

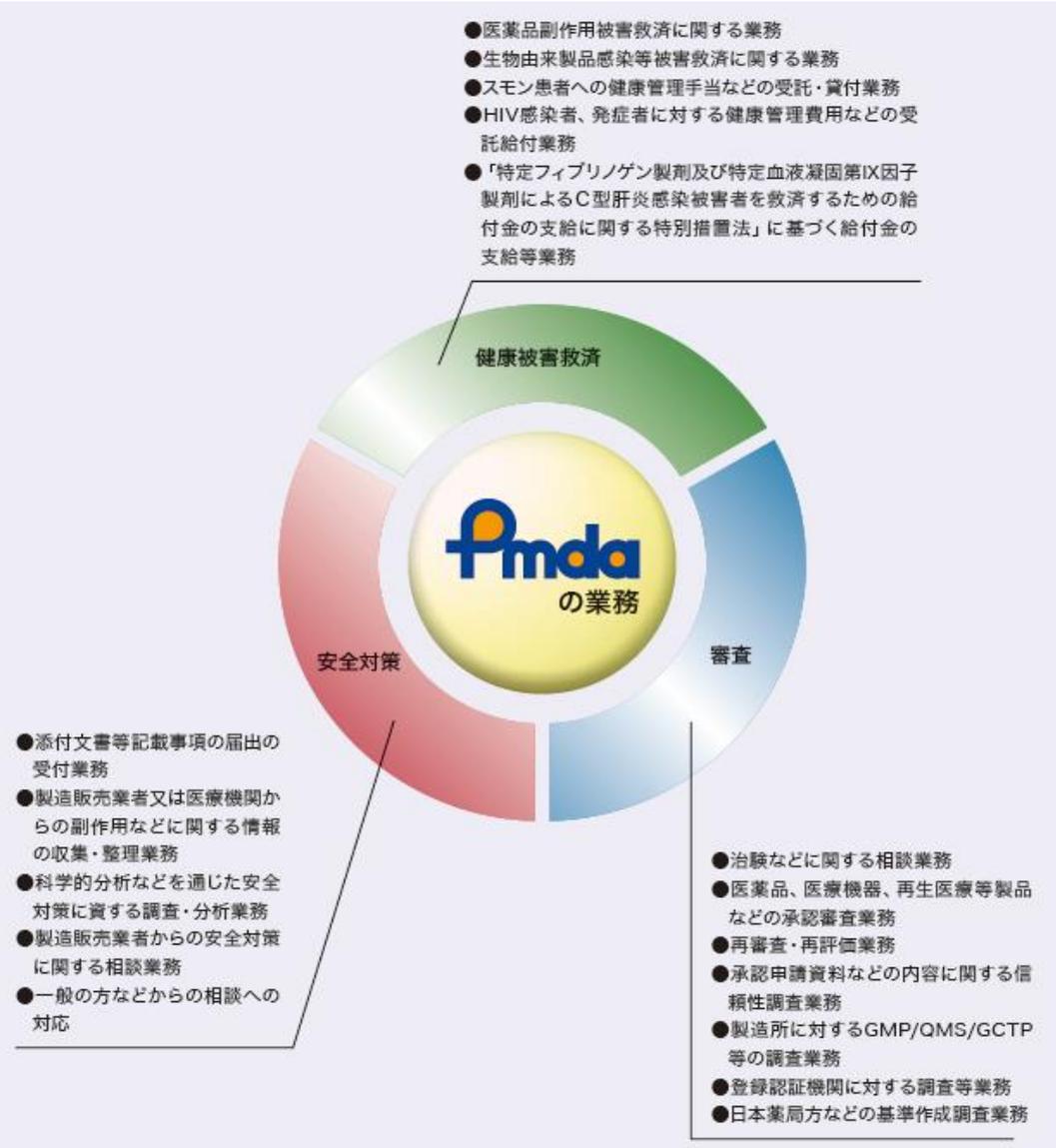
小児がん領域で承認された医薬品の 審査報告書・添付文書を読んでわかること

医薬品医療機器総合機構 小児医薬品ワーキンググループ
崎山美知代

本講演は、発表者の個人的見解に基づくものであり、PMDAの公式見解を示すものではありません。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）の業務

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法（薬機法）」に基づき、厚生労働大臣の委託による下記の業務を通じて国民保健の向上に貢献する



PMDAの果たす3つの役割
セイフティ・トライアングル

PMDA役職員数

PMDA業務案内より

	2018.4.1	2019.4.1	2020.4.1	2021.4.1	2022.4.1
PMDA全体(役員含む)	915	936	961	995	1,025
うち審査部門	575	561	566	596	610
うち安全対策部門	198	224	237	236	253
うち救済部門	39	39	38	40	39

