審議結果報告書

平 成 30 年 8 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ビーリンサイト点滴静注用35 μg
［一　般　名］　ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申 請 年 月 日］　平成30年１月５日

［審 議 結 果］
平成30年８月３日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［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。

審査報告書

平成 30 年 7 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　ビーリンサイト点滴静注用 35 μg
［一　般　名］　ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 1 月 5 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にブリナツモマブ（遺伝子組換え）38.5 μg を含有する用時溶解注射剤
［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　ブリナツモマブは、遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv－scFv）であり、1～111 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域、127～250 番目はマウス抗ヒト CD19 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、256～374 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域、393～498 番目はマウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域からなる。ブリナツモマブは、504 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Blinatumomab is a recombinant single-chain antibody (scFv-scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody at positions 1－111, an H-chain derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody at positions 127－250, an H-chain of mouse anti-human CD3 monoclonal antibody at positions 256－374, and an L-chain derived from mouse anti-human CD3 monoclonal antibody at positions 393－498. Blinatumomab is a protein consisting of 504 amino acid residues.

［構　　造］

アミノ酸配列：

```
DIQLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSYLNWY QQIPGQPPKL
LIYDASNLVS GIPPRFSGSG SGTDFTLNIH PVEKVDAATY HCQQSTEDPW
TFGGGTKLEI KGGGGSGGGG SGGGGSQVQL QQSGAELVRP GSSVKISCKA
SGYAFSSYWM NWVKQRPGQG LEWIGQIWPG DGDTNYNGKF KGKATLTADE
SSSTAYMQLS SLASEDSAVY FCARRETTTV GRYYYAMDYW GQGTTVTVSS
GGGGSDIKLQ QSGAELARPG ASVKMSCKTS GYTFTRYTMH WVKQRPGQGL
EWIGYINPSR GYTNYNQKFK DKATLTTDKS SSTAYMQLSS LTSEDSAVYY
CARYYDDHYC LDYWGQGTTL TVSSVEGGSG GSGGSGGSGG VDDIQLTQSP
AIMSASPGEK VTMTCRASSS VSYMNWYQQK SGTSPKRWIY DTSKVASGVP
YRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSNPLTFG AGTKLELKHH
HHHH
```

ジスルフィド結合：実線

分子式：$C_{2367}H_{3577}N_{649}O_{772}S_{19}$

分子量：54,086

［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 担 当 部］　新薬審査第五部

［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 μg/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/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。

別　紙

審査報告（1）

平成 30 年 6 月 5 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］	ビーリンサイト点滴静注用 38.5 μg
［一　般　名］	ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］	平成 30 年 1 月 5 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にブリナツモマブ（遺伝子組換え）38.5 μg を含有する用時溶解注射剤
［申請時の効能・効果］	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病
［申請時の用法・用量］	合計 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、寛解導入療法として 2 サイクル、さらに地固め療法として最大 3 サイクル、合計最大 5 サイクルまで投与を繰り返す。体重が 45 kg 以上の患者には A 法を、体重が 45 kg 未満の患者には B 法を使用する。 A法：通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日9 μgを7日間、その後1日28 μgを21日間持続点滴静注し、その後14日間休薬する（1サイクル目）。2サイクル目以降はブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日28 μgを28日間持続点滴静注し、その後14日間休薬する。 B法：通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日5 μg/m^2（体表面積）を7日間、その後1日15 μg/m^2（体表面積）を21日間持続点滴静注し、その後14日間休薬する（1サイクル目）。2サイクル目以降はブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日15 μg/m^2（体表面積）を28日間持続点滴静注し、その後14日間休薬する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

［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

［略語等一覧］

別記のとおり。

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

1.1 申請品目の概要

本薬は、ドイツ Micromet 社（現ドイツ Amgen Research (Munich) GmbH 社）により創製されたヒト CD3 及び CD19 に対する 2 種のマウスモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクである。

本薬は、T 細胞に発現する CD3 及び腫瘍細胞に発現する CD19 の両者に結合することにより、CD19 陽性の腫瘍に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、ドイツ Amgen Research (Munich) GmbH 社により、18 歳以上の再発又は難治性の NHL 患者を対象とした第 I 相試験（104 試験）が 2004 年 6 月から実施された。また、同社により、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Ⅱ相試験（211 試験）及び 18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした海外第 I / Ⅱ相試験（205 試験）が、それぞれ 2011 年 12 月及び 2012 年 1 月から実施された。また、米国 Amgen 社により、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）及び 18 歳以上の再発又は難治性の Ph 陽性 B-ALL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（216 試験）が、いずれも 2014 年 1 月から実施された。

米国では、211 試験を主要な試験成績として、2014 年 9 月に本薬の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL に関する承認申請が行われ、2014 年 12 月に「BLINCYTO is indicated for the treatment of Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).」を効能・効果として体重 45 kg 以上の患者に対する用法・用量が迅速承認（accelerated approval）され、311 試験の結果を提出することが承認条件とされた。また、205 試験を主要な試験成績として、2016 年 3 月に再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL の体重 45 kg 未満の患者に対する用法・用量に係る承認申請が行われ、2016 年 8 月に承認された。さらに、311 試験及び 216 試験を主要な試験成績として、2017 年 2 月に再発又は難治性の B-ALL に関する承認申請が行われ、2017 年 7 月に「BLINCYTO is indicated for the treatment of relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children.」と効能・効果が変更された。

EU では、211 試験を主要な試験成績として、2014 年 10 月に本薬の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL に関する承認申請が行われ、2015 年 11 月に「BLINCYTO is indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome negative relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL).」を効能・効果として条件付き承認（conditional marketing authorisation）され、311 試験の成績を提出することが承認条件とされた。また、311 試験を主要な試験成績として、2016 年 11 月に再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL に関する承認申請及び 205 試験を主要な試験成績として、2017 年 6 月に生後 1 カ月以上の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者に対する用法・用量に係る承認申請がそれぞれ行われ、いずれも審査中である。

なお、2018 年 4 月時点において、本薬は再発又は難治性の B-ALL に関する効能・効果で、56 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした第 I b/ Ⅱ相試験（265 試験）が 2015 年 6 月から実施された。

今般、311 試験、216 試験、205 試験及び 265 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「急性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として、2017 年 9 月 29 日に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（29 薬）第 404 号）。また、本薬は、「ビーリンサイト点滴静注用 38.5 μg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「ビーリンサイト点滴静注用 35 μg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

