76.3%；76 例中 58 例）、発熱（72.4%；76 例中 55 例）、白血球減少症、体重増加（各 38.2%；76 例中 29 例）、疲労（36.8%；76 例中 28 例）、頭痛、C-反応性蛋白増加（各 35.5%；76 例中 27 例）、血小板減少症（34.2%；76 例中 26 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（31.6%；76 例中 24 例）、悪寒、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 25.0%；76 例中 19 例）、好中球減少症、フィブリン D ダイマー増加（各 23.7%；76 例中 18 例）及び血中免疫グロブリン A 減少（22.4%；76 例中 17 例）であった。

治験薬と関連のあるグレード 5 の TEAE は 2 例に発現した（細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎）。治験薬と関連のあるグレード 4 の TEAE は、リンパ球減少症（51.3%；76 例中 39 例）、好中球減少症、白血球減少症（各 7.9%、76 例中 6 例）、血小板減少症、貧血、リンパ球数減少、好中球数減少（各 2.6%、76 例中 2 例）、軟部組織感染、白血球数減少、血中尿酸増加及び代謝性アシドーシス（各 1.3%；76 例中 1 例）であった。代謝性アシドーシスを発現した被験者（1 例）は治験を中止した（器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE は M5.3.5.4-5(1)　MT103-104 試験 CSR　Table 14-6.3.1 参照）。

2.6.2.5　死亡

致死的な TEAE は 3 例（3.9%）（5 μg/m^2/day 以下グループ、15 μg/m^2/day グループ及び 60 μg/m^2/day 漸増グループの各 1 例）に発現した（呼吸困難、細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎）。このうち細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

2.6.2.6　その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現率は 77.6%（76 例中 59 例）であった。発現率が 5%以上であった重篤な TEAE は、リンパ球減少症（55.3%；76 例中 42 例）、白血球減少症、好中球減少症、発熱（各 9.2%；76 例中 7 例）、脳症（7.9%；76 例中 6 例）、カテーテル留置部位感染、高尿酸血症及び過量投与（各 5.3%；76 例中 4 例）であった。重篤な TEAE の重症度はいずれもグレード 3 以上であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率は 71.1%（76 例中 54 例）であった。発現率が 5%以上であった治験薬と関連のある重篤な TEAE は、リンパ球減少症（51.3%；76 例中 39 例）、白血球減少症、好中球減少症、脳症、発熱（各 7.9%；76 例中 6 例）及び過量投与（5.3%；76 例中 4 例）であった。

2.6.2.7　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の発現率は 39.5%（76 例中 30 例）であった。発現率が 5%以上であった投与中止に至った TEAE は、脳症（7.9%；76 例中 6 例）、失語症及び呼吸困難（各 5.3%；76 例中 4 例）であった。

2.6.2.8　用量制限毒性及び最大耐用量

DLT は、治験薬投与期間の最初の 14 日（目標維持用量より低用量での投与期間が 2 週間あるコホートでは 21 日）以内に発現し、治験担当医師により治験薬と関連が確実、多分あり又はあるかもしれないと判断されたグレード 3 又は 4 の臨床的に重要な有害事象と定義した。グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常が DLT に該当するか否かの判定は 4 時間以内に行わなければならなかった。また、グレード 3 又は 4 の臨床的に重要な神経学的事象も DLT とした。

全体で 10 例の被験者に 24 件の DLT が認められた。器官別大分類別では、多くが神経系障害及び精神障害（16 件）であり、臨床検査及び血液およびリンパ系障害が各 3 件、代謝および栄養障害が 2 件であった。1 件（ブリナツモマブの作用機序に基づくリンパ球減少症）を除きすべての DLT は治験薬の投与中止後に完全に回復した。90 μg/m^2/day が投与された 4 例中 3 例に DLT（グレード 3 の CNS 事象）が認められたことから、MTD は 60 μg/m^2/day と決定された。

2.6.2.9　注目すべき有害事象

アムジェン社は、国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences：CIOMS）による注目すべき有害事象の定義である「治験依頼者が注意深くモニタリングしたいと考える、特定の医薬品又は医薬品のクラスにおいて重要な事象。重篤又は非重篤で、易罹患性の患者において、より重篤な医学的状態の前兆又は前駆症状の可能性のある事象を含む」を適用し、頭痛、CNS 事象、凝固異常及び感染症をブリナツモマブの注目すべき有害事象とした。以下、各注目すべき TEAE について要約する。

2.6.2.9.1 頭痛

TEAE として頭痛が 76 例中 32 例（42.1%）に発現し、その多くは治験薬と関連ありと判断された。2 例は治験薬と関連のある重篤な事象と判断され、そのうち 1 例（1.3%）は投与中止に至った。

2.6.2.9.2 中枢神経系（CNS）事象

ブリナツモマブ投与に関連する重要なリスクとして、脳症、会話障害（失語症、構語障害及び会話障害）、振戦及び失見当識等の CNS 事象が特定されている。TEAE として神経学的及び精神医学的事象（頭痛を除く）が 76 例中 43 例（56.6%）に発現し、治験薬と関連のある CNS 事象は 37 例（48.7%）に認められた。グレード 3 以上の事象及び重篤な事象がそれぞれ 14 例（18.4%）及び 15 例（19.7%）に発現し、いずれも治験薬と関連ありと判断された。投与中止に至った事象は 17 例（22.4%）に発現した。最も多く発現した治験薬と関連のある事象（頭痛を除く）は、振戦（18.4%）で、次いで浮動性めまい（14.5%）、失語症（11.8%）であった。また、痙攣が 2 例（2.6%）に認められた。CNS 事象が認められた被験者のうち 11 例が死亡したものの、いずれの死因も CNS 事象ではなかった。グレード 5 の事象で CNS とみなされる性質の事象又は CNS 事象としてコード化された事象はなく、グレード 4 又は 5 の CNS 事象は認められなかった。

CNS 事象による投与中止率は 90 μg/m^2/day の用量レベルで 75.0%（4 例中 3 例；グレード 3 の痙攣が 1 例及びグレード 3 の脳症が 2 例）であったことから、CNS 事象に関して用量反応関係があると推定される。

CNS 事象の多くが各サイクルの投与開始日又は用量漸増日の 2 日以内に発現した。髄液細胞増加症（60 μg/m^2/day グループ）及び感情的苦悩（15 μg/m^2/day グループ）の各 1 例を除き、すべての CNS 事象は数時間から数日以内に回復した。

2.6.2.9.3 凝固異常

凝固異常関連の事象は、基本語のフィブリン D ダイマー増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中フィブリノゲン増加、血中フィブリノゲン減少、凝固第 XIII 因子量減少、アンチトロンビン III 減少、血小板数減少、INR 増加、播種性血管内凝固及び凝血異常にコード化される有害事象と定義した。

TEAE として凝固異常関連の事象が 76 例中 37 例（48.7%）に発現し、多くが治験薬と関連ありと判断された。重篤な事象及び投与中止に至った事象は発現せず、投与中断に至った事象は 1 件発現した。

発現率が 5%以上であった事象は、フィブリン D ダイマー増加（26.3%；76 例中 20 例）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び血中フィブリノゲン増加（各 11.8%；76 例中 9 例）であった。これらの 3 事象で治験薬と関連のある事象の発現率は、フィブリン D ダイマー増加が 23.7%（76 例中 18 例）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長が 6.6%（76 例中 5 例）、血中フィブリノゲン増加が 10.5%（76 例中 8 例）であった。

2.6.2.9.4 感染症

感染症関連の事象は、器官別大分類の感染症および寄生虫症に該当する有害事象と定義した。TEAE として感染症関連の事象が 76 例中 38 例（50.0%）に発現し、そのうち半数が治験薬と関連ありと判断された。重篤な事象は 14 例（18.4%）に発現し、治験薬と関連のある重篤な事象は 5 例（6.6%）に発現した。投与中断に至った事象は 1 例（1.3%）、投与中止に至った事象は 3 例（3.9%）に発現した。

致死的な感染症関連の事象は 2 件（細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎）発現し、いずれも治験薬と関連ありと考えられた。

全体で発現率が 5%以上であった事象は、鼻咽頭炎（15.8%；76 例中 12 例）及びカテーテル留置部位感染（9.2%；76 例中 7 例）であった。これらの 2 事象で治験薬と関連のある事象は鼻咽頭炎（10.5%；76 例中 8 例）のみであった。

致死的な事象を除き、すべての感染症関連の事象は完全に回復した。

2.6.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の重症度は CTCAE 第 3.0 版に基づき判断した。

治験薬投与開始後の異常値（グレード 3 以上）が、治験薬投与終了後の最初の追跡調査来院時にもグレード 3 以上のままであった被験者が血小板数、WBC 及び好中球数で各 3 例、リンパ球数で 2 例認められたが、その他の臨床検査項目ではグレード 3 未満にほぼ回復していた。

凝固異常は注目すべき有害事象であるが、重要な変化が認められた凝固因子は INR 及び PTT のみであった。追跡調査時点で、INR は全被験者でグレード 3 未満に回復しており、PTT はグレード 3 以上の被験者が 1 例認められた。

重篤な TEAE として、リンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症及び高尿酸血症が認められた。臨床検査値異常による DLT、投与中止又は治験中止は認められなかった。

2.6.4 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

有害事象として報告されたバイタルサインの異常として、発熱が 76.3%、体重増加が 42.1%、体重減少が 32.9%、低血圧が 10.5%、高血圧が 9.2%の被験者に発現した。また、重篤な発熱が 76 例中 7 例（9.2%）に発現した。バイタルサイン又は身体的所見に関連する DLT、投与中止又は治験中止は認められなかった。

3. 結論

成人の再発 NHL 患者を対象とした第 I 相試験である MT103-104 試験には 76 例が組み入れられ、全被験者が 1 サイクル目のブリナツモマブ投与を 1～56 日間、0.5～90 μg/m^2/day の用量範囲で受けた。

本治験で認められた DLT の多く（24 件中 16 件）は CNS 事象であった。また、器官別大分類の臨床検査、代謝および栄養障害、及び血液およびリンパ系障害の DLT も認められた。90 μg/m^2/day が

投与された 4 例中 3 例に DLT が発現したことから、MTD は 60 μg/m^2/day と決定された。ただし、60 μg/m^2/day 超、90 μg/m^2/day 未満の用量は評価しなかった。

全被験者 76 例に 1 件以上の TEAE が発現し、治験薬と関連のある TEAE は 75 例に発現した。投与中断に至った TEAE は 18.4%、投与中止に至った TEAE は 39.5%の被験者に発現した。重篤な TEAE の発現率は 77.6%であり、多く認められた事象はリンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、発熱及び脳症であった。重篤な TEAE の重症度はいずれもグレード 3 以上であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率は 71.1%であった。致死的な TEAE は 3 例（3.9%）（5 μg/m^2/day 以下グループ、15 μg/m^2/day グループ及び 60 μg/m^2/day 漸増グループの各 1 例）に発現した（呼吸困難、細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎）。このうち細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

発現率が 50%以上であった器官別大分類は、血液およびリンパ系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、代謝および栄養障害、神経系障害、胃腸障害及び感染症および寄生虫症であった。発現率が 50%以上であった TEAE は、リンパ球減少症及び発熱であった。

ブリナツモマブ投与に関連する重要なリスクとして CNS 事象が特定されている。TEAE として神経学的及び精神医学的事象（頭痛を除く）が 56.6%の被験者に発現し、治験薬と関連のある CNS 事象の発現率は 48.7%であった。グレード 3 以上の事象及び重篤な事象がそれぞれ 14 例（18.4%）及び 15 例（19.7%）に発現し、いずれも治験薬と関連ありと判断された。投与中止に至った事象は 17 例（22.4%）に発現した。投与中止に至った事象の発現率が最も高かった用量グループは 90 μg/m^2/day グループであった（75% ; 4 例中 3 例）。グレード 4 又は 5 の CNS 事象は認められなかった。CNS 事象の多くが各サイクルの投与開始日又は用量漸増日の 2 日以内に発現した。髄液細胞増加症（60 μg/m^2/day グループ）及び感情的苦悩（15 μg/m^2/day グループ）の各 1 例を除き、すべての CNS 事象は数時間から数日以内に回復した。

目標用量である 60 μg/m^2/day のブリナツモマブが投与された被験者における ORR は、再発 NHL 患者では 69%であり、評価可能な DLBCL 患者では 55%であった。

NHL 患者にブリナツモマブを cIV 投与したとき、90 μg/m^2/day までの用量で PK は線形を示した。曝露量は投与中安定し、臨床的に投与可能な用量における全身 CL は比較的速く、腎排泄は限定的であった。