臨床医(歯科医師含む)の数は全体の5%程度
新薬の審査・治験相談、安全対策など多くの業務に、臨床現場
で培った臨床医としての知識と経験が役に立つ

米国FDA、欧州EMA
の職員はMDも多い

ユーザーである医師
がもっと関心をもって
関わるべき

医薬品の審査

チーム審査

部長

審査役・審査役代理

チーム主任

信頼性が裏付けられた申請資料に基づき、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の妥当性を評価するなど、有効性・安全性のリスクベネフィットバランスを評価

外部の専門家とも協議します

市販後

品質

薬理

体内動態

毒性

臨床

生物統計

薬学等

獣医学

医学

生物統計学

審査報告書

審査における主要な議論が書かれたレポートのような文書

論文に記載されていない
情報も多く含まれている

- 申請にあたり提出された資料に基づいて、どのような審査を行い、どのような判断を行ったか
 - ・ 効能・効果
 - ・ 用法・用量
 - ・ 臨床的位置づけ
 - ・ その他 禁忌、使用上の注意の設定 など
- 承認後に留意すべき点は何か

PMDAのWeb siteに掲載
誰でも読める

医療用医薬品の添付文書

患者さんの安全を確保し、医薬品の適正使用を図る上で、最も基本的で重要な公的文書

- 警告、禁忌など重要度の高い情報から記載されている
- 効能・効果、用法・用量に続けて関連する使用上の注意が記載されている
- 副作用の頻度は可能な限り数値化して記載されている

「警告」のある場合

日本標準商品分類番号	87391
承認番号	30100AMX00006000
販売開始	2019年9月

添付文書の記載内容は、常に更新されています！

審査報告書・添付文書の検索

 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

本文へジャンプ 文字サイズ 標準 拡大 > 日本語 > English

サイトマップ

サイト内検索 検索

よくみるページ一覧 お問い合わせ先 地図・交通案内

再生医療等製品 医療用医薬品 医療機器 体外診断用医薬品

PMDAについて 安全性情報 回収情報等

訪問者別メニュー
おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別メニューに切替

一般の方向け 医療従事者向け アカデミア向け 企業向け

医薬品副作用被害 救済制度 お薬を使うすべての方に知ってほしい制度です。

医薬品関係者からの副作用・不具合・副反応の報告は **報告受付サイト**

医薬品副作用被害 救済制度 **eラーニング講座**

PMDA Updates

承認審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 国際活動 (ICH・IMDRF・HBD)

新着情報 [一覧を見る](#)

すべて 承認審査 安全対策 健康被害救済 RS・基準作成・日本薬局方 国際活動 その他

採用情報

調達情報

審査 2023年5月16日 **UPDATED** 関西支部テレビ会議システムの利用状況を更新しました

ビーリンサイト（ブリナツモマブ）

2018年9月承認

審査報告書：https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181015001/112292000_23000AMX00811_A100_1.pdf

[特記事項] **希少疾病用医薬品**（指定番号：(29 薬)第 404 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生薬審発 0929 第 1 号）

[審査結果] 別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、神経学的事象、サイトカイン放出症候群、感染症及び膵炎について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果] 再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病

[用法及び用量] 通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、14 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 5 サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として以下の投与量を 28 日間持続点滴静注した後、56 日間休薬する。これを 1 サイクルとし、最大 4 サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ 体重が 45 kg 以上の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 9 μg 、それ以降は 1 日 28 μg とする。

○ 体重が 45 kg 未満の場合：1 サイクル目の 1～7 日目は 1 日 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （体表面積）、それ以降は 1 日 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （体表面積）とする。ただし、体重が 45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること

ビーリンサイト審査報告書（別紙）

審査報告(1)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..	69
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	70

審査報告(2)