[redacted]マウスの脾臓細胞とマウスミエローマ細胞を融合させることにより、抗 CD19 抗体を産生するハイブリドーマが作製された。また、[redacted]マウスの脾臓細胞とマウスミエローマ細胞を融合させることにより、抗 CD3 抗体を産生するハイブリドーマが作製された。[redacted] CHO 細胞に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに基づき実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は[redacted]で[redacted]以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、[redacted]、[redacted]、生産培養、[redacted]、[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]によるウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]、ウイルス除去ろ過、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた生産培養終了後の未精製バルクについて、微生物限度、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非

ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、生産培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]による ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]*
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧14.01	≧12.58	≧13.19	≧7.42

*：[redacted]未満のため総ウイルスクリアランス指数に加算されなかった。

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法をプロセス 1、プロセス 2、プロセス 3、プロセス 4、プロセス 5 及び市販用プロセス（申請製法）とする）。海外第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅱ相試験（216 試験）ではプロセス 5 の原薬を用いて製造された製剤、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（205 試験）ではプロセス 4 及び 5 の原薬を用いて製造された製剤、国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（265 試験）ではプロセス 5 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- プロセス 1 からプロセス 2：[redacted]、製造所、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の変更等
- プロセス 2 からプロセス 3：製造所、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更等
- プロセス 3 からプロセス 4：[redacted]、[redacted]等
- プロセス 4 からプロセス 5：製造所、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]の変更等
- プロセス 5 から申請製法：[redacted]等

原薬の製法変更時には、原薬の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N 末端バリアント、C 末端バリアント、メチオニン酸化、脱アミド化、グリコシル化、[redacted]、ジスルフィド結合、遊離スルフヒドリル基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、電荷バリアント、サイズバリアント
生物学的性質	CD3 結合活性、CD19 結合活性、細胞傷害活性

生物学的性質について、CD3 への本薬の結合活性が表面プラズモン共鳴法、CD19 への本薬の結合活性が[redacted]競合阻害試験により、それぞれ確認された。また、本薬の細胞傷害活性が[redacted]及び[redacted]により確認された。

なお、本薬には抗体の Fc 領域は含まれておらず、Fcγ 受容体、C1q 又は新生児型 Fc 受容体への結合活性、抗体依存性細胞傷害活性及び補体依存性細胞傷害活性を有さない。

2.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1　構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、　目的物質関連物質A*　、目的物質関連物質B*及び目的物質関連物質C*が目的物質関連物質とされた。また、目的物質由来不純物A*及び目的物質由来不純物B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理される。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク、製造工程由来不純物A*、製造工程由来不純物B*、製造工程由来不純物C*、製造工程由来不純物D*　、製造工程由来不純物E*、製造工程由来不純物F*、製造工程由来不純物G*、製造工程由来不純物H*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]）、pH、純度試験（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、エンドトキシン、微生物限度、力価（[redacted][1]）及び定量法（[redacted]）が設定されている。なお、定量法（[redacted]）は審査の過程において設定された。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3　原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	[redacted]±[redacted]℃	[redacted] カ月	[redacted]
加速試験	申請製法	3	[redacted]±[redacted]℃	6 カ月	[redacted]
苛酷試験	申請製法	3	[redacted]±[redacted]℃	3 カ月	[redacted]ボトル

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、[redacted]における[redacted]の増加傾向、並びに[redacted]における[redacted]、タンパク濃度及び力価の減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]ボトルを用いて、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 ガラス製バイアル（4 mL）あたり本薬 38.5 μg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、クエン酸水和物、トレハロース水和物、L-リシン塩酸塩、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウムが添加

[1] [redacted]を用いた[redacted]試験。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた

剤として含まれる。なお、注射用水 3 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 12.5 μg/mL）した際に本薬 35 μg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

また、製剤投与時に、原薬が輸液バッグ等の表面へ吸着することを防ぐ目的で、ガラス製バイアル（10 mL）に充填された輸液安定化液が添付されている。輸液安定化液には、クエン酸水和物、L-リシン塩酸塩、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム及び注射用水が含まれる。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、[redacted]混合[redacted]、無菌ろ過[redacted]、[redacted]及び試験・包装・表示・保管工程からなる。重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

輸液安定化液の製造工程は、[redacted]及び[redacted]、無菌ろ過[redacted]並びに試験・包装・表示・保管工程からなる。重要工程は、[redacted]工程とされている。

製剤及び輸液安定化液の製造工程について、それぞれ実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法をプロセス 1、プロセス 2、プロセス 3、プロセス 4、プロセス 5、プロセス 6 及び申請製法とする）。海外第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅱ相試験（216 試験）ではプロセス 5 で製造された製剤、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（205 試験）ではプロセス 4 及び 5 で製造された製剤、国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（265 試験）ではプロセス 5 及びプロセス 6 で製造された製剤が使用された。

- プロセス 1 からプロセス 2：製造所、[redacted]の変更等
- プロセス 2 からプロセス 3：製造所、[redacted]、[redacted]の変更等
- プロセス 3 からプロセス 4：製造所の変更等
- プロセス 4 からプロセス 5：製造所、[redacted]の変更等
- プロセス 5 からプロセス 6：[redacted]及び[redacted]の変更等
- プロセス 6 から申請製法：製造所、[redacted]の変更等

製剤の製法変更時において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]及び[redacted]）、浸透圧、純度試験（[redacted]及び[redacted]）、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（[redacted]1)）及び定量法（[redacted]）が設定されている。なお、確認試験（[redacted]）は審査の過程において設定された。

輸液安定化液の規格及び試験方法として、性状、確認試験（[redacted]））、pH、浸透圧、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4　製剤の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	プロセス 6	3	[redacted]±[redacted]℃	48 カ月	[redacted]ガラス製バイアル
	申請製法	3		[redacted]カ月*	
加速試験	申請製法	3	[redacted]±[redacted]℃[redacted]%RH	6 カ月	
苛酷試験	申請製法	3	[redacted]±[redacted]℃[redacted]%RH	3 カ月	
光安定性試験	プロセス 6	1	5±3℃、総照度 120 万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2 以上		

*：[redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として[redacted]ガラス製バイアルを用いて、これを輸液安定化液と共に紙箱に入れて遮光下、2～8℃で保存するとき、48 カ月とされた。