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.10-9 に要約する。

表 2.7.6.10-9　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
1	[redacted]	X		呼吸困難
2	[redacted]	X	X	細菌性敗血症 リンパ球減少症、血小板減少症、白血球減少症、軟部組織感染
3	[redacted]	X	X	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 失語症、失見当識、振戦
4	[redacted]		X	偶発的過量投与、好中球数減少、白血球数減少
5	[redacted]		X	高尿酸血症
6	[redacted]		X	リンパ球減少症
7	[redacted]		X	胃腸炎、リンパ球減少症
8	[redacted]		X	好中球数減少、リンパ球数減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球減少症、発熱、発熱、好中球数減少
9	[redacted]		X	身体疾患による精神障害
10	[redacted]		X	白血球減少症、リンパ球減少症、非ホジキンリンパ腫
11	[redacted]		X	貧血、リンパ球減少症、代謝性アシドーシス、高尿酸血症
12	[redacted]		X	リンパ球減少症、痙攣、リパーゼ増加
13	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症、発熱、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、異常感覚
14	[redacted]		X	過量投与、リンパ球減少症
15	[redacted]		X	過量投与、リンパ球数減少、過量投与
16	[redacted]		X	リンパ球減少症
17	[redacted]		X	発熱性好中球減少症、肺炎
18	[redacted]		X	リンパ球減少症
19	[redacted]		X	白血球減少症
20	[redacted]		X	リンパ球減少症、上気道感染
21	[redacted]		X	血中尿酸増加、リンパ球減少症、大腸菌性菌血症、発熱、好中球減少症、好中球減少症、貧血
22	[redacted]		X	過量投与、好中球減少症、頭痛、会話障害、振戦、失語症、筋力低下、第 7 脳神経麻痺
23	[redacted]		X	医療機器関連感染、リンパ球減少症
24	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症、リンパ球減少症、リンパ球減少症
25	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症、静脈血栓症、リンパ球減少症、リンパ球減少症、頭痛、悪心、リンパ球減少症、運動失調、錯乱状態、頭痛、リンパ球減少症、気腹
26	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症、リンパ球減少症
27	[redacted]		X	リンパ球減少症、発熱、高尿酸血症、カテーテル留置部位感染、心不全
28	[redacted]		X	リンパ球減少症、好中球減少症、リンパ腫

表 2.7.6.10-9　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（続き）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
29	[redacted]		X	リンパ球減少症、好中球減少症
30	[redacted]		X	発熱
31	[redacted]		X	リンパ球減少症
32	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症、肺炎
33	[redacted]		X	リンパ球減少症、カテーテル留置部位感染
34	[redacted]		X	リンパ球減少症
35	[redacted]		X	血小板減少症、高血糖、脳症
36	[redacted]		X	リンパ球減少症
37	[redacted]		X	リンパ球減少症
38	[redacted]		X	リンパ球減少症、カテーテル留置部位感染
39	[redacted]		X	リンパ球減少症
40	[redacted]		X	リンパ球減少症、急性心筋梗塞
41	[redacted]		X	脳症
42	[redacted]		X	リンパ球減少症
43	[redacted]		X	脳症
44	[redacted]		X	リンパ球減少症、発熱、過量投与、脳症
45	[redacted]		X	リンパ球減少症
46	[redacted]		X	リンパ球減少症
47	[redacted]		X	リンパ球減少症、脳症
48	[redacted]		X	リンパ球減少症、脳症
49	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症
50	[redacted]		X	好中球減少症
51	[redacted]		X	リンパ球減少症
52	[redacted]		X	リンパ球減少症
53	[redacted]		X	リンパ球減少症、高尿酸血症、リンパ球減少症、感染、敗血症
54	[redacted]		X	リンパ球減少症
55	[redacted]		X	失語症、失見当識、幻視、根尖肉芽腫、C-反応性蛋白増加、筋膿瘍、発熱
56	[redacted]		X	リンパ球減少症
57	[redacted]		X	リンパ球減少症、リンパ球減少症、カテーテル留置部位感染、菌血症、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、リンパ節感染、敗血症
58	[redacted]		X	リンパ球減少症、白血球減少症、不全片麻痺、一過性脳虚血発作
59	[redacted]		X	会話障害

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述は、M5.3.5.4-5(1)　MT103-104 試験 CSR　Appendix 11 参照。

2.7.6.11 20130265 試験【評価資料：5.3.5.2-1】

治験課題名：日本人再発／難治性 B 前駆細胞性急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）患者を対象としたブリナツモマブの第 Ib/II 相試験（Horai 試験）

1. 試験デザイン及び計画の要約

1.1 実施国及び実施施設数

日本、16 施設

1.2 治験期間

治験開始日：2015 年 6 月 4 日（最初の成人被験者の組入れ日）
データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 Ib 相パートの中間解析）
総括報告書（第 Ib 相パートの中間解析報告書）作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

1.3 開発のフェーズ

第 Ib/II 相

1.4 目的

1.4.1 主要目的

<u>第 Ib 相パート</u>

日本人成人及び小児の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者におけるブリナツモマブの最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を決定する。

<u>第 II 相パート</u>

第 Ib 相パートで確認したブリナツモマブの推奨用量を成人でさらに評価し、ブリナツモマブを投与した日本人成人の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者における完全寛解（complete remission：CR）／造血機能の部分的な回復を伴う完全寛解（complete remission with partial hematologic recovery：CRh*）率を評価する。

1.4.2 副次目的

<u>第 Ib 相パート</u>

日本人成人及び小児の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者におけるブリナツモマブの安全性、有効性、PK 及び薬力学（pharmacodynamics：PD）を評価する。

第 II 相パート

日本人成人の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者を対象に、第 Ib 相のデータに基づき選択したブリナツモマブの用法・用量の有効性、安全性及び PK に関するその他の項目を評価する。

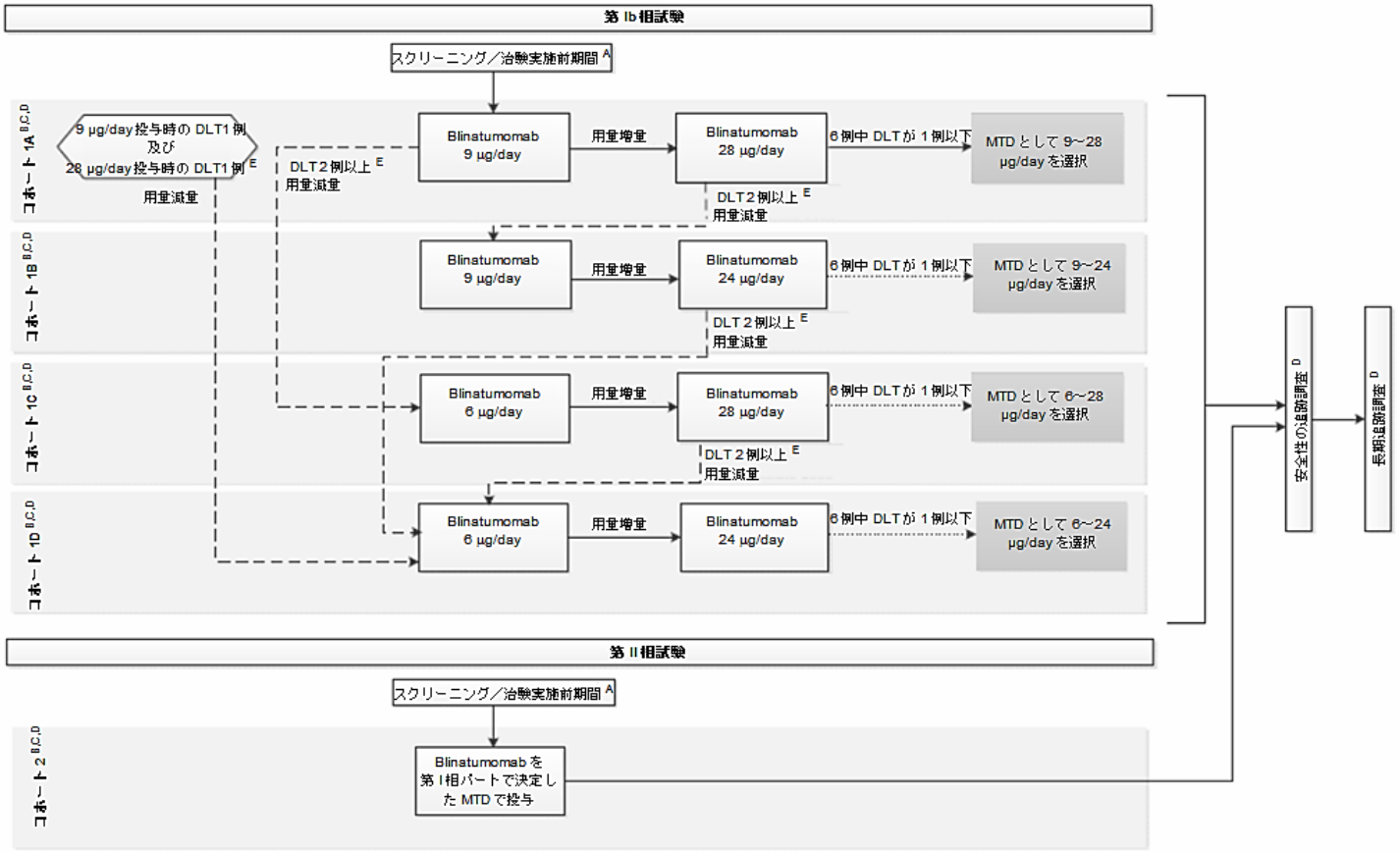
1.5 治験方法

成人及び小児被験者に対する本治験のデザイン及び投与の概略図をそれぞれ図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2 に、評価スケジュールを表 2.7.6.11-1 に示す。

本治験は、日本人成人及び小児の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 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評価する非盲検、多施設共同、第 Ib/II 相試験である。第 Ib 相パートでは、成人及び小児の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL の被験者におけるブリナツモマブの安全性、有効性、PK 及び PD を評価し、ブリナツモマブの MTD を決定した。第 II 相パートでは、成人被験者を対象に第 Ib 相パートで確認したブリナツモマブの推奨用量を投与したときの安全性及び有効性を評価した。

第 Ib 相パートには以下を含めた。

- 2 週間のスクリーニング及び治験実施前期間：腫瘍量及び腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）の発現率を低下させる目的でデキサメタゾンを投与してもよい。
- 寛解導入期：ブリナツモマブを最大 2 サイクル投与。各サイクルでは、ブリナツモマブを 4 週間持続点滴静脈内（continuous intravenous：cIV）投与し、その後 2 週間休薬する。
- 地固め療法期：寛解導入 2 サイクル以内に骨髄奏効（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地固めサイクルを上記の寛解導入期と同じスケジュールで実施する（寛解導入及び地固めサイクルを最大計 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）。
- 安全性追跡調査来院：ブリナツモマブの最終投与 30（± 3）日後に安全性追跡調査を実施する。



A 14 日のスクリーニング期間内の治験実施前期間には、腫瘍量及び TLS の発現率を低下させる目的でデキサメタゾンの投与が認められた。

B 各コホートでは 2 用量のブリナツモマブを投与した。投与量、投与方法及び投与スケジュールの詳細については M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

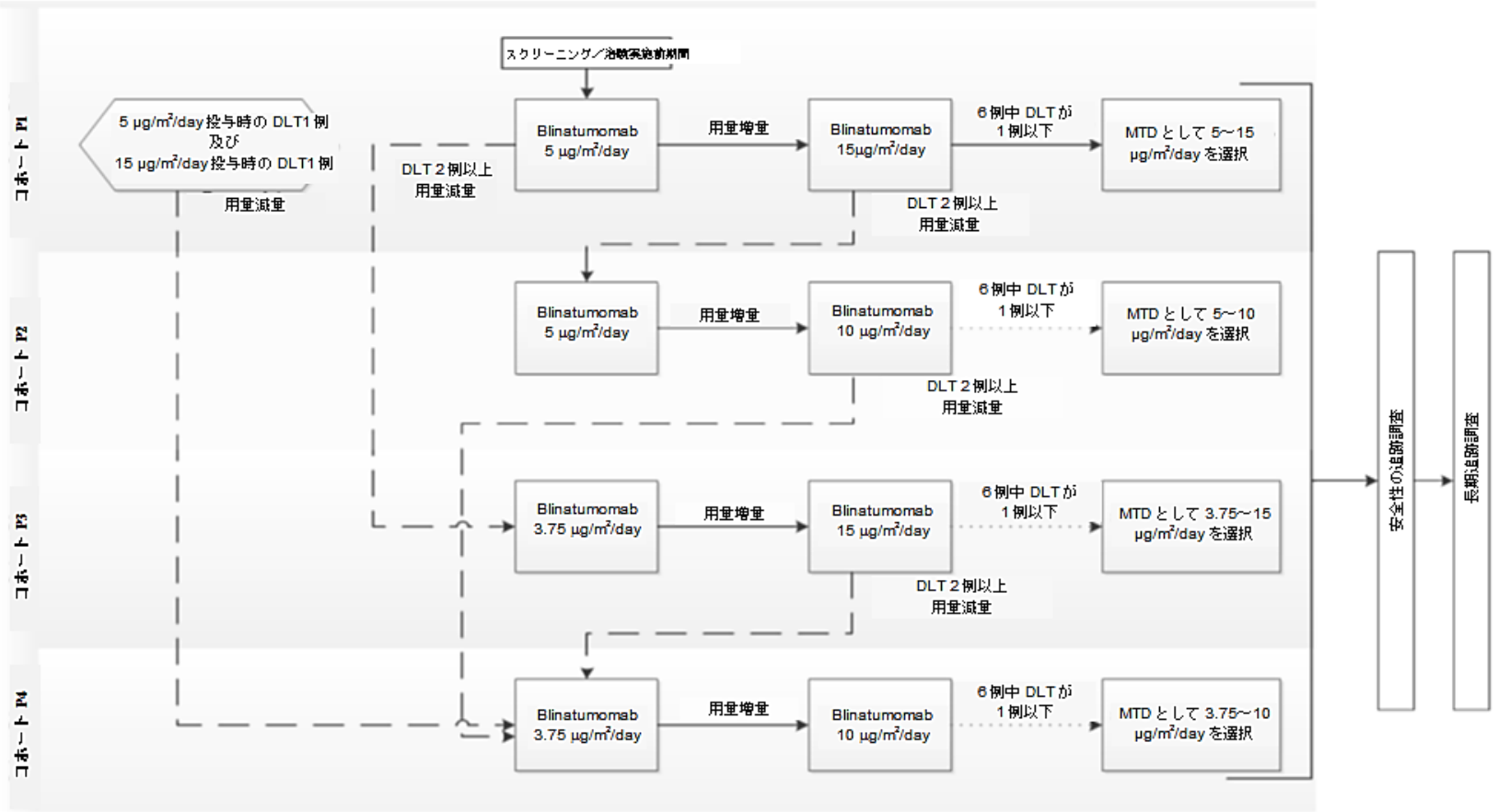
C 4 週間のブリナツモマブ cIV 投与期間とその後 2 週間の休薬期間からなる 6 週間を 1 サイクルとした。被験者には寛解導入サイクルを最大 2 サイクル実施し、奏効例には、さらに地固めサイクルを実施可能とした（寛解導入と地固めサイクルで最大計 5 サイクルまで実施）。