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目																		
評価	国内	265	I b/II	第 I b 相パート： ①再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL (18 歳以上) ②再発又は難治性の B-ALL (18 歳未満)	① 5 ② 9 ③ 21	①9/28 µg/日投与 (最大 5 サイクル) ②5/15 µg/m ² /日投与 (最大 5 サイクル) ③9/28 µg/日投与 (最大 5 サイクル)	有効性 安全性 PK																		
				第 II 相パート： ③再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL (18 歳以上)																					
	海外	205	I / II	再発又は難治性の B-ALL (18 歳未満)	①49 ②44	①第 I 相パート： 1 サイクルを 6 週間とし、各サイクルの第 1~28 日目に本薬 5、15 又は 30 µg/m ² /日 ^{*1} を持続静脈内投与 (最大 5 サイクル) ②第 II 相パート： 5/15 µg/m ² /日投与 (最大 5 サイクル)	有効性 安全性 PK																		
								211	II	再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL (18 歳以上)	238	9/28 µg/日投与 (最大 5 サイクル)	有効性 安全性 PK												
														206	II	再発又は難治性の B-ALL (18 歳以上)	36	1 サイクルを 6 週間とし、各サイクルの第 1~28 日目に本薬 5、15 又は 30 µg/m ² /日 ^{*1} を持続静脈内投与 (最大 5 サイクル)	有効性 安全性 PK						
																				216	II	再発又は難治性の Ph 陽性 B-ALL (18 歳以上)	45	9/28 µg/日投与 (最大 5 サイクル)	有効性 安全性
311	III	再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL (18 歳以上)	405 ①271 ②134	①9/28 µg/日投与 (最大 5 サイクル) の後、1 サイクルを 12 週間とし、各サイクルの第 1~28 日目に本薬 28 µg/日を持続静脈内投与 (最大 4 サイクル) ②治験責任医師選択による化学療法 ^{*2}	有効性 安全性																				
参考	海外	104	I	再発又は難治性の NHL (18 歳以上)	76	本薬 0.5~90 µg/m ² /日を 4 週間又は 8 週間持続静脈内投与	安全性 PK																		
								202	II	MRD を有する B-ALL (18 歳以上)	32	1 サイクルを 6 週間とし、各サイクルの第 1~28 日目に本薬 15 又は 30 µg/m ² /日を持続静脈内投与 (最大 7 サイクル)	有効性 安全性												
														203	II	MRD を有する B-ALL (18 歳以上)	211	1 サイクルを 6 週間とし、各サイクルの第 1~28 日目に本薬 15 µg/m ² /日を持続静脈内投与 (最大 4 サイクル)	有効性 安全性						
																				208	II	再発又は難治性の DLBCL (18 歳以上)	25	①本薬 9、28 及び 112 µg/日 ^{*3} 又は②本薬 112 µg/日を 8 週間持続静脈内投与。	有効性 安全性

*1：本薬を漸増投与するコホートあり、*2：FLAG、大量 Ara-C 療法、高用量メトトレキサート療法又はクロファラビンを含む化学療法、*3：各被験者に対して本薬が漸増投与された

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、18歳以上の再発又は難治性のPh陰性B-ALL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(311試験)であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、再発又は難治性のPh陽性B-ALL患者、18歳未満の再発又は難治性のB-ALL患者及び日本人の再発又は難治性B-ALL患者における本薬の有効性及び安全性については、それぞれ海外第Ⅱ相試験(216試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(205試験)及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(265試験)を中心に評価する方針とした。

ビーリンサイト点滴静注用 (再発又は難治性のB-ALL)

成人

216試験(Ph II)
外国人成人
(Ph+ B-ALL)

311試験(Ph III)
外国人成人
(Ph- B-ALL)

265試験(Ph I b/II)

日本人成人
(Ph- B-ALL)

小児

外国人小児
(B-ALL)
205試験(Ph I / II)

日本人小児
(B-ALL)

7.R.2.1 成人の再発又は難治性のB-ALL患者における有効性について

① Ph陰性の患者における有効性について

311試験の結果、主要評価項目とされたOSについて、対照群に対する本薬群の優越性が検証された(7.1.2.5参照)。

表 23 OS の第 2 回中間解析結果 (ITT 集団、2016 年 1 月 4 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	271	134
死亡数 (%)	164 (60.5)	87 (64.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.7 [5.6, 9.6]	4.0 [2.9, 5.3]
ハザード比*1 [95%CI]	0.71 [0.55, 0.93]	
p 値 (両側) *2	0.012	

*1 : 年齢 (35 歳未満、35 歳以上)、救援療法歴 (あり、なし)、HSCT 歴 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.0194