なお、輸液安定化液について、長期保存試験（[redacted]±[redacted]℃）60 カ月間、加速試験（[redacted]±[redacted]℃）6 カ月間及び苛酷試験（[redacted]±[redacted]℃）3 カ月間の安定性試験が実施され、2～8℃で保存するとき、60 カ月まで安定であることが示されている。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　新添加剤について

製剤及び輸液安定化液に含有される L-リシン塩酸塩の合計量は、静脈内投与における使用前例量を超えるため、新添加剤に該当する。

2.R.1.1　規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-リシン塩酸塩は日本薬局方適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2　安全性について

機構は、L-リシン塩酸塩について、提出された資料から、申請された製剤及び輸液安定化液の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　CD3 及び CD19 に対する結合性（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-15、4.2.1.1-16）

ヒト PBMC 由来 CD3 陽性 T 細胞及び CD19 陽性ヒト B-ALL 由来 NALM-6 細胞株に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、T 細胞及び NALM-6 細胞株に対する本

薬の K_D 値（n＝1）は、それぞれ 260 及び 1.49 nmol/L であった。また、T 細胞及び NALM-6 細胞株に対する本薬の結合は、それぞれ本薬と同一の可変領域を有する抗 CD3 抗体及び抗 CD19 抗体により阻害された。

各種細胞株及び正常細胞に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は、CD19 陽性細胞（ヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株及びヒト PBMC 由来 CD20 陽性 B 細胞）及び CD3 陽性細胞（ヒト CD8 陽性 T 細胞由来 3C 細胞株、ヒト CD4 陽性 T 細胞由来 CB15 細胞株及びヒト PBMC 由来 CD4 陽性 T 細胞）に結合した一方、CD3 及び CD19 陰性 CHO 細胞株には結合しなかった。

各動物種由来 PBMC に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は、チンパンジー由来 PBMC に結合した一方、カニクイザル、アカゲザル、ヒヒ、イヌ、ラット及びマウス由来 PBMC に結合しなかった。

3.1.2　T 細胞の活性化に対する作用（CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-6）

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、ヒト B-ALL 由来 KOPN-8、SEM、MHH-CALL-3、380、REH 及び NALM-6 細胞株との共培養下で、ヒト T 細胞の活性化に対する本薬の影響がフローサイトメトリー法より検討され、その結果は以下のとおりであった。

- CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞において、本薬により CD25 及び CD69 の発現上昇（ともに T 細胞の活性化マーカー）が認められた。また、NALM-6 細胞株との共培養下で、本薬により CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞におけるグランザイム B 陽性細胞の割合の増加が認められた。
- 本薬により培養上清における IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 及び IFN-γ の産生が認められた。

3.1.3　T 細胞依存性の細胞傷害活性（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト PBMC 由来 T 細胞及び 4 種類のヒト T 細胞サブセット（①CD4 陽性 T 細胞、②CD8 陽性 T 細胞、③CD45RA[2] 及び CD8 陽性 T 細胞、並びに④CD45RO[3] 及び CD8 陽性 T 細胞）をエフェクター細胞として、NALM-6 細胞株及び CD19 陰性のヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株に対する本薬の細胞傷害活性がフローサイトメトリー法により検討され、その結果は以下のとおりであった。

- NALM-6 細胞株に対する本薬の濃度依存的な細胞傷害活性が認められた一方で、HT-29 細胞株に対する本薬の細胞傷害活性は認められなかった。
- NALM-6 細胞株に対する本薬の細胞傷害活性は、①CD4 陽性 T 細胞と比較して②CD8 陽性 T 細胞で高かった。
- NALM-6 細胞株に対する本薬の細胞傷害活性は、④CD45RO 及び CD8 陽性 T 細胞と比較して③CD45RA 及び CD8 陽性 T 細胞で著しく低かった。

3.1.4　B 細胞性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4）

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、KOPN-8、SEM、MHH-CALL-3、380、REH 及び NALM-6 細胞株、ヒト MCL 由来 GRANTA-519、HBL-2 及び NCEB-1 細胞株、ヒト CLL 由来 EHEB 及び MEC-1 細胞

---

[2] 抗原刺激を受けていない T 細胞のマーカー。
[3] 抗原刺激を受けた T 細胞のマーカー。

株、並びにヒト DLBCL 由来 Karpas-422 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値は表 5 のとおりであった。

表 5　B 細胞性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	EC_{50} 値（pg/mL）	細胞株	EC_{50} 値（pg/mL）
KOPN-8	55、48	GRANTA-519	283、215、97
SEM	69、65	HBL-2	184、125、414
MHH-CALL-3	138、120	NCEB-1	47、47、196
380	130、136	EHEB	16、44、56
REH	462、307	MEC-1	42、29、22
NALM-6	97、72	Karpas-422	37、64

n＝2 又は 3（各ドナーの個別値）

3.1.4.2　*in vivo*

3.1.4.2.1　B-ALL 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-13）

NALM-6 細胞株及びヒト PBMC を皮下移植した NOD/SCID マウス（4～10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、本薬 0.001、0.01、0.1、及び 1 μg が第 0～4 日目に 1 日 1 回、静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、本薬 0.1 及び 1 μg 群で腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

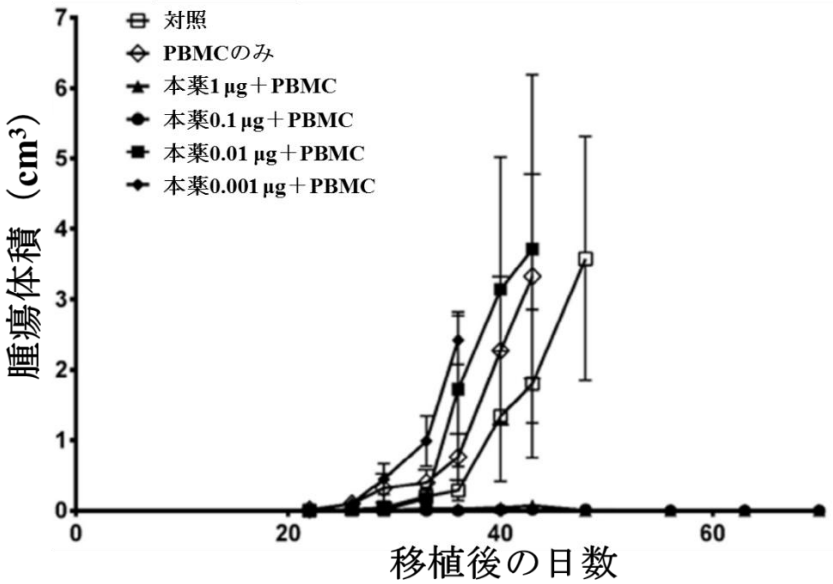

図 1　NALM-6 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝4、平均値±標準誤差

NALM-6 細胞株及びヒト PBMC を静脈内移植した NOD/SCID マウス（8 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、本薬 1、5 及び 30 μg が第 0～2 日目に 1 日 1 回、静脈内投与され、生存期間が検討された。その結果、対照（リン酸緩衝生理食塩液）群と比較して、本薬 1、5 及び 30 μg 群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（それぞれ $p<0.001$、0.01 及び 0.001、log-rank 検定）。