D 投与期間、安全性追跡調査期間、長期追跡調査期間の要件の詳細については M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

E DLT 基準、観察期間、減量基準に関しては M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

Source: CSR 16.1.1

図 2.7.6.11-1　20130265 試験デザイン及び投与の概略図（成人被験者）



注記：各コホートで 2 用量のブリナツモマブを投与した。投与量、投与方法及び投与スケジュールの詳細については M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

4 週間のブリナツモマブ cIV 投与期間とその後 2 週間の休薬期間からなる 6 週間を 1 サイクルとした。被験者には寛解導入サイクルを最大 2 サイクル実施し、奏効例には、さらに地固めサイクルを実施可能とした（寛解導入と地固めサイクルで最大計 5 サイクルまで実施）。

投与期間、安全性追跡調査期間、及び長期追跡調査期間の要件の詳細については M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

DLT 基準、観察期間、減量基準に関しては M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

Source: CSR 16.1.1

図 2.7.6.11-2　20130265 試験デザイン及び投与の概略図（小児被験者）

表 2.7.6.11-1　評価スケジュール

検査 [A]	スクリーニング／治験実施前期間	投与期間：各サイクル（Day 1～42）						安全性追跡調査	長期追跡調査有効性／生存 [N]
許容期間（日）	D -14～D0	D1	D2	D8	D15	投与終了 D29 （± 3 日）	休薬期間 D30～42	最終投与 30 日後 （± 3 日）	安全性追跡調査後 3、6、9、12、18、24 カ月 （± 2 週間）
同意取得	X								
選択／除外基準	X								
病歴／人口統計学的特性	X								
Lansky／Karnofsky Performance Status（小児被験者のみ）	X							X	
ECOG Performance Status	X							X	
神経学的精密検査	X							X	
身体検査	X							X	
バイタルサイン及び体温 [B]	X	X	X	X[O]				X	
身長及び体重 [C]		X						X	
腰椎穿刺／CNS 予防 [D]	X					X			
骨髄穿刺／生検	X[E]					X		X[E]	X
血液生化学検査	X	X	X	X	X	X		X	
肝炎検査	X								
血液凝固検査（INR、aPTT）		X	X						
血液学的検査（白血球百分率を含む）	X	X	X	X	X	X		X	X
尿検査		X						X	
妊娠検査（妊娠可能な女性）	X							X	
免疫グロブリン（IgG） [F]		X				X		X	
抗ブリナツモマブ抗体 [G]		X				X		X	
HAMA 検体 [G]		X				X		X	

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.11-1　評価スケジュール（続き）

検査 [A]	スクリーニング／治験実施前期間	投与期間：各サイクル（Day 1～42）						安全性追跡調査	長期追跡調査有効性／生存 [N]
許容期間（日）	D -14～D0	D1	D2	D8	D15	投与終了 D29 （± 3 日）	休薬期間 D30～42	最終投与 30 日後 （± 3 日）	安全性追跡調査後 3、6、9、12、18、24 カ月 （± 2 週間）
薬物動態検体 [H]		X	X	X	X	X			
サイトカイン [I]		X	X	X					
リンパ球サブセット [J]		X	X	X	X	X		X	X
治験実施計画書が定める治療		4 週間の投与中継続							
見本文書の筆記（成人被験者のみ）[K]		治験期間中継続							
有害事象／重篤な有害事象の評価 [L]	X	治験期間中継続					X	X	
併用薬 [M]	X	治験期間中継続					X	X	X
疾患／生存状態		治験期間中継続							X

CNS (central nervous system) = 中枢神経系；D = day；ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = 米国東海岸がん臨床試験グループ；HAMA (human anti-mouse antibodies) = ヒト抗マウス抗体；MRD (minimal residual disease) = 微小残存病変；SFU = 安全性追跡調査

[A] 脚注に別途記載がない限り、各投与サイクルの特定の日に評価を実施した。

[B] バイタルサイン（収縮／拡張期血圧、脈拍数）及び体温は、サイクル 1 の D1 及び D2 では 12 時間ごとに測定し、その後のサイクルでは D1 及び D2 に 1 日 1 回測定した。サイクル 1 の D8（増量した場合のみ）及び SFU ではバイタルサインを測定した。

[C] 身長及び体重は D1 投与前に測定するが、前日の測定も認められた。SFU では体重のみ測定した。身長（cm）及び体重（kg）は靴を脱いで測定することとした。

[D] 腰椎穿刺／髄腔内 CNS 予防投与はブリナツモマブ投与開始前 1 週間以内（+ 3 日）及び各サイクル後（D29 の骨髄穿刺直後）に実施した。

[E] 標準治療の一部として骨髄穿刺を実施しなかった場合のみ行い、検体は中央検査機関にて血液学的評価及び MRD 評価に用いた。被験者が再発以外の理由で投与を終了した場合、骨髄穿刺／生検を SFU で実施した。最終投与サイクルの D29 まで再発しなかった被験者については、再発するまで 3 カ月ごとに骨髄穿刺を実施することとした。MRD 評価に用いる D29 の骨髄穿刺／生検はサイクル 1 と 2 のみ実施した。細胞形態学的評価に用いる D29 の骨髄穿刺／生検は各投与サイクルで実施した。

[F] 免疫グロブリン（IgG）検体は D1 投与前、各投与サイクルの D29 ± 8 日、及び SFU で採取した。

[G] 抗ブリナツモマブ抗体及び HAMA の検体は D1 の投与前、サイクル 1 及び 2 の D29（投与終了後 6 時間）、及び SFU で採取した。SFU で抗ブリナツモマブ抗体が陽性であった場合に必要な追加検体については、M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

表 2.7.6.11-1　評価スケジュール（続き）

[H] 薬物動態（成人）：サイクル 1 では D1（投与前、投与開始後 2、6、10 時間）、D2（投与開始後 24 時間）、D8（0 時間［増量前］）、D15（投与中いつでも可）、D29（0 時間［投与終了前］、投与終了後 1、2、4、6 時間）に検体を採取した。他のすべてのサイクルでは D8、D15、D29（投与中いつでも可）に検体を採取した。薬物動態（小児）：サイクル 1 では D1（投与前、投与開始後 2、10 時間）、D2（投与開始後 24 時間）、D15（投与中いつでも可）、D29（0 時間［投与終了前］、投与終了後 2、6 時間）に検体を採取した。他のすべてのサイクルでは D8（投与中いつでも可）に検体を採取した。

[I] サイトカイン（成人）：サイクル 1 では D1（投与開始後 2、6、10 時間）、D2（投与開始後 24 時間）、D8（増量後 2、6、10 時間）に検体を採取した。他のすべてのサイクルでは D1（投与開始後 6 時間）に検体を採取した。サイトカイン（小児）：サイクル 1 では D1（投与開始後 6、10 時間）、D2（投与開始後 24 時間）に検体を採取した。他のすべてのサイクルでは D1（投与開始後 6 時間）に検体を採取した。

[J] リンパ球サブセット（成人）：サイクル 1 では D1（投与前）、D2（投与開始後 24 時間）、D8、D15、D29（投与中いつでも可）に検体を採取した。リンパ球サブセット（小児）:サイクル 1 では D1（投与前）、D2（投与開始後 24 時間）、D8、D29（投与中いつでも可）に検体を採取した。すべての被験者は SFU で B 細胞が回復していない場合（CD19 陽性細胞数：90～570/μL）は、リンパ球サブセットの検体を SFU 後 6 カ月に採取することとした。

[K] 成人被験者のみ見本文書の筆記は、D1 及び D2 では朝晩、その後各サイクルでは 1 日 1 回記載した。

[L] 重篤な有害事象については同意取得以降に報告された。有害事象については組入れ以降に報告された。有害事象／重篤な有害事象報告ガイドラインについては、M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項参照。

[M] 長期追跡調査期間の併用薬に関する記録は、抗白血病治療のみとした。

[N] ブリナツモマブ投与後奏効しなかった又は再発した長期追跡調査対象の被験者には、実施医療機関又は医師が電話連絡をして生存状態を確定し、抗白血病治療併用薬に関する情報を収集することとした。骨髄及び血液学的評価は寛解状態にある被験者のみ実施することとした。

[O] 増量前に測定した。

Source: CSR 16.1.1

1.6 被験者数

目標組入れ被験者数：

最大 57 例（第 Ib 相パート：36 例、第 II 相パート：21 例）

中間解析報告書作成時の第 Ib 相パートの組入れ被験者数：

第 Ib 相パート：14 例

1.7 診断及び適格性の主な基準

成人

- 組入れ時に 18 歳以上のフィラデルフィア染色体陰性（Philadelphia chromosome-negative：Ph－）B 前駆細胞性 ALL 患者のうち、下記のいずれかに該当する患者
  - 一次治療後に再発又は難治性と判断され、初回寛解持続期間が 12 カ月以下の患者
  - 初回救援療法後に再発又は難治性と判断された患者
  - 同種造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation：HSCT）実施後 12 カ月以内に再発又は難治性と判断された患者
- 骨髄中の芽球率が 5%超の患者
- 米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）performance status が 0、1、2 の患者

小児

- 組入れ時に 18 歳未満の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL の患者のうち、下記のいずれかに該当する患者
  - 2 回目以降の骨髄再発である患者
  - 同種 HSCT 実施後に骨髄再発した患者
  - 他の治療に難治性と判断された患者
- 骨髄中の芽球率が 5%超の患者
- Karnofsky performance status が 50%以上（16 歳以上の場合）又は Lansky performance status が 50%以上（16 歳未満の場合）

成人及び小児とも、本治験治療開始前 5 年以内に治験実施計画書に規定した ALL 以外の悪性腫瘍の既往歴、バーキット白血病の診断又は孤立性髄外病変を有する患者は除外した。

1.8 被験薬、用量及び投与方法

1.8.1 治験薬

ブリナツモマブは、無菌、防腐剤無添加、白色から灰白色の凍結乾燥粉末剤として単回使用のガラスバイアルで供給された。凍結乾燥粉末剤のブリナツモマブは滅菌水で溶解し、さらに、0.9%塩化ナトリウム溶液及び安定剤を含んだ IV バッグ内で溶解し、cIV 投与した。安定剤は、IV バッグ表面へのブリナツモマブの吸着防止用に供給された。ブリナツモマブの溶解及び投与に要する滅菌水

及び備品は、実施医療機関に提供されなかった。ブリナツモマブは、日本の規制当局により使用が承認されている注入ポンプを用いて投与した。すべての被験者にブリナツモマブを投与し、成人には 9-28 μg/day 及び小児には 5-15 μg/m^2/day を投与した。

ブリナツモマブを 4 週間 cIV 投与後に 2 週間休薬し、これを 1 サイクルとした。各コホートで 2 用量を投与した。寛解導入期の 1 サイクル目では、ブリナツモマブの開始用量として低用量を最初の 7 日間投与し（ブリナツモマブ導入に伴うサイトカイン放出症候群［cytokine release syndrome：CRS］及び神経学的事象が生じる可能性を軽減させるため）、Day 8（Week 2）～Day 29（Week 4）まで高用量を投与した。その後のサイクル（寛解導入期の 2 サイクル目及び条件を満たした被験者では地固め療法期を通して）では、4 週間の投与期間は高用量を投与した。

小児被験者で、Week 1 に CRS、TLS 又は播種性血管内凝固が発現した場合、表 2.7.6.11-2 に従って用量を変更した。

表 2.7.6.11-2　可逆的な CRS、TLS 又は播種性血管内凝固発現による用量変更

投与中の用量	Week 1	Week 2 (Day 8)	Week 3-4 (Day 15)
5 μg/m^2/day	3.75 μg/m^2/day	5 μg/m^2/day	15 μg/m^2/day
15 μg/m^2/day	5 μg/m^2/day	15 μg/m^2/day	15 μg/m^2/day
10 μg/m^2/day	5 μg/m^2/day	10 μg/m^2/day	10 μg/m^2/day