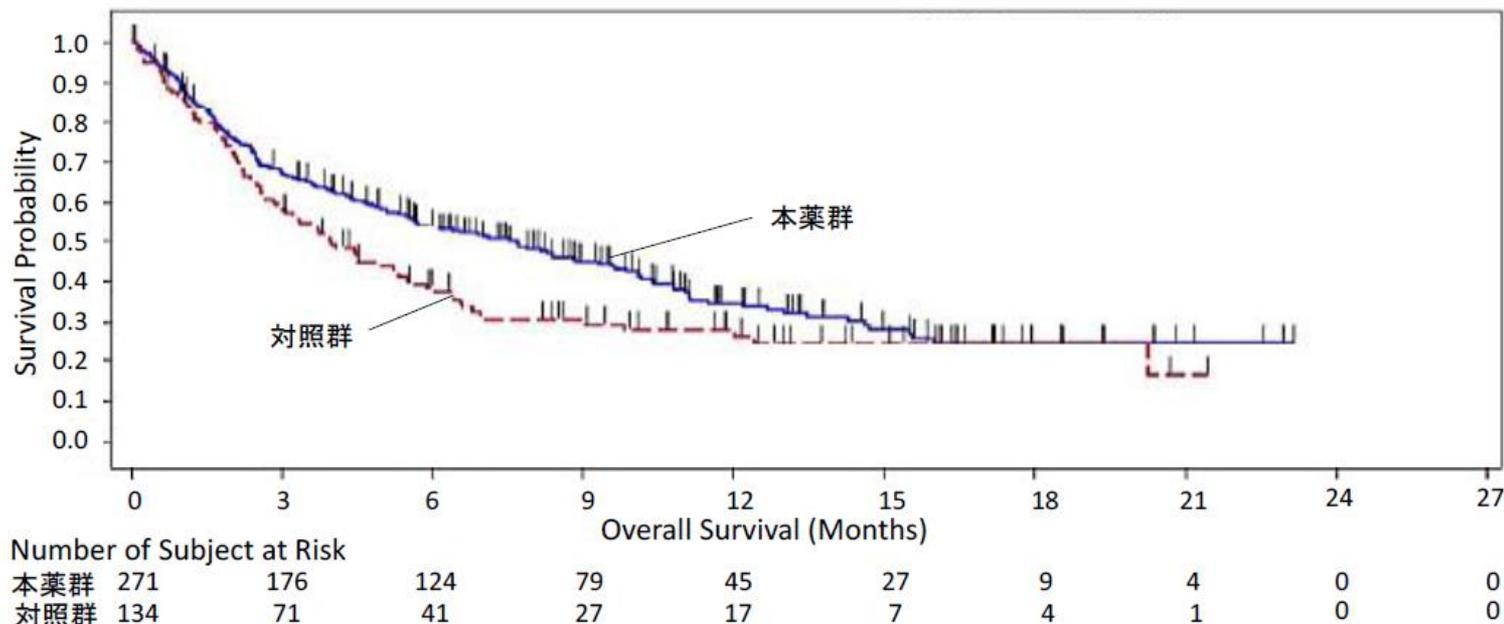


図2 OSの第2回中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2016年1月4日データカットオフ)

また、日本人の再発又は難治性のPh 陰性B-ALL の成人患者における有効性について、日本人患者を対象とした265 試験の18 歳以上の患者集団及び311 試験における最初の2 サイクル以内のCR+CRh 率は表25 のとおりであり、試験間で明確な差異は認められなかった。

表 25 有効性の結果 (265 試験 (18 歳以上の患者)、311 試験)

	例数 (%)		
	265 試験		311 試験
	第 II 相パート 21 例	第 I b 相パート 5 例	本薬群 271 例
CR	5 (23.8)	3 (60.0)	91 (33.6)
CRh	3 (14.3)	1 (20.0)	24 (8.9)
CRi	0	0	4 (1.5)
CR+CRh 例	8	4	115
(CR+CRh 率 [95%CI*] (%))	(38.1 [18.1, 61.6])	(80.0 [28.4, 99.5])	(42.4% [36.5, 48.6])

7.R.2.1 成人の再発又は難治性のB-ALL患者における有効性について

② Ph陽性の患者における有効性について

1つ以上のTKI(ダサチニブ水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物、ボスチニブ水和物又はポナチニブ塩酸塩)に抵抗性又は不耐容で、かつ18歳以上のPh陽性B-ALL患者を対象とした216試験において、事前に規定した有効性に関する判断基準*を満たしたこと(7.1.2.4参照)等から、216試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示された。

表 22 有効性の結果 (FAS、2015年5月20日データカットオフ)

	例数 (%) (45例)
CR	14 (31.1)
CRh	2 (4.4)
CR+CRh 例 (CR+CRh 率 [95%CI*])	16 (35.6 [21.9, 51.2])

* : Clopper-Pearson 法

CRh: 部分的な造血の回復を伴う完全寛解

*: 対象となる患者において標準的な治療がなかったことから、再発又は難治性のPh陽性ALL患者を対象としたポナチニブ塩酸塩の臨床試験(N Engl J Med 2013; 369: 1783-96)を参考に、閾値CR+CRh率は10%と設定された。Simonの2段階デザイン(mini-max法)に基づき、期待CR+CRh率30%、有意水準片側2.5%、検出力90%として、CR+CRh例が第1段階で23例中4例以上の場合に第2段階へ移行し、第2段階の終了時に41例中9例以上の場合に有効性が期待できると判断する計画とされた。

7.R.2.2 小児の再発又は難治性のB-ALL患者における有効性について

18歳未満かつ再発又は難治性のB-ALL患者を対象とした205試験の第Ⅱ相パートにおいて、事前に規定した有効性に関する判断基準*を満たした(7.1.2.1 参照)。