SEM 細胞株及びヒト PBMC を皮下移植した NOD/SCID マウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 1 日）として、本薬 0.013、0.067 及び 0.334 mg/kg が第

1～10 日目に 1 日 1 回、静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（25 mmol/L クエン酸、200 mmol/L L-リシン塩酸塩、15 w/v%トレハロース及び 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有水溶液（pH 7.0））群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（p＜0.05、Dunnett 検定）。

3.1.4.2.2　B-ALL 以外の B 細胞性腫瘍由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-11、4.2.1.1-12、4.2.1.1-14）

B-ALL 以外の B 細胞性腫瘍由来細胞株を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果は以下のとおりであった。

- Raji 細胞株及びヒト PBMC を皮下移植した NOD/SCID マウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。
- 放射線照射した NOD/SCID マウスに、GRANTA-519 細胞株を静脈内移植し、移植後 8 日目に *in vitro* で増殖及び活性化させたヒト T 細胞を腹腔内投与した NOD/SCID マウスにおいて、本薬により生存期間の延長が認められた。

3.2　副次的薬理試験

3.2.1　血管内皮に対する作用（CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2）

HUVEC を用いて、ヒト PBMC 及び NALM-6 細胞株との共培養下で、ICAM-1 及び VCAM-1 の発現に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬の添加により ICAM-1 及び VCAM-1 の発現上昇が認められ、かつ当該上昇は TNF-α の阻害剤であるエタネルセプト（遺伝子組換え）により抑制された。

本薬で前処置したヒト PBMC 由来 T 細胞を用いて、HUVEC 及び HBMEC 上での T 細胞のローリング速度並びに HUVEC 及び HBMEC への T 細胞の接着に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬により T 細胞のローリング速度の低下並びに HUVEC 及び HBMEC に接着する T 細胞数の増加が認められた。

本薬で前処置したヒト PBMC 由来 T 細胞を用いて、本薬による HBMEC 又は HUVEC 上でのローリング速度の低下及び HUVEC に接着する T 細胞数の増加に対する 3 種類の薬剤（pentosan polysulfate、ミノサイクリン及びナタリズマブ）の影響が検討された。その結果、HBMEC を pentosan polysulfate の存在下、及び T 細胞をミノサイクリン又はナタリズマブの存在下で培養した場合において、本薬による T 細胞のローリング速度の低下が抑制された。また、T 細胞をミノサイクリンの存在下で培養した場合において、本薬による HUVEC に接着する T 細胞数の増加が抑制された。

3.3　安全性薬理試験

3.3.1　中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.1-18、4.2.1.1-19、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3）

マウス（6 例/群）に muS103new[4)]　0.2、1 及び 5 mg/kg が 1 日 1 回、5 日間静脈内投与され、Irwin 法により、投与後 5 日間までの一般状態、行動等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 1 mg/kg 群の 1/6 例に自発運動、反応性及び筋緊張の低下、立毛、眼瞼下垂、低体温並びに体重の減少が認められた。

---

4)　マウス CD3 及びマウス CD19 に結合する遺伝子組換えタンパク。

マウス（10 例/群）に muS103new 0.042 及び 0.978 mg/kg/日が、脳室内に 7～10 日間持続投与され、行動に対する影響が検討された。その結果、muS103new による影響は認められなかった。

3.3.2　心血管系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-4）

麻酔下のイヌ（5 例）に本薬 0（0.1% HSA 含有リン酸緩衝生理食塩液）、1.7、8.5 及び 17 μg/kg が 60 分間間隔で順次静脈内投与され、各投与後 30 分間までの末梢動脈圧、肺動脈血圧、心電図等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

チンパンジーを用いた本薬の 4 週間反復静脈内投与毒性試験において、バイタルサイン、心電図等に対する本薬の影響が検討され（5.2 参照）、一過性の血圧低下並びに心拍数及び体温の上昇が認められた。

3.3.3　呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-4）

麻酔下のイヌ（5 例）に本薬 0（0.1% HSA 含有リン酸緩衝生理食塩液）、1.7、8.5 及び 17 μg/kg が 60 分間間隔で順次静脈内投与され、各投与後 30 分間までの呼吸数、分時換気量及び血液ガスに対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

マウス（8 例/群）に muS103new 0.2、1 及び 5 mg/kg が単回静脈内投与され、投与後 120 分間までの吸気時間、呼気時間、最大吸気流量、最大呼気流量、1 回換気量等に対する muS103new の影響が検討された。その結果、muS103new による影響は認められなかった。

3.4　薬力学的薬物相互作用試験（CTD 4.2.1.4-1）

デキサメタゾン 0.2 及び 2 μmol/L で前処置したヒト PBMC（2 例）をエフェクター細胞として、NALM-6 細胞株に対する本薬の細胞傷害活性及び NALM-6 細胞株におけるサイトカイン（IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 及び IFN-γ）の産生に及ぼす本薬の影響が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト PBMC のデキサメタゾンによる前処置により、本薬の NALM-6 に対する細胞傷害活性に影響は認められなかったものの、培養上清におけるサイトカイン産生量の減少が認められた。

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、B-ALL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1　本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

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（Exp Hematol Oncol 2012; 1: 36、Leuk Lymphoma 2011; 52: 1098-107）。

本薬は、CD3 及び CD19 に対するモノクローナル抗体の可変領域を、リンカーを介して結合させた遺伝子組換えタンパクであり、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と B 細胞性腫瘍の細胞膜上に発現する CD19 にそれぞれ結合する（3.1.1 参照）。本薬は、T 細胞と B 細胞性腫瘍細胞の両者を架橋することにより、T 細胞を活性化し、活性化した T 細胞から細胞傷害性タンパクであるグランザイム B 等が放出され、腫瘍細胞を傷害すること（3.1.2 及び 3.1.3 参照）により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる（3.1.4 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