CRS = cytokine release syndrome; TLS = tumor lysis syndrome.
Source: CSR 16.1.1

1.9　治療期間

本治験への参加期間は、2 週間のスクリーニング期間、平均最長 7.5 カ月間の投与期間（寛解導入期 2 サイクル及び地固め療法期 3 サイクルと想定）、安全性追跡調査来院（最終投与 30［± 3］日後）及び長期追跡調査期間（安全性追跡調査来院後 24 カ月間［± 2 週間］又は死亡日のいずれか早い時点まで）とした。

1.10　治験の評価項目

1.10.1　主要評価項目

第 Ib 相パート

用量制限毒性（dose-limiting toxicities：DLT）の発現率

第 II 相パート

ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR／CRh*率

1.10.2　副次評価項目

第 Ib 相パート

- ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR／CRh*率（成人被験者）
- ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の骨髄 M1 寛解率（小児被験者）

- 血液学的再発までの期間（time to hematological relapse：TTHR）
- 無再発生存期間（relapse-free survival：RFS）
- 全生存期間（overall survival：OS）
- 有害事象の発現率及び重症度
- ブリナツモマブの PK パラメータ（定常状態での血清中濃度［steady state serum concentration：C_{ss}］、クリアランス［CL］等）
- 血清中サイトカイン濃度
- 抗ブリナツモマブ抗体発現率

第 II 相パート

- ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の最良総合効果
- TTHR
- RFS
- OS
- ブリナツモマブ投与後の同種 HSCT 実施率
- 同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率
- 有害事象の発現率及び重症度
- ブリナツモマブの PK パラメータ（C_{ss}、CL 等）
- 血清中サイトカイン濃度
- 抗ブリナツモマブ抗体発現率

1.10.3 探索的評価項目

第 Ib 相パート

- 微小残存病変（minimal residual disease：MRD）奏効率
- MRD 完全寛解率

第 II 相パート

- 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

1.11 統計手法

症例数の設定根拠

本治験の第 Ib 相パートでは、本疾患の希少性を考慮し、正式な症例数設定及び統計的検定を実施しなかった。本治験の用量設定期の症例数は、第 I 相 rolling-6 デザイン（Skolnik et al、2008）を用いて、有害事象の発現率及び重症度により決定した。第 II 相有効性パートで選択する用量を決定す

るため、各集団（成人被験者及び小児被験者）で評価可能な被験者を用量ごとに 2～6 例を組み入れ、計 12～36 例を組み入れることとした。

第 II 相パートでの症例数設定は主要有効性評価項目に基づいた。Simon の 2 段階ミニマックスデザイン（Simon、1989）を用いて、期待 CR 率を 40%以上、閾値 CR 率を 10%以下と仮定し、片側第 1 種の過誤 2.5%、検出力 90%とするため、ステージ 1 の症例数を 13 例、評価可能例数を計 21 例に設定した。ステージ 1 で CR／CRh*に達した被験者数が 13 例中 1 例以下であった場合、本治験をステージ 1 で中止することとした。ステージ 2 の終了時に 21 例中 6 例以上がブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に CR／CRh*に達した場合、本治験治療が無効であるという仮定を棄却することとした。

解析対象集団

統計解析は次の集団に対して実施することとした：第 Ib 相（用量評価）、第 II 相（有効性評価）及び併合解析対象集団。

成人及び小児被験者のデータは分けて集計することとした。

- FAS：ブリナツモマブを 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とした。有効性の解析は FAS を使用することとした。
- 安全性解析対象集団：本治験の各パートにおいて、安全性解析対象集団は各パートの FAS と同一のものとした。
- PPS：本治験の各パートにおいて、PPS は、FAS の被験者のうち、有効性評価に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者を対象とすることとした。
- 併合解析対象集団：併合解析対象集団は探索的な併合解析の解析対象集団であり、第 Ib 相パートの FAS 及び第 II 相パートの FAS の被験者を含めることとした。本追加併合解析は、安全性データ及び有効性の主要／副次的評価項目について実施することとした。
- PD 解析対象集団：本治験期間中にサイトカイン及び／又はリンパ球サブセットの検体が一つ以上採取された被験者を対象とすることとした。
- PK 解析対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱があった若しくは主な投与、投与中断又は検体採取の情報が欠如していた被験者を除き、ブリナツモマブを 1 回以上投与され、PK 用検体が一つ以上採取された被験者を対象とした。

解析方法

主要有効性評価項目

第 Ib 相パートの主要評価項目は DLT の発現率であるが、主要有効性評価項目は、成人被験者ではブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR／CRh*率及び小児被験者ではブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の骨髄 M1 寛解率であった。FAS を用いて、電子症例報告書に記録された有効性評価結果を解析した。ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の最良効果を用いることとした。評価可能な有効性評価結果が得られなかった被験者は、非奏効例として扱うこととした。CR／CRh*率及び骨髄 M1 寛解率、並びにこれらの正確な 2 項分布に基づく 95% CI を推定することとした。その他の最良効果についても効果カテゴリー別に要約することとした。

副次有効性評価項目

解析可能な例数の場合、OS 及び RFS を Kaplan-Meier（KM）法を用いて推定することとした。TTHR は、病勢進行を原因としない死亡を競合リスクとして扱うこととし、ノンパラメトリック法により累積発生関数を推定することとした（Hosmer et al、2008）。OS は FAS を用い、イベント発生までの時間は 1 サイクル目のブリナツモマブ投与開始日を起点として算出することとした。RFS 及び TTHR は、FAS のうち、CR／CRh*に達した成人被験者又は骨髄 M1 寛解に達した小児被験者を対象とし、イベント発生までの時間は本治験で初めて寛解が認められた骨髄穿刺日を起点として算出することとした。3、6 及び 12 カ月での生存率を算出することとした。感度分析のため、HSCT 実施時の打ち切りを考慮した要約を必要に応じて検討することとした。解析可能な例数の場合、FAS のうち、ブリナツモマブ投与後に CR／CRh*に達し、同種 HSCT を受けた被験者を対象に同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率の解析を実施することとした。同種 HSCT 実施後 100 日目までの死亡率は、KM 法で求めた 100 日目の生存率を 1 から減じることにより推定することとした。

探索的評価項目

MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率は、FAS を用いて要約することとした。MRD 奏効率及び MRD 完全寛解率並びに正確な 95% CI を推定することとした。末梢血リンパ球サブセット及び神経学的検査異常や所見は、FAS を用いて集計することとした。

PD

PD 解析は PD 解析対象集団を用いて実施することとした。記述統計量を用いて解析を行うこととした。

PK

PK 解析は PK 解析対象集団を用いて実施した。記述統計量を用いて血清中濃度を要約した。PK パラメータをノンコンパートメント解析により求めた。

安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団（FAS と同じ）を用いて実施した。DLT の発現率は、第 Ib 相パートで成人被験者と小児被験者について分けて要約することとした。有害事象は、ICH MedDRA バージョン 20.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語ごとに分類した。重症度は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.03 版に基づき判断した。有害事象、重篤な有害事象、致死的な有害事象及び注目すべき有害事象の各発現例数及び発現率の要約表を示すこととした。選択した臨床検査項目について、ベースライン値からベースライン後の最悪値のシフトテーブルを示すこととした（CTCAE に基づく）。収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の異常値を選択した測定時点で要約することとした。

2. 結果の要約

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の第 Ib 相パートの中間解析結果を以下に記載する。中間解析時点で PD のデータは得られなかった。

2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（成人及び小児被験者）を表 2.7.6.11-3 に示す。

成人被験者は 8 例をスクリーニングし、このうち 5 例を第 Ib 相パートに組み入れた。小児被験者は 10 例をスクリーニングし、6 例目が登録された時点で同意を取得している被験者も登録可能としていたため、最終的に 9 例を第 Ib 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（20[redacted]年[redacted]月[redacted]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%）が本治験を継続していた。本治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治験中止であった。

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳（成人及び小児被験者、FAS）（第 Ib 相パート）

	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 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received investigational product	5 (100.0)	9 (100.0)
Subjects continuing investigational product [a]	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued investigational product	5 (100.0)	9 (100.0)
Completed	2 (40.0)	0 (0.0)
Subject request	1 (20.0)	0 (0.0)
Disease progression	0 (0.0)	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 (0.0)
Investigator decision that a change of therapy (eg, immediate HSCT) is in the subject's best interest	0 (0.0)	1 (11.1)
Study completion accounting		
Subjects who completed study	0 (0.0)	0 (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* = CR with partial hematologic recovery; CRi = CR with incomplete count recovery without CRh*; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.
FAS 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: CSR Table 9-1

2.2　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ほとんどであり（80.0%；5 例中 4 例）、年齢の中央値は 58.0 歳（範囲：23～75 歳）であった。成人被験者のいずれも ALL の再発に関連する遺伝子異常を有しておらず、5 例中 1 例（20.0%）が中枢神経系（central nervous system：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 5 例中 4 例（80.0%）に HSCT 歴があった。

小児被験者の性別は男性及び女性でほぼ同じ割合であり（女性 55.6%；9 例中 5 例）、年齢の中央値は 11.0 歳（範囲：7～17 歳）であった。小児被験者 9 例中 2 例（22.2%）が ALL の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 9 例中 1 例（11.1%）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 9 例中 6 例（66.7%）に HSCT 歴があった。

2.3 有効性の結果

2.3.1 主要評価項目の結果

成人及び小児被験者におけるブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の血液学的最良効果をそれぞれ表 2.7.6.11-4 及び表 2.7.6.11-5 に示す。

成人被験者において、CR は、骨髄中の芽球率が 5%以下、ALL のエビデンスがなく、末梢血球数が完全に回復（血小板数 10 万/μL 超かつ ANC 1,000/μL 超）と定義した。CRh*は、骨髄中の芽球率が 5%以下、ALL のエビデンスがなく、末梢血球数が部分的に回復（血小板数 5 万/μL 超かつ ANC 500/μL 超）と定義した。

小児被験者において、骨髄 M1 寛解は、骨髄の芽球率が 5%以下であり、ALL のエビデンスがないことと定義した。骨髄 M1 寛解は、さらに末梢血球数の完全な回復を伴う骨髄 M1（血小板数 100×10^9/L 超かつ ANC 1.0×10^9/L 超）、末梢血球数の回復が不十分な骨髄 M1（血小板数 50×10^9/L 超かつ 100×10^9/L 以下、及び ANC 0.5×10^9/L 超かつ 1.0×10^9/L 以下）及び末梢血球数の完全又は不十分な回復を伴わない骨髄 M1 に細分類した。

成人被験者において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR／CRh*率は 80.0%（5 例中 4 例、95% CI：28.4%～99.5%）であり、3 例（60.0%）が CR、1 例（20.0%）が CRh*に達した。

小児被験者において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の骨髄 M1 寛解率は 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骨髄 M1、1 例（11.1%）が末梢血球数の完全又は不十分な回復を伴わない骨髄 M1 に達した。

表 2.7.6.11-4　ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内における血液学的最良効果（成人被験者、FAS）（第 Ib 相パート）

	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) [0.0-52.2]
Blast free hypoplastic or aplastic bone marrow without CRh* or CRi	0 (0.0) [0.0-52.2]
Partial remission	0 (0.0) [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) [0.0-52.2]
Progressive disease	0 (0.0) [0.0-52.2]
Inevaluable	0 (0.0) [0.0-52.2]

FAS includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.
Note: 95% CI: lower and upper limit of 2-sided exact 95% CI for percentage of subjects within each response category.
Source: CSR Table 10-1

表 2.7.6.11-5　ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内における血液学的最良効果（小児被験者、FAS）（第 Ib 相パート）

	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/day) (N=9) n (%) [95% CI]
Best response during the first 2 cycles	
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) [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) [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) [0.0-33.6]

FAS includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.
Note: 95% CI: lower and upper limit of 2-sided exact 95% CI for percentage of subjects within each response category.
Source: CSR Table 10-2

2.3.2　副次評価項目の結果

中間解析では、症例数が少ないため、有効性の副次評価項目については要約せず、統計的解析を実施しなかった。

成人被験者において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に CR／CRh*に達した 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 例は他の原因により死亡（9.9 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 1 例は病勢進行により 13.0 カ月で死亡した。OS については、1 例がデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で生存し、4 例がそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。

小児被験者において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に骨髄 M1 寛解に達した 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 カ月で再発）は、その後、死亡した。OS については、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。

2.3.3 探索的評価項目の結果

MRD 完全寛解は、ポリメラーゼ連鎖反応（最小 10^{-4} の検出感度及び定量測定範囲のアッセイ）で白血病細胞が検出されない状態と定義した。FAS の被験者のうち、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に CR／CRh*に達し、ベースライン後に評価可能な MRD 検体が得られた被験者を対象とした。

成人被験者において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に CR／CRh*に達した 2 例からベースライン後に評価可能な MRD 検体が得られた。いずれの被験者でも MRD 完全寛解が得られた（95% CI：15.8%～100%）。

小児被験者において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に骨髄 M1 寛解に達した 1 例からベースライン後に評価可能な MRD 検体が得られた。本被験者において MRD 完全寛解が得られた（95% CI：2.5%～100%）。

2.4 薬物動態の結果

ブリナツモマブを成人被験者に 9 μg/day（Day 1～Day 7）及び 28 μg/day（Day 8～）、小児被験者に 5 μg/m^2/day（Day 1～Day 7）及び 15 μg/m^2/day（Day 8～）の用量にて cIV 投与したときのブリナツモマブの PK パラメータを表 2.7.6.11-6、血清中ブリナツモマブ濃度の平均値（SD）の経時的推移をそれぞれ図 2.7.6.11-3 及び図 2.7.6.11-4 に示す。