表 21 有効性の結果 (中央判定、第Ⅱ相パート、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	例数 (%) (44 例)
CR	6 (13.6)
CRh	5 (11.4)
CRi	3 (6.8)
CR+CRh+CRi 例 (CR+CRh+CRi 率 [95%CI*] (%))	14 (31.8 [18.6, 47.6])

* : Clopper-Pearson 法

CRh: 部分的な造血の回復を伴う完全寛解
CRi: 十分な造血の回復を伴わない完全寛解

*: 対象となる患者において標準的な治療がなかったことから、単剤療法で治療された小児の再発又は難治性のALL患者における治療成績 (Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 533-6、Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 193-7 等)、クロファラビンの試験結果 (Nat Rev Drug Discov 2007; 6: 149-65、J Clin Oncol 2006; 24: 1917-23)を参考に、閾値CR+CRh+CRi率は10%と設定された。期待CR+CRh+CRi率を27.5%とし、2段階デザインにより、第一種の過誤確率が両側5%未満、検出力が80%以上となるように、CR+CRh+CRi例が第1段階で21例中3例以上の場合に第2段階へ移行し、第2段階の終了時に40例中9例以上の場合に有効性が期待できると判断する計画とされた。

7.R.2.2 小児の再発又は難治性のB-ALL患者における有効性について

つづき

なお、205 試験及び18 歳以上の再発又は難治性のB-ALL 患者を対象とした311 試験における第2 サイクル以内のCR+CRh+CRi 率は表26 のとおりであった。

表 26 有効性の結果 (205 試験、311 試験)

	例数 (%)		
	205 試験		311 試験
	第II相パート 44 例	第I相*+第II相 70 例	本薬群 271 例
CR	6 (13.6)	12 (17.1)	91 (33.6)
CRh	5 (11.4)	11 (15.7)	24 (8.9)
CRi	3 (6.8)	4 (5.7)	4 (1.5)
CR+CRh+CRi 例	14	27	119
(CR+CRh+CRi 率 [95%CI] (%))	(31.8 [18.6, 47.6])	(38.6 [27.2, 51.0])	(43.9 [37.9, 50.0])

* : 5/15 µg/m²/日投与された患者のみ

7.R.2.2 小児の再発又は難治性のB-ALL患者における有効性について

つづき

また、本薬が投与された日本人の小児患者数は限られており、評価には限界があるものの、日本人患者を対象とした265試験の第I b相パートの18歳未満の患者集団における、最初の2サイクル以内のCR+CRh+CRi率は、外国人の18歳未満の患者を対象とした205試験の第II相パートの結果と比較して明確に劣る傾向は認められなかった(7.1.1.1 及び7.1.2.1 参照)

表 20 有効性の結果 (中央判定、有効性の解析対象、20■年■月■日データカットオフ)

	例数 (%)		
	第 I b 相パート		第 II 相パート
	18 歳以上 5 例	18 歳未満 9 例	18 歳以上 21 例
CR	3 (60.0)	4 (44.4)	5 (23.8)
CRh	1 (20.0)	0	3 (14.3)
CRi	0	1 (11.1)	0
CR+CRh 例 (CR+CRh 率 [95%CI*] (%))	4 (80.0 [28.4, 99.5])	—	8 (38.1 [18.1, 61.6])
CR+CRh+CRi 例 (CR+CRh+CRi 率 [95%CI*] (%))	—	5 (55.6 [21.2, 86.3])	—

— : 算出せず、* : Clopper-Pearson 法

以上の検討が行われ、再発又は難治性のB-ALL患者に対して、本薬の有効性は示された、と判断された。

6.2.8 本薬のPKの国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、**本薬のPKに明確な国内外差は認められていない**と考える旨を説明している。

- ・海外臨床試験(211 試験、216 試験及び311 試験)において、18 歳以上の患者に本薬9 及び28 µg/日を持続静脈内投与した際の第1 サイクルにおけるC_{ss}(平均値±標準偏差)は、それぞれ228±356及び616±537 pg/mL であり、国内臨床試験(265 試験)において18 歳以上の患者に本薬9 及び28µg/日を持続静脈内投与した際のC_{ss}(6.2.1.1 参照)と明確な差異は認められなかったこと。
- ・海外臨床試験(205 試験)及び国内臨床試験(265 試験)において、18 歳未満の患者に本薬5 及び15 µg/m²/日を持続静脈内投与した際の第1 サイクルにおけるC_{ss} を比較した結果、両試験間で明確な差異は認められなかったこと(6.2.1.1 及び6.2.2.2 参照)。