動物における本薬の PK は、マウス、ラット等において検討された。また、muS103new[4] の PK は、マウスにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬及び muS103new の測定法

①マウス及び②ラット血清中の本薬の定量は、それぞれ以下の測定法により行われた。

① ヒト T 細胞性白血病由来 HPB-ALL 細胞株、Raji 細胞株及び FITC 標識したマウス抗 CD69 抗体を用いた蛍光検出法。

② 固相化した抗ブリナツモマブ抗体、ウサギ抗ヒスチジン標識抗体及びルテニウム標識したヤギ抗ウサギ IgG 抗体を用いた ECL 法。

また、マウス血清中の muS103new の定量は、固相化した抗 muS103new 抗体、ビオチン標識した抗マウス IgG1 抗体及びルテニウム標識したストレプトアビジンを用いた ECL 法により行われた。

4.1.2 抗 muS103new 抗体の測定法

マウス血清中の抗 muS103new 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ルテニウム標識した muS103new 及びビオチン化した muS103new を用いた ECL 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌性マウスに本薬 50、250 及び 1,250 μg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 6）。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、雌性マウスに muS103new 250 μg/kg を単回静脈内投与し、血清中 muS103new 濃度が検討された。その結果、muS103new の CL は 202 mL/h/kg であり、本薬 250 μg/kg 投与時と比較して高値を示した。

雌雄ラットに本薬 25、250 及び 2,500 μg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 6）。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。

表 6 本薬の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内投与）

動物種	投与量（μg/kg）	性別	C_{max}（ng/mL）	AUC*3（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/h/kg）	V_z（mL/kg）
マウス*1	50	雌	1,397	511	2.5	97.2	351
	250	雌	8,434	3,513	1.5	71.1	155
	1,250	雌	24,056	11,937	2.0	104	300
ラット*2	25	雄	218±23.5	142±23.25	0.43±0.06	179±32.4	－
		雌	135±86.1	185±175	14.1±13.2	333±377	－
	250	雄	2,665±690	2,118±231	7.8±5.7	119±13.8	－
		雌	2,335±210	2,015±192	8.5±5.9	125±12.5	－
	2,500	雄	38,958±2,878	31,325±978	5.7±2.1	80.0±2.65	－
		雌	43,459±6,007	33,641±4,299	4.4±0.1	75.0±8.72	－

－：算出せず、*1：PK パラメータは各測定時点の血清中本薬濃度の平均値（n＝5）に基づき算出、*2：平均値±標準偏差、n＝3、*3：マウスでは AUC_{last}、ラットでは AUC_{inf}

4.2.2　反復投与

雌雄マウスに muS103new 0.2、1 及び 5 mg/kg を 1 日 1 回、4 週間反復静脈内投与し、血清中 muS103new 濃度が検討された（表 7）。muS103new の曝露量に明確な性差は認められなかった。第 1 日目における muS103new の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、第 28 日目の曝露量は第 1 日目と比較して低値を示した。

抗 muS103new 抗体は 0.2 mg/kg 群の全例で検出された[5)]。

表 7　muS103new の PK パラメータ*（雌雄マウス、4 週間反復静脈内投与）

投与量（mg/kg）	測定日（日）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}8h}$（ng･h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
0.2	1	2,340	2,140	2,150	1,860
	28	557	1,029	2,300	2,730
1	1	6,636	12,133	8,010	10,600
	28	1,493	4,110	4,260	7,950
5	1	62,158	71,888	59,200	63,400
	28	8,604	6,053	21,700	24,100

*：各測定時点の血清中 muS103new 濃度の平均値（n＝3）に基づき算出

4.3　分布

イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験の結果、雌性イヌに本薬 1.7、8.5 及び 17 μg/kg を 1 時間間隔で順次投与した後の V_z（平均値（n＝5））は 55.0 mL/kg であったこと、及びイヌの血漿容量（51.5 mL/kg）（Drug Metabolism and Disposition 2011; 39: 2103-16）を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に細胞外液中に分布すると考えられること等から、本薬の組織分布に関する検討は実施しなかった、と申請者は説明している。

妊娠マウス（妊娠 6 日目）に muS103new 5 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与し、胎児の血清中 muS103new 濃度が検討された。その結果、妊娠 18 日目の投与 10 分後における胎児の血清中 muS103new 濃度（平均値（n＝3））は 10.8 ng/mL であった。当該結果より、muS103new は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆されたことから、本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4　代謝

本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路により代謝されると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

4.5　排泄

腎非摘出又は腎摘出の雄性マウスに本薬 250 μg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 8）。腎非摘出群と比較して腎摘出群で本薬の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は高値を示し、CL は低値を示した。当該結果から、マウスにおいて本薬の消失に腎臓が重要な役割を果たすことが示唆された、と申請者は説明している。

---

5)　PK を検討した個体とは異なる個体（雌雄各 6 例）で抗 muS103new 抗体が測定された。

表 8　本薬の PK パラメータ*（腎非摘出又は腎摘出の雄性マウス、単回静脈内投与）

処置	C_{max}（ng/mL）	AUC_{inf}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/h/kg）	V_z（mL/kg）
腎非摘出	3,874	2,157	3.5	116	591
腎摘出	5,114	58,627	10.7	4.3	66.0

*：各測定時点の血清中本薬濃度の平均値（n＝5～7）に基づき算出

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト Ig が乳汁中に移行する旨が報告されていること（Breastfeeding and Human Lactation 3rd edition. Jones and Bartlett Publishers; 2005. p137-66）等を考慮すると、本薬が乳汁中に排泄される可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（組織交差反応性試験）の成績が提出された。本薬はヒト及びチンパンジーの PBMC に結合することから（3.1.1 参照）、本薬を創製したドイツ Micromet 社によりチンパンジーを用いた毒性試験が実施された。本薬の薬理作用に起因しない毒性について検討することを目的として、本薬の反復投与毒性試験はラットを用いて実施された。また、muS103new[4)] のマウス反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

なお、muS103new の毒性試験では、溶媒として 10 mmol/L クエン酸、75 mmol/L L-リシン塩酸塩、4% トレハロース及び 0.03% ポリソルベート 80（pH 7.0）が用いられた。