中間解析では、第 Ib 相パートのデータのみを解析した。成人被験者 5 例及び小児被験者 9 例を PK 解析対象集団に含めた。

成人被験者において、1 サイクル目にブリナツモマブ 9 μg/day 及び 28 μg/day を投与したときの C_{ss} の平均値（SD）は、それぞれ 135（41.7）pg/mL 及び 907（403）pg/mL であった。

小児被験者において、1 サイクル目にブリナツモマブ 5 μg/m^2/day 及び 15 μg/m^2/day を投与したときの C_{ss} の平均値（SD）は、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、成人及び小児被験者で、それぞれ 1.59（0.998）L/hr 及び 1.83（0.801）L/m^2/hr であった。

ブリナツモマブの PK は、おおむね線形性を示した。

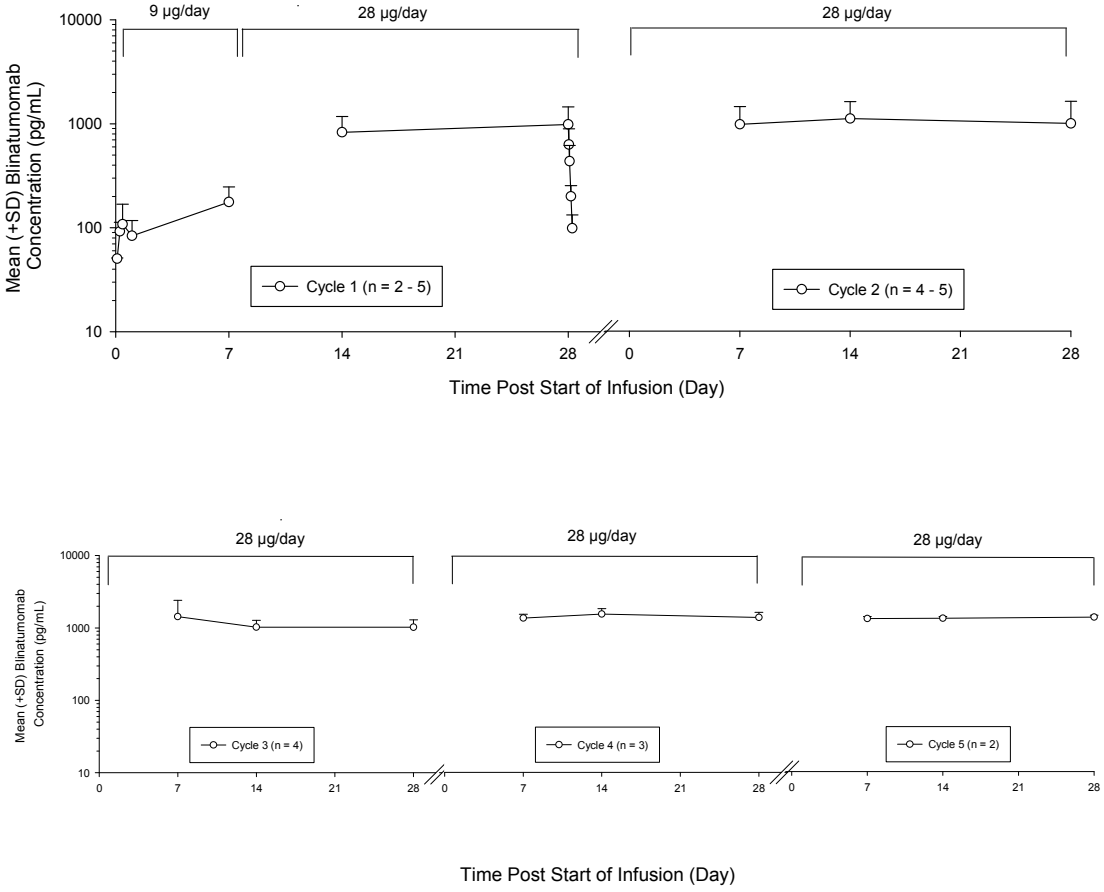
本治験における日本人被験者でのブリナツモマブの C_{ss} 及び CL の平均値（SD）は、おおむね、海外試験における成人及び小児被験者の結果の範囲内にあった。本治験及び海外試験における成人及び小児被験者でのブリナツモマブの C_{ss} 及び PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11-7 及び表 2.7.6.11-8 に示す。

表 2.7.6.11-6 ブリナツモマブの PK パラメータ（成人及び小児被験者、PK 解析対象集団）（第 Ib 相パート）

Adults (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
Pediatrics (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

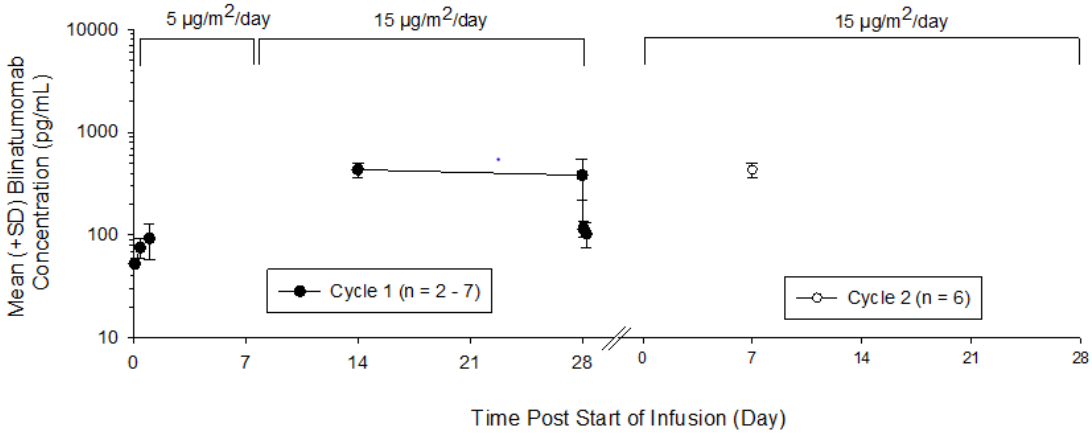
CL = clearance; C_{ss} = steady state serum concentration; CV = coefficient of variation; NR = not reported; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase.

Source: CSR Table 11-1



Source: CSR Figure 11-1

図 2.7.6.11-3　成人被験者での血清中ブリナツモマブ濃度の平均値（SD）の経時的推移（第 Ib 相パート）



Source: CSR Errata Figure 11-2

図 2.7.6.11-4　小児被験者での血清中ブリナツモマブ濃度の平均値（SD）の経時的推移（第 Ib 相パート）

表 2.7.6.11-7　成人被験者における 1 サイクル目のブリナツモマブの定常状態での血清中濃度（C_{ss}）及び PK パラメータ

Statistic	C_{ss} 9 µg/day (pg/mL)	C_{ss} 28 µg/day (pg/mL)	CL (L/hr)	$t_{1/2,z}$ (hr)	V_z (L)
Study 20130265					
n	4	5	5	5	5
Mean ± SD	135 ± 41.7	907 ± 403	1.59 ± 0.998	2.60 ± 2.03	8.22 ± 11.7
Global Studies[a]					
N	342	407	646	51	51
Mean ± SD	228 ± 356	616 ± 537	3.11 ± 2.98	2.10 ± 1.41	4.35 ± 2.45

CL = clearance; C_{ss} = steady state serum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase.

[a] C_{ss} values are from Table 9; CL, $t_{1/2}$ and V_z values are from Table 6 of Summary of Clinical Pharmacology Studies in the US TOWER submission.

Source: CSR Table 11-2

表 2.7.6.11-8　小児被験者におけるブリナツモマブの定常状態での血清中濃度（C_{ss}）及び PK パラメータ

Statistic	C_{ss} 5 µg/m^2/day (pg/mL)	C_{ss} 15 µg/m^2/day (pg/mL)	CL (L/m^2/hr)	$t_{½,z}$ (hr)	V_z (L/m^2)
Study 20130265					
n	7	7	9	5	5
Mean ± SD	107 ± 42.7	361 ± 137	1.83 ± 0.801	2.62 ± 1.67	6.38 ± 3.95
Study MT103-205[a]					
n	27	34	45	30	30
Mean ± SD	162 ± 179	533 ± 392	1.88 ± 1.90	2.04 ± 1.35	3.14 ± 2.97

CL = clearance; C_{ss} = steady state serum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_z = volume of distribution based on terminal phase.

[a] C_{ss} values are from Table 8; CL, $t_{1/2}$ and V_z values are from Table 7 of Summary of Clinical Pharmacology Studies in the US TOWER submission.

Source: CSR Table 11-3

2.5　安全性の結果

2.5.1　治験薬の曝露

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、成人被験者の 5 例すべての被験者がブリナツモマブを 2 サイクル以上投与され、このうち、2 例（40.0%）で開始したサイクル数が 5 サイクルであった。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。投与日数の平均値（SD）は 105.6（36.4）日であり、累積投与量の平均値（SD）は 2819.4（1014.8）µg であった。

データカットオフ時点で、小児被験者 9 例すべての被験者がブリナツモマブを 1 回以上投与され、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。投与日数の平均値（SD）は 57.7（34.2）日であり、累積投与量の平均値（SD）は 660.6（477.2）µg/m^2 であった。

2.5.2 用量制限毒性及び最大耐用量

本治験における DLT は以下のように定義した。

- CTCAE グレード 3 以上のブリナツモマブに関連するあらゆる有害事象。ただし、後述の例外を除く。
- CTCAE グレード 2 以上のブリナツモマブに関連する持続的な非血液学的有害事象で、被験者又は医師が許容できないものと判断し、5 日以内に適切な医学的管理による効果が認められず、治験治療の中止に至るもの
- ブリナツモマブに関連する非血液学的又は非感染症の有害事象のうち、15 日以上の休薬に至るものは DLT と判断されることとした（M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項［治験実施計画書 Appendix H 及び Appendix I］の記載の有無を問わない）。

以下は DLT とみなさなかった。

- 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と考えられる CTCAE グレード 3 以上の特定の有害事象（M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項［治験実施計画書 Appendix H 及び Appendix I］参照）。M5.3.5.2-1　20130265 試験 CSR　第 16.1.1 項（治験実施計画書 Appendix H 及び Appendix I）に記載のある有害事象のうち、既知の安全性プロファイルと比較して重症度及び忍容性が異なるものは DLT と判断される場合があることとした。
- CTCAE グレード 3 以上の発熱又は感染
- CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常で、臨床的に重要とは考えられない及び／又は通常の医学的管理による効果が認められるもの

ほとんどの有害事象は、通常、投与開始後及び用量増量後数日以内に発現するため、DLT の評価期間は投与開始後 14 日間とした。小児被験者において、1 サイクル目に表 2.7.6.11-2 に従って用量を変更した場合、DLT の評価期間は投与開始後 21 日間であった。

成人及び小児被験者のいずれの集団でも DLT の評価期間中に DLT を発現した被験者は認められなかった。MTD（DLT を発現した被験者が 6 例中 1 例以下の用量又は最大投与量を MTD と定義）は成人被験者で 9-28 μg/day 及び小児被験者で 5-15 μg/m^2/day に決定された。

2.5.3 有害事象

2.5.3.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-9 に示す。

成人被験者 5 例及び小児被験者 9 例のすべての被験者に試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が 1 件以上発現した。治験薬と関連のある TEAE の発現率は、成人被験者で 100%（5 例中 5 例）及び小児被験者で 88.9%（9 例中 8 例）であった。成人被験者で致死的な TEAE 及び重篤な TEAE は認められなかった。小児被験者では、11.1%（9 例中 1 例）の被験者が重篤な TEAE である出血性ショックを発現し、本事象により死亡した。治験薬投与中断に至った TEAE の発現率は、成人被験者で 20.0%（5 例中 1 例）、小児被験者で 66.7%（9 例中 6 例）

であった。投与中止に至った TEAE は、成人被験者では認められず、小児被験者での発現率は 11.1%（9 例中 1 例）であった。

表 2.7.6.11-9　有害事象の要約（成人及び小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

	Blinatumomab (9-28 µg/day) (N=5) n (%) Adults	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/day) (N=9) n (%) Pediatrics
All treatment-emergent adverse events	5 (100.0)	9 (100.0)
Grade ≥ 3	4 (80.0)	9 (100.0)
Grade ≥ 4	2 (40.0)	7 (77.8)
Serious adverse events	0 (0.0)	1 (11.1)
Leading to interruption of investigational product	1 (20.0)	6 (66.7)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (11.1)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (11.1)
All treatment-related treatment-emergent adverse events	5 (100.0)	8 (88.9)
Grade ≥ 3	2 (40.0)	8 (88.9)
Grade ≥ 4	1 (20.0)	5 (55.6)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to interruption of investigational product	1 (20.0)	6 (66.7)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	1 (11.1)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)

Safety analysis set includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.
Source: CSR Table 12-1

2.5.3.2　全有害事象

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 TEAE をそれぞれ表 2.7.6.11-10 及び表 2.7.6.11-11 に示す。