6.2.9 成人患者と小児患者との間におけるPKの差異

206 試験において18 歳以上の患者に本薬5 及び15 µg/m²/日を持続静脈内投与した際のC_{ss}(それぞれ167±66.0 及び553±238 pg/mL)は、205 試験において18 歳未満の患者に本薬5 及び15 µg/m²/日を持続静脈内投与した際のC_{ss} (6.2.2.2 参照)と明確な差異は認められなかったこと等から、**18 歳以上の患者と18 歳未満の患者との間で本薬のPKに明確な差異は認められていない**と考える、と申請者は説明している。

7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、神経学的事象、CRS、TLS、骨髄抑制、感染症及び膵炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した(7.R.6 参照)。

- 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて
- 7.R.3.2 年齢区分別の安全性について
- 7.R.3.3 安全性の国内外差について
- 7.R.3.4 神経学的事象
- 7.R.3.5 CRS
- 7.R.3.6 TLS
- 7.R.3.7 骨髄抑制
- 7.R.3.8 感染症
- 7.R.3.9 膵炎
- 7.R.3.10 その他 ①肝機能障害 ②DIC

7.R.3.5 CRS

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、311 試験、205 試験及び265 試験において、本薬の投与により重篤なCRS が複数例に認められていること等から、本薬の投与に際してはCRS の発現に注意が必要である。また、CRS は特に本薬投与開始早期に多く発現が認められることから、投与開始早期には特に注意が必要である。

本薬投与に際しては、臨床試験における設定と同様に、CRS の発現の軽減を目的とした前投薬を行うとともに、CRS の発現時には速やかに適切な対応がなされるよう、臨床試験におけるCRS の発現状況、CRS 発現時の随伴徴候、デキサメタゾンの前投与等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、CRS の発現時期等を考慮すると、少なくとも、第1 サイクルの投与開始から第9 日目まで及び第2 サイクルの投与開始から第2 日目までは入院管理下で本薬を投与する必要があるが、本薬の用法・用量(7.R.5 参照)等も踏まえると、上記の期間に限らず、患者の全身状態、造血機能等に基づき適切な入院期間が設定される等の対応が必要であり、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬が投与されるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。
再発又は難治性のB-ALLは予後不良であり、患者の年齢及びPhの有無に関わらず、治癒を望める唯一の治療はHSCTであることから、当該治療の適応となる患者にはHSCTが推奨される。HSCTは非寛解期よりも寛解期に実施することが治療成績の向上に繋がることから、HSCT前には寛解を目指して救援療法が実施される。HSCTの適応がない患者には、臨床試験への参加、救援療法の実施等が選択肢となるが、確立した治療はない。

成人の場合、Ph陰性の患者には、イノズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)、多剤併用化学療法等の救援療法が実施されるが、OSの延長が示された救援療法は確立していない。また、Ph陽性の患者には、上記の救援療法に加え、TKIを用いた化学療法が実施されるが、当該治療に抵抗性又は不耐容の患者に対する標準的な化学療法は確立していない。小児の場合、初回再発の時期、再発部位等で予後が異なるものの、初回再発後の寛解導入療法に抵抗性の患者、2回目の再発の患者等に対する標準的な化学療法は確立していない。

以上のような状況において、311試験、216試験及び205試験の結果、再発又は難治性のB-ALLに対する本薬の臨床的有用性が示されたことから(7.R.2.1及び7.R.2.2参照)、**患者の年齢及びPhの有無に関わらず、本薬は再発又は難治性のB-ALLに対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。**なお、本薬はCD19を標的とした薬物であるが、臨床試験ではCD19の発現を問わず、再発又は難治性のB-ALL患者を組入れ対象としており、311試験の本薬群においては中央検査機関によりCD19陰性と判定された患者4例中2例で最初の2サイクル以内にCRが得られた。

以上より、本薬の効能・効果を「再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病」と設定した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

つづき

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①再発又は難治性のB-ALLにおいて、Phの有無別で治療体系が異なること、並びに②311試験、205試験、216試験及び265試験では年齢又はPhの有無により組入れ対象となる前治療歴が異なっていたことを考慮すると、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について十分に理解した上で、本薬の適応患者を選択する必要があると考える。

また、CD19の発現については、上記の申請者の説明に加えて、CD19は正常B細胞及びB細胞性腫瘍細胞に発現しているB細胞マーカーと考えられていること(3.R.1参照)等を考慮すると、本薬の効能・効果において、本薬の投与対象がB-ALLであることを記載することを前提として、CD19陽性である旨を明記する必要はないと考える。したがって、添付文書の臨床成績の項に、それぞれの臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。

・臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

- ✓ 年齢にかかわらず、体重45kg以上で固定用量、体重45kg未満で体表面積に基づく用量とすること
- ✓ 海外小児を対象とした205試験及び日本人を対象とした265試験では維持療法期が設定されていなかったため、維持療法の設定が論点となっていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