5.1　単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、ラットを用いた 14 日間反復静脈内投与毒性試験及びチンパンジーを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表 9　本薬の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（μg/kg）	主な所見	概略の致死量（μg/kg）	添付資料 CTD
雌雄 ラット （Sprague Dawley）	静脈内	0[a)]、25、250	急性毒性について 14 日間反復静脈内投与毒性試験にて評価 毒性変化なし	＞250	4.2.3.2-7
雌雄 チンパンジー	静脈内	0[b)]、0.1	急性毒性について 4 週間反復静脈内投与毒性試験にて評価 血圧の低下、心拍数・体温の上昇、リンパ球数の減少、総ビリルビン・CRP・IL-2・IL-6・IFN-γ・sCD25 の上昇、CD69 陽性細胞数の増加	＞0.1	4.2.3.2-10

a)　溶媒として、25 mmol/L クエン酸、200 mmol/L L-リシン塩酸塩、15%トレハロース及び 0.1%ポリソルベート 80（pH 7.0）が用いられた、b)　溶媒として、0.1% HSA を含むリン酸緩衝生理食塩液が用いられた

5.2　反復投与毒性試験

①ラットを用いた本薬の 14 日間反復静脈内投与毒性試験、②チンパンジーを用いた本薬の 4 週間反復静脈内投与毒性試験、③マウスを用いた muS103new の 4 週間反復静脈内投与毒性試験並びに 4 及び 13 週間反復皮下投与毒性試験が実施された（表 10 及び 11）。主な所見は、本薬では、リンパ球数の低

値及びサイトカインの上昇、muS103new では、リンパ球数の低値、T 細胞の活性化、リンパ系器官及び組織の細胞数減少並びにリンパ系組織の胚中心発達抑制であった。

表 10　本薬の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（μg/kg/日）	主な所見	無毒性量（μg/kg/週）	添付資料 CTD
雌雄 ラット （Sprague Dawley）	静脈内	14 日間 （1 回/日） ＋ 回復 15 日間	0[a)]、25、250	≧25：胸腺のリンパ球の壊死 [b)] 250：胸腺・肝臓の重量低値	250	4.2.3.2-7
雌雄 チンパンジー	静脈内	4 週間 （1 回/週） ＋ 回復 4 週間	0[c)]、0.1	0.1：血圧の低下、心拍数・体温の上昇、総リンパ球数・B 細胞数・T 細胞数の減少、総ビリルビン・CRP・IL-2・IL-6・IFN-γ・TNF-α・sCD25 の上昇、CD69 陽性細胞数の増加 回復性：あり	－	4.2.3.2-10

a)　溶媒として、25 mmol/L クエン酸、200 mmol/L L-リシン塩酸塩、15%トレハロース及び 0.1%ポリソルベート 80（pH 7.0）が用いられた、b)　リンパ球数の変化等の免疫系に関連するその他の変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された、c)　溶媒として、0.1% HSA を含むリン酸緩衝生理食塩液が用いられた

表 11　muS103new の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/週）	添付資料 CTD
雌雄 マウス （BALB/c）	静脈内	4 週間 （1 回/日） ＋ 回復 4 週間	0[a)]、0、0.2、1、5	≧0.2：リンパ球数・総白血球数・大型非染色細胞数の低値、脾臓の重量低値、脾臓・リンパ節・パイエル板の細胞数減少、リンパ節の胚中心発達抑制、脾臓の髄外造血、末梢血・リンパ節の B・T・NK・NKT 細胞数の低値、脾臓の B・T・NKT 細胞数の低値、CD25・CD69 発現 T 細胞数の高値 回復性：あり	－	4.2.3.2-4
雌雄 マウス （BALB/c）	皮下	4 週間 （2 回/日） ＋ 回復 4 週間	0、0.4、2、10	≧0.4：リンパ球数・総白血球数・大型非染色細胞数の低値、好酸球の高値、脾臓の重量低値、脾臓・パイエル板・リンパ節の細胞数減少、リンパ節の胚中心発達抑制、脾臓の髄外造血、投与部位の皮下の炎症、末梢血・脾臓・リンパ節の B・T・NK・NKT 細胞数の低値、CD25・CD69 発現 T 細胞数の高値 回復性：あり	－	4.2.3.2-5
雌雄 マウス （BALB/c）	皮下	13 週間 （2 回/日） ＋ 回復 4 週間	0、2、10	≧2：赤血球パラメータの低値、リンパ球数・総白血球数・大型非染色細胞数の低値、脾臓の重量低値、リンパ節の小型化、脾臓・パイエル板・リンパ節の細胞数減少、パイエル板・リンパ節の胚中心発達抑制、脾臓の髄外造血、投与部位・投与部位以外の皮膚の皮下の炎症、末梢血・脾臓・リンパ節の B・T・NK・NKT 細胞数の低値 回復性：あり	－	4.2.3.2-6

a)　対照群として、溶媒対照群の他に生理食塩液投与群が設定された

5.3　遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5　生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること、並びに本薬の生殖発生毒性を評価するための適切な動物種及び動物モデルが存在しないこと（3.1.1 参照）から、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、①本薬の標的組織への影響は B 細胞に限定されると考えること、及び②マウスを用いた muS103new の反復投与毒性試験において、雌雄生殖器官の病理組織学的検査で所見は認められなかったことから、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

マウスを用いた muS103new の胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 12）。母動物でリンパ球数の低値が認められた。

表 12　muS103new の生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/週）	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌マウス（Swiss）	静脈内	妊娠 6～15 日（1 回/日）	0、1、5	母動物： ≧1：リンパ球数の低値 胚・胎児： 影響なし	－	4.2.3.5.1-2

5.6　局所刺激性試験

ウサギを用いた本薬の局所刺激性試験が実施された（表 13）。

表 13　本薬の局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ（Himalayan）	静脈内	0[a)]、0.22 μg/mL[b)]を 5 mL 単回投与	なし	4.2.3.6-1
	動脈内		なし	
	筋肉内	0[a)]、0.22 μg/mL[b)]を 0.5 mL 単回投与	なし	
	静脈周囲		なし	
	皮下		なし	

a)　各動物の右側を対照として、0.9%生理食塩液が投与された、b)　溶媒として、5% HSA が用いられた

5.7　その他の試験

5.7.1　組織交差反応性試験

ヒトの正常組織を用いた本薬の組織交差反応性試験が実施された（表 14）。

表 14　本薬の組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	免疫組織化学染色法	ヒト正常組織に存在するリンパ球の細胞膜及び細胞質に交差反応性が認められた	4.2.3.7.7-2