成人被験者の 5 例すべての被験者に TEAE が 1 件以上発現した。グレード 3 以上の TEAE の発現率は 80.0%（5 例中 4 例）であった。

小児被験者の 9 例すべての被験者に TEAE が 1 件以上発現した。グレード 3 以上の TEAE の発現率は 100%（9 例中 9 例）であった。

表 2.7.6.11-10 器官別大分類及び基本語別の TEAE（成人被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (9-28 µg/d) (N=5) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	5 (100.0)
免疫系障害	5 (100.0)
サイトカイン放出症候群	4 (80.0)
低γグロブリン血症	2 (40.0)
胃腸障害	4 (80.0)
悪心	2 (40.0)
嘔吐	2 (40.0)
アフタ性潰瘍	1 (20.0)
便秘	1 (20.0)
口内炎	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	4 (80.0)
結膜炎	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)
敗血症	1 (20.0)
ブドウ球菌性敗血症	1 (20.0)
血液およびリンパ系障害	3 (60.0)
発熱性好中球減少症	2 (40.0)
好中球減少症	2 (40.0)
貧血	1 (20.0)
眼障害	3 (60.0)
結膜出血	1 (20.0)
羞明	1 (20.0)
硝子体浮遊物	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (60.0)
疲労	2 (40.0)
限局性浮腫	1 (20.0)
倦怠感	1 (20.0)
浮腫	1 (20.0)
発熱	1 (20.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-10 器官別大分類及び基本語別の TEAE（成人被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (9-28 µg/d) (N=5) n (%)
臨床検査	3 (60.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (20.0)
リンパ球数減少	1 (20.0)
血小板数減少	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)
神経系障害	3 (60.0)
頭痛	3 (60.0)
傾眠	2 (40.0)
嗜眠	1 (20.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (60.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (40.0)
皮脂欠乏症	1 (20.0)
嵌入爪	1 (20.0)
肝胆道系障害	2 (40.0)
肝障害	1 (20.0)
肝損傷	1 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)
挫傷	1 (20.0)
注入に伴う反応	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)
ミオパチー	1 (20.0)
変形性脊椎症	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0)
咳嗽	1 (20.0)
しゃっくり	1 (20.0)
代謝および栄養障害	1 (20.0)
食欲減退	1 (20.0)
高カリウム血症	1 (20.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-10 器官別大分類及び基本語別の TEAE（成人被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (9-28 µg/d) (N=5) n (%)
代謝および栄養障害（続き）	
低アルブミン血症	1 (20.0)
低リン酸血症	1 (20.0)
腎および尿路障害	1 (20.0)
腎障害	1 (20.0)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)
亀頭包皮炎	1 (20.0)
骨盤痛	1 (20.0)
血管障害	1 (20.0)
低血圧	1 (20.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-11 器官別大分類及び基本語別の TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	9 (100.0)
血液およびリンパ系障害	8 (88.9)
発熱性好中球減少症	5 (55.6)
リンパ球減少症	4 (44.4)
好中球減少症	4 (44.4)
貧血	3 (33.3)
白血球減少症	3 (33.3)
血小板減少症	2 (22.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-11 器官別大分類及び基本語別の TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
胃腸障害	8 (88.9)
嘔吐	5 (55.6)
腹痛	3 (33.3)
便秘	3 (33.3)
下痢	3 (33.3)
悪心	2 (22.2)
口内炎	2 (22.2)
腹部膨満	1 (11.1)
上腹部痛	1 (11.1)
消化不良	1 (11.1)
胃炎	1 (11.1)
歯肉腫脹	1 (11.1)
膵炎	1 (11.1)
臨床検査	8 (88.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (33.3)
血中ビリルビン増加	3 (33.3)
アミラーゼ増加	2 (22.2)
肝酵素上昇	2 (22.2)
国際標準比増加	2 (22.2)
体重増加	2 (22.2)
血中ブドウ糖減少	1 (11.1)
血中尿酸増加	1 (11.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (11.1)
リパーゼ増加	1 (11.1)
好中球数減少	1 (11.1)
酸素飽和度低下	1 (11.1)
血小板数減少	1 (11.1)
プロトロンビン時間延長	1 (11.1)
血清フェリチン増加	1 (11.1)
白血球数減少	1 (11.1)
代謝および栄養障害	8 (88.9)
低アルブミン血症	4 (44.4)
食欲減退	3 (33.3)
低カルシウム血症	2 (22.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-11 器官別大分類及び基本語別の TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m²/d) (N=9) n (%)
代謝および栄養障害（続き）	
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)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (77.8)
発熱	7 (77.8)
疲労	2 (22.2)
疼痛	2 (22.2)
倦怠感	1 (11.1)
浮腫	1 (11.1)
免疫系障害	6 (66.7)
サイトカイン放出症候群	5 (55.6)
低γグロブリン血症	2 (22.2)
神経系障害	6 (66.7)
頭痛	4 (44.4)
意識変容状態	1 (11.1)
失語症	1 (11.1)
顔面麻痺	1 (11.1)
感覚鈍麻	1 (11.1)
企図振戦	1 (11.1)
痙攣発作	1 (11.1)
傾眠	1 (11.1)
振戦	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	5 (55.6)
気管支肺アスペルギルス症	1 (11.1)
帯状疱疹	1 (11.1)
中耳炎	1 (11.1)
肺炎	1 (11.1)
ウイルス性上気道感染	1 (11.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-11 器官別大分類及び基本語別の TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
血管障害	5 (55.6)
高血圧	4 (44.4)
低血圧	1 (11.1)
出血性ショック	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (44.4)
関節痛	1 (11.1)
関節炎	1 (11.1)
筋骨格痛	1 (11.1)
筋肉痛	1 (11.1)
頚部痛	1 (11.1)
顎痛	1 (11.1)
脊椎痛	1 (11.1)
精神障害	4 (44.4)
譫妄	2 (22.2)
激越	1 (11.1)
不眠症	1 (11.1)
睡眠障害	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (44.4)
発疹	2 (22.2)
蕁麻疹	2 (22.2)
ざ瘡	1 (11.1)
脱毛症	1 (11.1)
嵌入爪	1 (11.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (11.1)
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）	3 (33.3)
急性リンパ性白血病	1 (11.1)
中枢神経系白血病	1 (11.1)
白血病髄外浸潤	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (22.2)
挫傷	1 (11.1)
注入に伴う反応	1 (11.1)
手首関節骨折	1 (11.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-11　器官別大分類及び基本語別の TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (22.2)
鼻出血	2 (22.2)
鼻漏	1 (11.1)
心臓障害	1 (11.1)
心不全	1 (11.1)
内分泌障害	1 (11.1)
ステロイド離脱症候群	1 (11.1)
肝胆道系障害	1 (11.1)
肝障害	1 (11.1)
腎および尿路障害	1 (11.1)
出血性膀胱炎	1 (11.1)
生殖系および乳房障害	1 (11.1)
不正子宮出血	1 (11.1)

Page 5 of 5

TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

2.5.3.3　比較的よく見られる有害事象

成人被験者において、発現率が 20%超（すなわち、2 例以上で発現）であった TEAE は、CRS（80.0%；5 例中 4 例）、頭痛（60.0%；5 例中 3 例）、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 40.0%；5 例中 2 例）であった。発現率が 20%超であったグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症及び発熱性好中球減少症（各 40.0%；5 例中 2 例）であった。

小児被験者において、発現率が 40%超であった TEAE は、発熱（77.8%；9 例中 7 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、CRS、発熱性好中球減少症及び嘔吐（各 55.6%；9 例中 5 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、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 44.4%；9 例中 4 例）であった。発現率が 30%超であったグレード 3 以上の TEAE は、発熱性好中球減少症（55.6%；9 例中 5 例）、リンパ球減少症、好中球減少症及び発熱（各 44.4%；9 例中 4 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血及び白血球減少症（各 33.3%；9 例中 3 例）であった。

成人又は小児被験者のいずれかの集団で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.6.11-12 に示す。

表 2.7.6.11-12 いずれかの集団で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE（成人及び小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

Preferred Term	Blinatumomab (9-28 µg/day) (N=5) n (%) Adults	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/day) (N=9) n (%) Pediatrics
グレード 3 以上の TEAE 発現例数	4 (80.0)	9 (100.0)
発熱性好中球減少症	2 (40.0)	5 (55.6)
好中球減少症	2 (40.0)	4 (44.4)
発熱	0 (0)	4 (44.4)
リンパ球減少症	0 (0)	4 (44.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	3 (33.3)
貧血	0 (0)	3 (33.3)
白血球減少症	0 (0)	3 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	2 (22.2)
食欲減退	0 (0)	2 (22.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	2 (22.2)
肝酵素上昇	0 (0)	2 (22.2)
血小板減少症	0 (0)	2 (22.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
Safety analysis set includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.
Events were coded using the MedDRA version 20.0.
Severity was graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03.
Source: CSR Table 12-2

2.5.3.4 治験中に発現した治験薬と関連のある有害事象

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 TEAE をそれぞれ表 2.7.6.11-13 及び表 2.7.6.11-14 に示す。

成人被験者の 5 例すべての被験者に治験薬と関連のある TEAE が 1 件以上発現した。発現率が 20%超（すなわち、2 例以上で発現）の治験薬と関連のある TEAE は、CRS（80.0%；5 例中 4 例）、疲労、頭痛及び悪心（各 40.0%；5 例中 2 例）であった。

小児被験者において、治験薬と関連のある TEAE の発現率は 88.9%（9 例中 8 例）であった。発現率が 30%超の治験薬と関連のある TEAE は、発熱（66.7%；9 例中 6 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び CRS（各 55.6%；9 例中 5 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（44.4%；9 例中 4 例）、腹痛、貧血、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、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 33.3%；9 例中 3 例）であった。

表 2.7.6.11-13 器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE（成人被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (9-28 μg/d) (N=5) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	5 (100.0)
免疫系障害	5 (100.0)
サイトカイン放出症候群	4 (80.0)
低γグロブリン血症	1 (20.0)
血液およびリンパ系障害	2 (40.0)
貧血	1 (20.0)
発熱性好中球減少症	1 (20.0)
好中球減少症	1 (20.0)
胃腸障害	2 (40.0)
悪心	2 (40.0)
嘔吐	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0)
疲労	2 (40.0)
限局性浮腫	1 (20.0)
浮腫	1 (20.0)
発熱	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)
歯肉炎	1 (20.0)
B 型肝炎	1 (20.0)
臨床検査	2 (40.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (20.0)
リンパ球数減少	1 (20.0)
血小板数減少	1 (20.0)
体重増加	1 (20.0)
白血球数減少	1 (20.0)
神経系障害	2 (40.0)
頭痛	2 (40.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20.0)
傾眠	1 (20.0)
肝胆道系障害	1 (20.0)
肝損傷	1 (20.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-13 器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE（成人被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (9-28 µg/d) (N=5) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)
注入に伴う反応	1 (20.0)
代謝および栄養障害	1 (20.0)
食欲減退	1 (20.0)
低アルブミン血症	1 (20.0)
低リン酸血症	1 (20.0)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)
骨盤痛	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (20.0)
血管障害	1 (20.0)
低血圧	1 (20.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-14 器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	8 (88.9)
臨床検査	7 (77.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
血中ビリルビン増加	3 (33.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (33.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (22.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-14 器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
臨床検査（続き）	
国際標準比増加	2 (22.2)
アミラーゼ増加	1 (11.1)
血中ブドウ糖減少	1 (11.1)
リパーゼ増加	1 (11.1)
プロトロンビン時間延長	1 (11.1)
血清フェリチン増加	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7)
発熱	6 (66.7)
疲労	1 (11.1)
倦怠感	1 (11.1)
疼痛	1 (11.1)
胃腸障害	5 (55.6)
腹痛	3 (33.3)
下痢	2 (22.2)
腹部膨満	1 (11.1)
上腹部痛	1 (11.1)
悪心	1 (11.1)
膵炎	1 (11.1)
口内炎	1 (11.1)
嘔吐	1 (11.1)
免疫系障害	5 (55.6)
サイトカイン放出症候群	5 (55.6)
低γグロブリン血症	1 (11.1)
神経系障害	5 (55.6)
頭痛	3 (33.3)
意識変容状態	1 (11.1)
失語症	1 (11.1)
感覚鈍麻	1 (11.1)
企図振戦	1 (11.1)
痙攣発作	1 (11.1)
振戦	1 (11.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

表 2.7.6.11-14 器官別大分類及び基本語別の治験薬と関連のある TEAE（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/d) (N=9) n (%)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)
貧血	3 (33.3)
白血球減少症	3 (33.3)
リンパ球減少症	3 (33.3)
好中球減少症	3 (33.3)
血小板減少症	1 (11.1)
代謝および栄養障害	4 (44.4)
低アルブミン血症	3 (33.3)
低カルシウム血症	2 (22.2)
食欲減退	1 (11.1)
高血糖	1 (11.1)
高カリウム血症	1 (11.1)
高尿酸血症	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (33.3)
関節痛	1 (11.1)
筋骨格痛	1 (11.1)
脊椎痛	1 (11.1)
精神障害	3 (33.3)
譫妄	2 (22.2)
激越	1 (11.1)
睡眠障害	1 (11.1)
血管障害	3 (33.3)
高血圧	2 (22.2)
低血圧	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)
注入に伴う反応	1 (11.1)
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）	1 (11.1)
白血病髄外浸潤	1 (11.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event.

Adverse events were coded according to MedDRA version 20.0. Adverse events are sorted by descending order of frequency, then by alphabetic order.