寛解導入療法期及び地固め療法期の用法・用量について、固定用量(9/28 µg/日投与)と体表面積換算用量(5/15 µg/m²/日投与)の判断基準を体重45 kgと設定することに関する明確な根拠は示されていないことから、申請用法・用量が最適か否かは不明である。しかしながら、①本薬のCLと体重との関係等に関する申請者の説明*は一定の理解は可能であること、②18歳以上の体重45 kg未満の患者に対する本薬9/28 µg/日投与の投与経験は極めて限られており、安全性は不明であること等を考慮すると、寛解療法導入期及び地固め療法期の用法・用量として、体重45 kg以上の患者に9/28 µg/日投与、体重45 kg未満の患者に5/15 µg/m²/日投与する旨を設定することは受入れ可能と判断した。

*: 104試験、202試験及び206試験におけるPKの結果、18歳以上の患者では、体表面積が本薬のCLに明確な影響を及ぼさないと考えられたこと、18歳未満の患者において、CLは年齢区分により異なる傾向が認められ、特に2歳未満の患者では他の年齢区分の患者よりもCLが低かったものの(6.2.2.2 参照)、本薬のCLはばらつきが大きく、体重45kg以上の患者では、CLに対する体重の明確な影響は認められていないこと など

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

つづき

また、維持療法期の用法・用量について、申請者の説明*を概ね了承した。ただし、日本人患者において、本薬の維持療法期での投与経験はないことから、製造販売後において、日本人患者に本薬を長期間投与した際の安全性情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

*:維持療法期の用法・用量について、205 試験及び265 試験では維持療法期は設定されていなかった一方で、311 試験では地固め療法後において骨髄中の芽球割合が5%以下であった本薬群の患者は、1 サイクルを12 週間とし、各サイクルの第1～28 日目に本薬28 µg/日を持続静脈内投与できる旨が設定されていた。下記の点を考慮すると、再発又は難治性のB-ALL 患者に対する用法・用量として、維持療法期を設定することは適切と考える。

・維持療法期が設定された311 試験において本薬の有効性が検証されたこと。なお、311 試験では本薬群の36 例において維持療法期に本薬が投与された。

・311 試験において、寛解導入療法期及び地固め療法期と比較して、維持療法期で新たな安全性上の懸念は認められていないこと(7.R.3.1 参照)。

・18 歳以上の患者(311 試験)と比較して、18 歳未満の患者(205 試験)で安全性上の特段の懸念は認められていないこと(7.R.3.2 参照)。

・外国人患者(311 試験)と比較して、日本人患者(265 試験の18 歳以上の患者)で安全性上の特段の懸念は認められていないこと(7.R.3.3 参照)。

7.R.5.3 本薬と抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

審査報告(2) 2. 総合評価

[効能・効果]

再発又は難治性のB 細胞性急性リンパ性白血病

[用法・用量]

通常、ブリナツモマブ(遺伝子組換え)として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、14日間休薬する。これを1サイクルとし、最大5サイクル繰り返す。その後、ブリナツモマブ(遺伝子組換え)として以下の投与量を28日間持続点滴静注した後、56日間休薬する。これを1サイクルとし、最大4サイクル繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○ 体重が45 kg 以上の場合:1サイクル目の1~7日目は1日9 µg、それ以降は1日28 µgとする。

○ 体重が45 kg 未満の場合:1サイクル目の1~7日目は1日5 µg/m²(体表面積)、それ以降は1日15 µg/m²(体表面積)とする。ただし、体重が45 kg 以上の場合の投与量を超えないこと。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤投与によりCRS が発現する可能性があるため、本剤投与前及び増量前はデキサメタゾン投与すること。
2. 副作用が発現した場合は、下表を参考に本剤の投与中止、中断又は用量調節を行うこと。副作用により投与を中断した後、投与再開する場合は、投与中断期間が7日以内のときは投与中断期間を含め28日間を同一サイクルとして投与し、投与中断期間が7日を超えたときは、新たなサイクルとして投与すること。投与中断期間が14日を超えた場合は、投与を中止すること。