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の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。

muS103new の胚・胎児発生に関する試験において、母動物の生殖機能及び胚･胎児発生への影響は認められなかったものの、本薬の胎児への曝露によりリンパ球数の減少が誘発される可能性がある。妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は積極的には推奨されないと考えるが、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容可能と考える。ただし、本薬投与により胎児においてリンパ球数が減少する可能性がある旨については、適切に情報提供することとする。

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、本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されておらず、本薬の生殖発生毒性に関するリスクは不明と考えることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、当該情報も適切に情報提供する必要があると判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト①血清及び②尿中の本薬の定量は、HPB-ALL 細胞株、Raji 細胞株及び FITC 標識したマウス抗 CD69 抗体を用いた蛍光検出法により行われた（定量下限値：①50[6] 及び②200 pg/mL）。

6.1.1.2 抗ブリナツモマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ブリナツモマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：1.39 ng/mL）[7]。

ヒト血清中の抗ブリナツモマブ中和抗体の検出は、ヒトリンパ芽球由来 MC15 細胞株及び蛍光標識した Raji 細胞株を用いた蛍光検出法により行われた（検出感度：21.68 ng/mL）。

申請者は、血清中の本薬が抗ブリナツモマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の抗ブリナツモマブ抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 1,000 pg/mL であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗ブリナツモマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は 810 pg/mL であったこと等を考慮すると、血清中の本薬が抗ブリナツモマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。本申請で提出された海外第Ⅰ相試験（104 試験）においてはプロセス 2、3 及び 4、海外第Ⅱ相試験（202 試験）にお

---

6) 104 試験及び 202 試験の血清検体は、定量下限値 100 pg/mL の測定法で定量された。

7) 104 試験の一部の血清検体、並びに 203 試験、205 試験、206 試験、208 試験、211 試験、216 試験、311 試験及び 265 試験の血清検体が測定された。

いてはプロセス 3 及び 4、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（205 試験）及び海外第Ⅱ相試験（203 試験、206 試験、208 試験及び 211 試験）においてはプロセス 4 及び 5、海外第Ⅱ相試験（216 試験）、海外第Ⅲ相試験（311 試験）においてはプロセス 5、国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（265 試験）においてはプロセス 5 及び 6 の製剤が使用された[8)]。

申請製法に至るまでの原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。特に記載しない限り、本薬の CL は個体あたりの CL を示す。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：265 試験＜2015 年 6 月～実施中［データカットオフ日：20■ 年 ■月 ■ 日］＞）

再発又は難治性の B-ALL 患者 35 例（PK 解析対象は 35 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 6 週間とし、①18 歳以上の患者では、第 1 サイクルの第 1～7 日目は本薬 9 μg/日、第 1 サイクルの第 8～28 日目及び第 2 サイクル以降の第 1～28 日目は本薬 28 μg/日を持続静脈内投与すること、②18 歳未満の患者では、第 1 サイクルの第 1～7 日目は本薬 5 μg/m^2/日、第 1 サイクルの第 8～28 日目及び第 2 サイクル以降の第 1～28 日目は本薬 15 μg/m^2/日を持続静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15　本薬の PK パラメータ

対象患者	投与量	サイクル	n	C_{ss}*2 (pg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL*3 (L/h)	V_z*3 (L)
18 歳以上	9 μg/日	1	23	191±90.8	－	2.44±1.19	－
	28 μg/日	1	25	948±488	2.38±1.36*4	1.62±0.925	6.02±6.09*4
		2	21	1,150±575	－	1.34±0.915	－
		3	8	1,360±727	－	1.08±0.505	－
18 歳未満*1	5 μg/m^2/日	1	7	113±65.0	－	2.29±1.02	－
	15 μg/m^2/日	1	7	361±137	1.92±1.12*5	2.02±1.02	5.05±3.35*5
		2	6	427±66.0	－	1.49±0.218	－
		3	1	945	－	0.661	－

平均値±標準偏差（n＝1 の場合は個別値）、－：算出せず、*1：7 歳以上 18 歳未満の患者が組み入れられた、*2：投与開始から 24 時間以降又は $t_{1/2}$ の約 5 倍以上の時間が経過した後の血清中本薬濃度に基づき算出された、*3：18 歳未満の患者では、体表面積あたりの CL（L/h/m^2）及び V_z（L/m^2）が算出された、*4：n＝24、*5：n＝5

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4-5： 104 試験＜2004 年 6 月～2012 年 4 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の NHL 患者 76 例（PK 解析対象は 76 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.5～90 μg/m^2/日を 4 又は 8 週間持続静脈内投与することとされ、血清及び尿中本薬濃度が検討された。

---

8) プロセス 1、2、3、4、5 及び 6 の製剤で使用された原薬の製法は、それぞれプロセス 1、2、3、4 及び 5、並びに申請製法であった。

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。本薬の C_{ss}[9] は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、本薬 0.5 及び 1.5 μg/m²/日投与時の血清中本薬濃度並びに本薬 60 μg/m²/日投与開始 16 日目における尿中本薬濃度は概ね定量下限値未満であった。

表 16　本薬の PK パラメータ

投与量（μg/m²/日）	n	C_{ss}（pg/mL）	$t_{1/2}$*1（h）	体表面積あたりの CL*1（L/h/m²）	V_z*1（L/m²）
5	32	210±84.9	2.44±1.62*2	1.16±0.585*3	2.30±1.27*2
15	36	651±307			
30	6	1,210±476			
60	34	2,730±985			
90	4	3,490±904			

平均値±標準偏差、*1：用法・用量によらず、患者ごとに算出された、*2：n＝33、*3：n＝66

6.2.2.2　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：205 試験＜2012 年 1 月～2016 年 5 月＞）