[redacted]

2.5.3.5　死亡

成人被験者に致死的な TEAE は認められなかった。

小児被験者の 1 例（11.1%；9 例中 1 例）に致死的な TEAE である出血性ショックが発現した。本事象は Day 26 に発現し、翌日に本被験者は死亡した。本事象は、治験担当医師により、治験薬と関連なしと判断され、病勢進行による死亡と判断された。

2.5.3.6　その他の重篤な有害事象

成人被験者に重篤な TEAE は認められなかった。

小児被験者の 1 例（11.1%；9 例中 1 例）に重篤な TEAE である出血性ショックが発現した（第 2.5.3.5 項参照）。

2.5.3.7　投与中断に至った有害事象

成人被験者の 1 例（20.0%）に投与中断に至った TEAE であるグレード 2 の CRS が発現した。本事象は Day 1 に発現し、Day 6 に消失した。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

小児被験者の 6 例（66.7%）に投与中断に至った TEAE が発現した。これらの事象の内訳は、CRS（33.3%；9 例中 3 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇（各 22.2%；9 例中 2 例）、失語症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、譫妄、注入に伴う反応、筋骨格痛及び痙攣発作（各 11.1%；9 例中 1 例）であった。肝酵素上昇を除き、すべての事象が治験薬と関連ありと判断された。

2.5.3.8　投与中止に至った有害事象

成人被験者に投与中止に至った TEAE は認められなかった。

小児被験者の 1 例（11.1%）に投与中止に至った TEAE であるグレード 3 の白血病髄外浸潤が発現した。本事象は Day 124 に発現し、治験薬と関連ありと判断された。

2.5.3.9　注目すべき有害事象

注目すべき事象は、神経学的事象、直接的な神経毒性による中枢神経精神事象、急性膵炎、感染症、CRS、肝酵素上昇、持続期間を考慮した infusion reaction、TLS、投薬過誤、血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、免疫グロブリン減少、毛細血管漏出症候群、塞栓及び血栓塞栓事象（播種性血管内凝固含む）並びに白質脳症とし、それぞれ該当する有害事象を定義した。

すべての成人及び小児被験者に注目すべき TEAE が 1 件以上発現した。いずれの事象も重篤、致死的又は治験薬投与の中止に至る事象ではなかった。TLS、投薬過誤、毛細血管漏出症候群、塞栓及び血栓塞栓事象並びに白質脳症は認められなかった。本治験で発現した注目すべき TEAE の要約を表 2.7.6.11-15 に示す。

表 2.7.6.11-15 注目すべき TEAE の要約（成人及び小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

Event of Interest Category	Blinatumomab (9-28 µg/day) (N=5) n (%) Adults	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/day) (N=9) n (%) Pediatrics
注目すべき TEAE 発現例数	5 (100.0)	9 (100.0)
神経学的事象	3 (60.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0 (0.0)	1 (11.1)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	1 (11.1)
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 (0.0)	1 (11.1)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	1 (11.1)
急性膵炎	0 (0.0)	1 (11.1)
グレード 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (0.0)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	4 (80.0)	5 (55.6)
グレード 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中断	1 (20.0)	3 (33.3)
肝酵素上昇	1 (20.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0 (0.0)	6 (66.7)
グレード 4 以上	0 (0.0)	1 (11.1)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	3 (33.3)
持続期間を考慮した infusion reaction	5 (100.0)	7 (77.8)
グレード 3 以上	0 (0.0)	3 (33.3)
治験薬の投与中断	1 (20.0)	2 (22.2)
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 (77.6)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	0 (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 (0.0)	1 (11.1)
治験薬の投与中断	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CSR Table 12-3

2.5.4　臨床検査値の評価

成人及び小児被験者間で臨床検査値に顕著な相違は認められず、また、グレード 5 の臨床検査値異常は認められなかった。成人及び小児被験者における各臨床検査値のグレードの変動をそれぞれ表 2.7.6.11-16 及び表 2.7.6.11-17 に示す。

表 2.7.6.11-16　臨床検査値のグレードの変動（成人被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

			Maximum postbaseline grade						
Laboratory Parameter	Increased or Decreased	Baseline Grade	NA n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	Total
ALT	Increased	0	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Albumin	Decreased	0	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
AST	Increased	0	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (60.0)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
Calcium	Decreased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
Creatinine	Increased	NA	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
GGT	Increased	0	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Potassium	Decreased	0	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Total bilirubin	Increased	0	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Hemoglobin	Decreased	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (60.0)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
Lymphocytes	Decreased	NA	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Neutrophil	Decreased	NA	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (80.0)
granulocytes		0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Platelets	Decreased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (60.0)
WBC	Decreased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (60.0)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Immunoglobulin G	Increased	NA	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)

NA = not available.
Safety analysis set includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.
n (%) - the number of subjects with observations in both categories (n) and n as a percentage (%) of all subjects in the analysis set (N).
Grading categories determined using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03.
Source: CSR Table 12-4

表 2.7.6.11-17　臨床検査値のグレードの変動（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

			Maximum postbaseline grade						
Laboratory Parameter	Increased or Decreased	Baseline Grade	NA n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	Total
ALT	Increased	1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	7 (77.8)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)
Albumin	Decreased	0	0 (0.0)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
AST	Increased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (33.3)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	5 (55.6)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
Calcium	Decreased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (55.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (55.6)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
Creatinine	Increased	NA	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
GGT	Increased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (33.3)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (33.3)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
Potassium	Decreased	0	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	6 (66.7)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
Total bilirubin	Increased	0	0 (0.0)	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Hemoglobin	Decreased	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)
Lymphocytes	Decreased	NA	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
Neutrophils	Decreased	NA	6 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (66.7)
granulocytes		2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
Platelets	Decreased	0	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
		2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (33.3)

脚注は表最終ページに記載した。

表 2.7.6.11-17　臨床検査値のグレードの変動（小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）（続き）

			Maximum postbaseline grade						
Laboratory Parameter	Increased or Decreased	Baseline Grade	NA n (%)	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	Total
WBC	Decreased	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (44.4)
		1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
		3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
		4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)
Immunoglobulin G	Increased	NA	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)

NA = not available.
Safety analysis set includes all the subjects who received any infusion of blinatumomab.
n (%) - the number of subjects with observations in both categories (n) and n as a percentage (%) of all subjects in the analysis set (N).
Grading categories determined using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03.

Source: CSR Table 12-5

2.5.5 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

バイタルサインに異常値が認められた成人及び小児被験者の割合を表 2.7.6.11-18 に示す。

表 2.7.6.11-18 バイタルサインの異常変動（成人及び小児被験者、安全性解析対象集団）（第 Ib 相パート）

	Blinatumomab (9-28 µg/day) (N=5) n (%) Adults	Blinatumomab (5-15 µg/m^2/day) (N=9) n (%) Pediatrics
脈拍数 120 bpm 超	2 (40.0)	6 (66.7)
脈拍数 50 bpm 未満	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧 160 mmHg 以上	1 (20.0)	0 (0.0)
収縮期血圧 90 mmHg 以下	1 (20.0)	4 (44.4)
拡張期血圧 105 mmHg 以上	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧 50 mmHg 以下	2 (40.0)	3 (33.3)
体重減少 10%以上（ベースラインから）	1 (20.0)	1 (11.1)
体重増加 10%以上（ベースラインから）	0 (0.0)	5 (55.6)
体温 39°C 超	2 (40.0)	5 (55.6)

Source: CSR Table 12-6

3. 結論

本治験に組み入れた日本人の再発／難治性 Ph－B 前駆細胞性 ALL の成人被験者 5 例において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の CR／CRh*率は 80.0%（5 例中 4 例）（95% CI：28.4%～99.5%）であった。OS については、1 例がデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で生存し、4 例がそれぞれ 9.3、10.2、11.0 及び 13.9 カ月で死亡した。ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に CR／CRh*に達した 2 例から評価可能な MRD 検体が得られ、いずれの被験者でも MRD 完全寛解（95% CI：15.8%～100%）が得られた。成人被験者において、重篤又は致死的な有害事象を発現した被験者は認められなかった。1 例に治験薬の投与中断に至った CRS が発現した。

本治験に組み入れた日本人の再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL の小児被験者 9 例において、ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内の骨髄 M1 寛解率は 55.6%（9 例中 5 例）（95% CI：21.2%～86.3%）であった。OS については、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。ブリナツモマブ投与の最初の 2 サイクル以内に骨髄 M1 寛解に達した 1 例から評価可能な MRD 検体が得られ、本被験者で MRD 完全寛解（95% CI：2.5%～100%）が得られた。小児被験者において、1 例が重篤な有害事象である出血性ショックを発現し、死亡した。

ブリナツモマブの PK は、おおむね線形性を示し、日本人被験者でのブリナツモマブの曝露量は、おおむね海外試験における再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL の非日本人被験者の結果の範囲内であった。

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

4. 有害事象の叙述

4.1 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の症例一覧

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を表 2.7.6.11-19 に要約する（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）。

表 2.7.6.11-19 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）

No	被験者 ID	理由		MedDRA 基本語
		死亡	その他 重篤な有害事象	
1	[redacted]	X		出血性ショック

4.2　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

治験薬：ブリナツモマブ　　治験薬投与：なし

症例番号	治験ID	患者ID	施設ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	投与頻度	最終投与
[redacted]	20130265	[redacted]	[redacted]	なし	該当		不明	不明	---	---

SAE 報告用語	SAE 基本語（SAE 下位語）	発現日（発現までの期間）
呼吸停止	呼吸停止（呼吸停止）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 *

有害事象の叙述：初回受領日＝20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

被験者（アジア人男性、[redacted] 歳）は、日本人再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者を対象としたブリナツモマブの第 Ib/II 相試験（Horai 試験）に参加中に、生命を脅かす死亡に至った B 前駆細胞性 ALL を発現した。既往歴は ALL であった。本疾患に対する前治療については報告されていない。関連する併用薬は報告されていない。非盲検で治験薬の初回投与を行った（日付不明）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（時間帯不明）、被験者は B 前駆細胞性 ALL で死亡した。治験担当医師は、生命を脅かす死亡に至った B 前駆細胞性 ALL がブリナツモマブ又は治験の実施に関連しているという合理的な可能性はないと報告した。

当該事象発現から2日後*に受領した追加情報：当該事象である B 前駆細胞性 ALL の下位語（LLT）を「リンパ芽球性白血病 NOS」から「前駆 B リンパ芽球性急性白血病」に更新した。治験担当医師は、生命を脅かす死亡に至った事象である B 前駆細胞性 ALL（前駆 B リンパ芽球性急性白血病）がブリナツモマブ又は治験の実施に関連しているという合理的な可能性はないと報告した。

当該事象発現から11日後*に受領した追加情報：被験者は、スクリーニング期間中の 当該事象発現日*に B 前駆細胞性 ALL で死亡した。当該事象に対して以前に報告していた重篤性の基準「生命を脅かす」を削除した。当該事象に対する治療は行われなかった。治験担当医師は、死亡に至った B 前駆細胞性 ALL が治験参加と関連しているという合理的な可能性はないと報告した。

当該事象発現から23日後*に受領した追加情報：併用薬は、アロシトール（アロプリノール）、ノバミン（プロクロルペラジン）、プロマック D、ランソプラゾール、グラセプター（タクロリムス水和物）、ビルヘキサル（アシクロビル）、ダイフェン（スルファメトキサゾール、トリメトプリム）、イトリゾール（イトラコナゾール）、プレドニゾロン、ノボラピッド（インスリンアスパルト）、カロナール（パラセタモール）、マグミット（酸化マグネシウム）、プリンペラン（メトクロプラミド塩酸塩）、オキファスト（オキシコドン塩酸塩）、オキシコンチン（オキシコドン塩酸塩）、オキノーム（オキシコドン塩酸塩）及びクロルフェニラミンマレイン酸塩であった。被験者が受けた病理検査（詳細不明）で肝腫大、腎腫瘤、精巣腫瘤及び肺うっ血が認められた。アタラックス-P（ヒドロキシジン塩酸塩）が投与された。治験担当医師は、直接の死因を「呼吸器系」と報告した。当該事象に対してほかに治療は実施されなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。なお、投与開始日が不明であるため、発現までの期間は不明である。

当該事象発現から42日後*に受領した追加情報：以前に報告した併用薬プロマック D を「プロマック（ポラプレジンク）」とコード化した。治験担当医師は、死亡の根本的原因は ALL であるが、実際の死因は呼吸停止であると判断した。治験担当医師は、病理学的所見が剖検に基づくものであることを確認した。

当該事象発現から121日後*に受領した追加情報：事象用語を「前駆 B リンパ芽球性急性白血病」から「呼吸停止」に更新した。その他の既往歴は、悪心、腫瘍痛、不眠症、高尿酸血症及び糖尿病であった。治験担当医師は、被験者が呼吸停止で死亡したことを確認した。治験担当医師は、死亡に至った事象である呼吸停止が治験参加と関連しているという合理的な可能性はないと報告した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。なお、投与開始日が不明であるため、発現までの期間は不明である。

治験薬：ブリナツモマブ　治験薬投与：あり

症例番号	治験ID	患者ID	施設ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	投与頻度	最終投与
[redacted]	20130265	[redacted]	[redacted]	なし	該当		5 μg/m^2/day	IV	qd	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

SAE 報告用語	SAE 基本語（SAE 下位語）	発現日（発現までの期間）
出血性ショック	出血性ショック（出血性ショック）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（0 分）