審査報告(2) 2. 総合評価

つづき

臨床試験での設定を
ふまえ用量調節が記
載されている

副作用	Grade*	体重 45 kg 以上の患者	体重 45 kg 未満の患者
CRS	成人の場合： 3 小児の場合： 2 又は 3	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 µg から開始し、CRS の所見が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 28 µg に増量できる。	回復するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 µg (体表面積) から開始し、CRS の所見が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 15 µg/m ² (体表面積) に増量できる。
	4	投与を中止すること。	
神経学的事象	痙攣発作	痙攣発作が 2 回以上発現した場合には投与を中止すること。	
	成人の場合： 3 小児の場合： 2 又は 3	Grade 1 以下が 3 日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 µg で投与し、増量しないこと。 1 日 9 µg で投与中に Grade 3 以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに 8 日間以上要した場合には投与を中止すること。	Grade 1 以下が 3 日間継続するまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 µg/m ² (体表面積) で投与し、増量しないこと。 1 日 5 µg/m ² (体表面積) で投与中に Grade 3 以上の神経学的事象が発現した場合、又は回復までに 8 日間以上要した場合には投与を中止すること。
その他の副作用	4	投与を中止すること。	
	3	Grade 1 以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 9 µg から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 28 µg に増量できる。	Grade 1 以下になるまで投与を中断すること。投与再開する場合は、1 日 5 µg/m ² (体表面積) から開始し、副作用が再度認められなかった場合には、8 日目以降に 1 日 15 µg/m ² (体表面積) に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

* : Grade は NCI-CTCAE に準じる。

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤の調製方法について、「適用上の注意」の内容を遵守すること。また、本剤の投与にあたってはインラインフィルター(0.2 µm)を使用し、流速を適切に管理可能な輸液ポンプを用いて持続点滴静注すること。

ビーリンサイト 添付文書 17.臨床成績の項

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 I b/II 相試験(20130265試験)

再発又は難治性^{注1)}のB細胞性急性リンパ性白血病患者35例(第Ib相パート14例(成人(18歳以上)^{注2)}5例、小児(18歳未満)^{注3)}9例)、第II相パート:成人(18歳以上)^{注2)}21例)に、本剤を投与した^{注4)}。(後略)

注釈に臨床試験に組み入れられた患者の詳細が記載されている

注1)以下のいずれかに該当する患者:

成人

- 一次治療後に再発又は難治性と判断され、初回寛解期間が12カ月以下の患者
- 初回救済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実施後12カ月以内に再発又は難治性と判断された患者

小児

- 2回目以降の骨髄再発である患者
- 同種造血幹細胞移植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
- ・ 初回再発患者:十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
- ・ 初回寛解に達しなかった患者:十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注2)フィラデルフィア染色体陰性の患者。

注3)フィラデルフィア染色体の有無を問わない。

注4) 28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、①18歳以上の患者又は②18歳未満の患者に対し、1サイクル目の最初の7日間は1日①9 μ g又は②5 μ g/m²(体表面積)、以降は①28 μ g又は②15 μ g/m²(体表面積)を持続静脈内投与し、最大5サイクルまで投与した。

ビーリンサイト 添付文書 17.臨床成績の項

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(00103311試験)

成人(18歳以上)の再発又は難治性^{注7)}のフィラデルフィア染色体陰性B細胞性急性リンパ性白血病患者405例(標準化学療法群:134例、本剤群:271例)に対して、標準化学療法^{注8)}と本剤^{注9)}を比較した。(後略)

注7)以下のいずれかに該当する患者:

- 初回寛解導入療法又は救済療法に難治性と判断された患者
- 初回寛解期間12カ月以内に再発し、未治療であった患者
- 2回以上再発し、未治療であった患者
- 同種造血幹細胞移植実施後に再発した患者

注8) 下記のレジメンのうちいずれかを施行した:FLAG(フルダラビン、シタラビン(Ara-C)及び顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤の併用投与)を含む化学療法、大量Ara-C療法を含む化学療法、大量メトトレキサート療法を含む化学療法、クロファラビン単独投与又はクロファラビンを含む化学療法

注9) 寛解導入療法期及び地固め療法期は28日間の持続点滴静注と14日間の休薬を1サイクルとし、維持療法期は28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとした。寛解導入療法期の1サイクル目の最初の7日間は1日9 μ g、以降は28 μ gを持続静脈内投与し、寛解導入療法期として2サイクル、地固め療法期として最大3サイクル、維持療法期として最大12カ月間まで投与した。

注釈に臨床試験に組み入れられた患者の詳細が記載されている

ビーリンサイト 添付文書 17.臨床成績の項

17.1.3 海外第 I / II 相試験 (MT103-205 試験)

小児 (18 歳未満) の再発又は難治性^{注10)} の B 細胞性急性リンパ性白血病患者^{注3)} 93 例に本剤を投与した。(後略)

注10) 以下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
- 同種造血幹細胞移植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
 - ・ 初回再発患者: 4 週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者
 - ・ 初回寛解に達しなかった患者: 十分な治療強度を有する標準寛解導入化学療法で寛解に達しなかった患者

注釈に臨床試験に組み入れられた患者の詳細が記載されている

Take Home Message

- 医薬品の審査では様々な要因が考慮され判断されています
- 審査報告書は、どのような考え方で承認されたのか、市販後に注意すべき事項など多くの情報が記載されています
- 審査での判断結果が、添付文書に反映されます
- 新薬が承認された際には、審査報告書・添付文書を読んでみてください