有害事象の叙述：初回受領日＝初回投与25日後*

被験者（アジア人男性、[redacted]歳）は、日本人再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者を対象としたブリナツモマブの第 Ib/II 相試験（Horai 試験）に参加中に、死亡に至った出血性ショックを発現した。

既往歴は、20[redacted]年[redacted]月に診断を受けた ALL、血小板減少症、高血圧、好中球減少症、リンパ球減少症、AST 上昇、ALT 上昇、GGT 上昇、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、浮腫、咽頭粘膜炎、口腔粘膜炎、口腔内痛、振戦、便秘及び貧血であった。併用薬は、ロゼレム（ラメルテオン）、オプソ（モルヒネ塩酸塩）、ソルデム（ブドウ糖、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム）、アスパラギン酸カリウム、塩化ナトリウム、フェンタニル、ファンガード（ミカファンギンナトリウム）、ノイトロジン（レノグラスチム）、アセトアミノフェン（パラセタモール）、テイコプラニン、クラビット（レボフロキサシン）、ダイフェン（スルファメトキサゾール、トリメトプリム）、ソル・コーテフ（ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム）、クロルフェニラミン（クロルフェナミン）、重炭酸ナトリウム、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、グリセリン（グリセロール）、リドカイン、ビクロックス（アシクロビル）、アルギン酸ナトリウム、フロセミド、キロサイド（シタラビン）、メチコバール（メコバラミン）、ハイドロコートン（ヒドロコルチゾン）、ランソプラゾール、センノシド、アムロジピン、オンコビン（ビンクリスチン硫酸塩）、塩化カリウム、カルチコール（グルコン酸カルシウム）、セフェピム、オメプラゾール、酸化マグネシウム、スクラルファート、アズノール（アズレンスルホン酸ナトリウム）、プロペト（白色軟パラフィン）、カロナール（パラセタモール）、デキサメタゾン及び「局所製剤」（不明）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に非盲検で治験薬の初回投与を行った。2 日後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、グレード 2 のサイトカイン放出症候群による発熱と腹痛が発現した。臨床検査では、総ビリルビン上昇、INR 上昇及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長が認められた。これらの症状により、ブリナツモマブの投与を中断した。初回投与16日後*、ブリナツモマブの投与を再開した。

初回投与21日後*、芽球数及び WBC の増加を伴う ALL の進行を認めた。ALL の進行により、肝脾腫大及びグレード 2 の腹部膨満が発現した。初回投与23日後*、中断していたブリナツモマブの投与を再開した（中断日不明）。初回投与25日後*、ブリナツモマブ治療に対する反応が認められず、顕著な ALL の進行を認めた。治験担当医師は、本治験　継続は困難と判断し、ブリナツモマブの投与を中止したと報告した。疼痛緩和のため、ペンタジン（乳酸ペンタゾシン）を投与した。同日、顔色不良、腹痛及び肩呼吸が認められた。意識障害が生じ、腹腔内出血による血圧低下を認めた。治験担当医師は、これらの症状が直ちに生命を脅かすと判断し、被験者を集中治療室に搬送したと報告した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

翌日の 初回投与26日後*、被験者は出血性ショックで死亡した。治験担当医師は、死亡に至った事象である出血性ショックがブリナツモマブ又は治験の実施と関連しているという合理的な可能性はないと報告した。

初回投与64日後*に受領した追加情報：初回投与25日後*の臨床検査では、ALT 45 U/L、アンチトロンビン III 39～58%、AST 60～124 U/L、アルカリホスファターゼ（ALP）367～576 U/L、カルシウム 7.5 mg/dL、フィブリノーゲン 76～120 mg/dL、ブドウ糖 64～128 mg/dL、IgG 589 mg/dL、乳酸脱水素酵素（LDH）878 U/L、LDH 1088 U/L、マグネシウム 1.6 mg/dL、カリウム 2.8～7 mmol/L、ナトリウム 147 mmol/L、C 反応性蛋白（CRP）0.93～1.28 mg/dL、フィブリン分解産物（FDP）9～13.9 ug/mL、GGT 279～526 U/L、ヘマトクリット 13.3～27.5%、ヘモグロビン 4.2～9.7 g/dL、INR 1.45～2.46、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）31.6 g/dL、pH 8、血小板 0.8～10.4 × 10^4/μL、赤血球数（RBC）142～321 × 10^4/μL、WBC 9.1 × 10^3/μL、プロトロンビン時間 1.46～2.48、"PT（プロトロンビン時間）-INR" 2.46 及び APTT 58.4～170（単位不明）であった。初回投与26日後*の臨床検査では、APTT 105.8～132、ALT 178～270 U/L、アミラーゼ 883～1434 U/L、AST 454～1074 U/L、ALP 267～1179 U/L、クレアチンキナーゼ 356～1052 U/L、フィブリノーゲン 87 mg/dL、ブドウ糖 411 mg/dL、LDH 2199～4228 U/L、カリウム 5～5.1 mmol/L、ナトリウム 154 mmol/L、CRP 0.33～0.44 mg/dL、ヘマトクリット 13.4～22.1%、ヘモグロビン 4.6～7.6 g/dL、血小板 7.2～14.4 × 10^4/μL、RBC 151～255 × 10^4/μL 及び PT 1.91～2.03、"PT-INR" 1.89（単位不明）であった。

初回投与99日後* に受領した追加情報：腹腔内出血の疑いがあると診断された。初回投与25日後*、脳コンピュータ断層撮影（CT）を実施し、初回投与14日後*付の結果と比較した。肝脾腫大を認めた。腹水量が増加し、腹水の CT 値は約 18 増加した。腹腔内出血が疑われた。非造影 CT 検査のため原因及び出血部位は特定できず、腹水中に高吸収域を呈する部位は存在しなかった。しかしながら、滲出性出血が示唆された。頭蓋内に異常な所見は認められなかった。肝臓に明らかな占拠性病変は認められなかった。骨病変に変化は認められなかった。右肺尖に小結節がみられた。

初回投与114日後*に受領した追加情報：治験担当医師は、初回投与25日後*に脳及び頸部から骨盤部の CT を実施したことを説明した（以前は脳 CT 検査と報告していた）。

初回投与134日後* に受領した追加情報：併用薬として下記が追加された；赤血球濃厚液、血小板、血漿、メナテトレノン、漢方薬（生姜、山椒の実、朝鮮人参）、モサプリドクエン酸塩、フェブリク（フェブキソスタット）、ダイアモックス（アセタゾラミド）、メイロン（重炭酸ナトリウム）、アタラックス-P（ヒドロキシジン塩酸塩）、ビーフリード（アミノ酸 NOS、電解質 NOS、ブドウ糖、チアミン塩酸塩）、グラニセトロン、メロペネム、ドパミン、ハンプ（カルペリチド）、硫酸マグネシウム、エルネオパ 1 号（アミノ酸 NOS、銅、電解質 NOS、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン NOS、亜鉛）及びエルネオパ 2 号（アミノ酸 NOS、銅、電解質 NOS、ブドウ糖、ヨウ素、鉄、マンガン、ビタミン NOS、亜鉛）。治験担当医師は、大出血及び出血性ショックの発現はブリナツモマブ投与の中断後であると報告した。低血糖症、高カリウム血症、頻脈、貧血、凝固異常及び呼吸不全について評価し、出血性ショックの結果として生じたと判断された。当該事象の発現後に使用した治療薬は、ショック状態を改善するための「0.167γ」ノルアドレナリン、ウロミテキサン（メスナ）、ピトレシン（バソプレシン）、ネオシネジン（フェニレフリン塩酸塩）及びヒドロコルチゾン、低血糖症に対するブドウ糖、代謝性アシドーシスに対する炭酸水素ナトリウム（重炭

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

酸ナトリウム）、頻脈の補正及び血液循環の改善のためのベラパミル、ランジオロール及びジルチアゼム塩酸塩、心筋保護のための塩化カルシウム及びマグネゾール（クエン酸マグネシウム）であった。高カリウム血症にはグルコース・インスリン療法を行った。貧血状態を改善するために赤血球濃厚液を輸血した。凝固異常を補正するために新鮮凍結血漿及び濃厚血小板を投与した。呼吸不全を改善するために挿管及び機械的換気を行い、高カリウム血症を補正するために右鼠径部からの血管アクセスにより持続的大量血液ろ過を実施した。腹水に対する穿刺は行わなかった。剖検は実施されなかった。

治験薬：ブリナツモマブ　治験薬投与：あり

症例番号	治験ID	患者ID	施設ID	関連症例	死亡例	死亡日	用量	投与経路	投与頻度	最終投与
[redacted]	20130265	[redacted]	[redacted]	なし	該当		治験実施計画書に基づく	IV	qd	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

SAE 報告用語	SAE 基本語（SAE 下位語）	発現日（発現までの期間）
腫瘍崩壊症候群	腫瘍崩壊症候群（腫瘍崩壊症候群）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（38 日）

有害事象の叙述：初回受領日＝初回投与80日後*

被験者（アジア人女性、[redacted]歳）は、日本人再発／難治性 B 前駆細胞性 ALL 患者を対象としたブリナツモマブの第 Ib/II 相試験（Horai 試験）に参加中に、腫瘍崩壊症候群により死亡した。

既往歴は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に診断を受けた ALL、下痢、胃炎、食欲不振、不眠症、皮膚乾燥及び低カリウム血症であった。併用薬は、デキサメタゾン、アセトアミノフェン（パラセタモール）、ラスブリカーゼ、抗生物質耐性乳酸菌、メトトレキサート、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、血小板濃厚液、ヒト赤血球、ベンゼトニウム塩化物、ラベプラゾールナトリウム、ヘパリン類似物質、ヒドロコルチゾン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、セフェピム、レノグラスチム、メロペネム、バンコマイシン塩酸塩、ブロチゾラム、ブロチゾラム、フロセミド、スルファメトキサゾール及びトリメトプリム（スルファメトキサゾール、トリメトプリム）、塩化カリウム、シタラビン、メトクロプラミド塩酸塩、ゾピクロン、ウルソデオキシコール酸、アシクロビル、白色ワセリン（白色軟パラフィン）、クロルフェニラミンマレイン酸塩（クロルフェニラミンマレイン酸塩）、レボフロキサシン（レボフロキサシン水和物）、ロキソプロフェンナトリウム水和物（ロキソプロフェンナトリウム二水和物）、アモキシシリン水和物（アモキシシリン三水和物）、フルコナゾール、ジメンヒドリナート、レバミピド及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にブリナツモマブの初回投与を行った。約 2 カ月 1 週間後の 初回投与70日後*、ALL の再発により治験を中止した。初回投与76日後*、サルベージ療法を開始した。初回投与79日後*、乏尿が認められた。初回投与80日後*、意識レベルが低下し、臨床検査データ（詳細不明）で腫瘍崩壊症候群が認められた。同日の夜、呼吸状態が悪化し、全身状態が極めて不良となった。18 時 23 分、被験者は急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群により死亡した。当該事象の発現前におけるブリナツモマブの最終投与は 初回投与42日後*であった。治験担当医師は、死亡に至った事象である腫瘍崩壊症候群がブリナツモマブ又は治験の実施と関連しているという合理的な可能性はないと報告した。

初回投与92日後*に受領した追加情報：併用薬として下記が追加された；フェブキソスタット、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、クロファラビン、エトポシド及びシクロフォスファミド。初回投与73日後*の臨床検査では、LDH 4405 IU/L、クレアチニン 0.92 mg/dL、尿酸 5.6 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）4 mg/dL、カリウム 2.3 mEq/L、カルシウム 11.1 mg/dL、無機リン（IP）1.2 mg/dL 及び WBC 75200/μL であった。初回投与76日後*の臨床検査では、LDH 8078 IU/L、クレアチニン 0.98 mg/dL、尿酸 0.0 mg/dL、BUN 7 mg/dL、カリウム

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

1.6 mEq/L、カルシウム 10.2 mg/dL、IP 0.7 mg/dL 及び WBC 208000/μL であった。初回投与77日後*の臨床検査では、LDH 7743 IU/L、クレアチニン 0.86 mg/dL、尿酸 0.0 mg/dL、BUN 15 mg/dL、カリウム 2.8 mEq/L、カルシウム 9.5 mg/dL、IP 2.4 mg/dL 及び WBC 88800/μL であった。初回投与78日後*の臨床検査では、LDH 4132 IU/L、クレアチニン 0.92 mg/dL、尿酸 0.0 mg/dL、BUN 24 mg/dL、カリウム 4.2 mEq/L、カルシウム 8.8 mg/dL、IP 5.4 mg/dL 及び WBC 8700/μL であった。初回投与79日後*の臨床検査では、LDH 3614 IU/L、クレアチニン 1.06 mg/dL、尿酸 0.0 mg/dL、BUN 35 mg/dL、カリウム 3.8 mEq/L、カルシウム 7.7 mg/dL、IP 7.5 mg/dL 及び WBC 2400/μL であった。初回投与80日後*の臨床検査では、LDH 4626 IU/L、クレアチニン 2.02 mg/dL、尿酸 0.0 mg/dL、BUN 64 mg/dL、カリウム 3.9 mEq/L、カルシウム 6.6 mg/dL、IP 14.9 mg/dL 及び WBC 400/μL であった。抗痙攣薬（詳細不明）を静注投与した。また、ジアゼパム、レベチラセタム及びノルエピネフリンも投与した。当該事象の原因と考えられる併用薬はなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。