18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者 93 例（PK 解析対象は 48 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 6 週間とし、①各サイクルの第 1～28 日目に本薬 5、15 若しくは 30 μg/m²/日を持続静脈内投与、又は②第 1 サイクルは第 1～7 日目に本薬 5 若しくは 15 μg/m²/日、第 1 サイクルの第 8～28 日目及び第 2 サイクル以降の第 1～28 日目に本薬 15 若しくは 30 μg/m²/日を持続静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の C_{ss}[10] は表 17 のとおりであり、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。18 歳未満の患者における本薬の $t_{1/2}$ 及び V_z[11] は、それぞれ 2.19±1.53 時間及び 3.91±3.36 L/m² であった。また、本薬の体表面積あたりの CL[12] は、①1 カ月以上 2 歳未満、②2 歳以上 7 歳未満及び③7 歳以上 18 歳未満の患者で、それぞれ①1.57±0.435、②2.28±2.47 及び③1.49±1.38 L/h/m² であり、年齢区分間で本薬の C_{ss} 及び体表面積あたりの CL に明確な差異は認められなかった。なお、本薬の CL[12] は、それぞれ①0.680±0.154、②1.75±2.05 及び③1.61±1.05 L/h であった。

表 17　本薬の C_{ss}（pg/mL）

投与量（μg/m²/日）	サイクル	n	1 カ月以上 2 歳未満	n	2 歳以上 7 歳未満	n	7 歳以上 18 歳未満	n	全体（18 歳未満）
5	1	8	110±42.6	10	208±275	9	157±109	27	162±179
	2	－	－	3	456±288	－	－	3	456±288
15	1	8	508±215	15	434±353	11	686±510	34	533±392
	2	4	403±69.1	5	935±648	4	1,240±817	13	866±655
30	1	－	－	2	1,090、3,520	5	1,210±635	7	1,520±1,020
	2	－	－	2	310、1,200	3	1,420±722	5	1,150±701

平均値±標準偏差（n＝2 の場合は個別値）、－：該当せず

6.2.3　曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第Ⅱ相試験（203 試験及び 206 試験）において、血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と ΔQTcF の間に明確な関連は認められ

---

9) 投与開始から 10 時間以降の血清中本薬濃度に基づき、用法によらず算出された。
10) 投与開始から $t_{1/2}$ の約 5 倍以上の時間が経過した後の血清中本薬濃度に基づき、用法によらず算出された。
11) $t_{1/2}$ 及び Vz は、いずれも用法・用量によらず、第 1 サイクルの血清中本薬濃度に基づき、患者ごとに算出された。
12) 用法・用量及びサイクル数によらず、患者ごとに算出された。

なかったことから、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.4　PK と体重及び体表面積との関連

海外臨床試験（205 試験、206 試験、211 試験、216 試験及び 311 試験）及び国内臨床試験（265 試験）の結果に基づき、体重 45 kg 以上の患者における本薬の CL（実測値）と体重（範囲：45.0～149 kg[13]）との関連について検討された。その結果、本薬の CL と体重との間に明確な関連は認められなかった。なお、18 歳未満の患者における本薬の CL の範囲（0.909～6.10 L/h）は、18 歳以上の患者における本薬の CL（0.157～22.9 L/h）の範囲内であった。

海外臨床試験（205 試験）及び国内臨床試験（265 試験）の結果に基づき、18 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者における本薬の体表面積あたりの CL（実測値）と体表面積（範囲：0.367～1.33 m^2）との関連について検討された。その結果、本薬の体表面積あたりの CL と体表面積との間に明確な関連は認められなかった。なお、海外臨床試験（206 試験、211 試験、216 試験及び 311 試験）及び国内臨床試験（265 試験）に組み入れられた、18 歳以上かつ体重 45 kg 未満の患者における体表面積の範囲（1.30～1.43 m^2）は極めて限定的であったことから、当該患者に対して体表面積あたりの CL と体表面積との関連について検討することは困難であった、と申請者は説明している。

6.2.5　PPK 解析

海外臨床試験（104 試験、202 試験、203 試験、205 試験、206 試験、211 試験、216 試験及び 311 試験）で得られた本薬の PK データ（674 例、3,629 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2）。なお、本薬の PK は線形の消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL に対する共変量として、年齢、体表面積、性別、CrCL[14]、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、LDH 及びヘモグロビンが検討された。その結果、いずれの共変量も CL に対する有意な共変量として選択されなかった。また、本薬を 28 日間静脈内投与した場合の $t_{1/2}$ は 1.49～5.11 時間と推定されたことから、血清中本薬濃度は投与開始 1 日以内に定常状態に到達することが示唆された、と申請者は説明している。

さらに、本薬の CL に体表面積の影響を組み込むことにより、18 歳未満の患者におけるモデルの適合性が改善された。当該結果が得られた理由について、18 歳以上の患者と 18 歳未満の患者との間で体表面積の範囲（それぞれ 1.31～2.7 及び 0.37～1.77 m^2）に差異が認められたことに起因したと考える、と申請者は説明している。

6.2.6　曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1　曝露量と有効性との関連

本薬の C_{ss}（実測値）と①OS 及び②CR 率との関連について、18 歳以上の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした 211 試験、216 試験及び 311 試験の結果に基づき、それぞれ①Cox 比例ハザードモデル

---

[13] 18 歳以上の患者における体重の範囲は 45.0 kg～149 kg、18 歳未満の患者における体重の範囲は 50.4～76.5 kg であった。

[14] 成人患者では Cockcroft-Gault 式、小児患者では Schwartz 式を用いて算出された。

及び②ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の C_{ss} の増加に伴い OS が延長及び CR 率が増加する傾向が認められた。

本薬の C_{ss}（実測値）と寛解を達成した患者の割合[15]との関連について、18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした 205 試験の結果に基づき、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の C_{ss} と寛解を達成した患者の割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2　曝露量と安全性との関連

本薬の C_{ss}（実測値）と神経学的事象[16]及び CRS の発現率との関連について、18 歳以上の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした 211 試験、216 試験及び 311 試験の結果に基づき、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、いずれの有害事象についても、本薬の C_{ss} との間に明確な関連は認められなかった。

本薬の C_{ss}（実測値）と①神経学的事象[16]及び CRS の発現率並びに②神経学的事象[16]発現までの期間との関連について、18 歳未満の患者を対象とした 205 試験の結果に基づき、それぞれ①ロジスティック回帰モデル及び②Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、いずれの有害事象についても、本薬の C_{ss} との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7　腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、海外臨床試験（104 試験、202 試験、203 試験、205 試験、206 試験、208 試験、211 試験、216 試験及び 311 試験）及び国内臨床試験（265 試験）における以下の結果等を考慮すると、腎機能障害及び肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 腎機能の程度別[17]の患者における体表面積あたりの CL（中央値（範囲））は、腎機能が正常の患者（531 例）、並びに軽度（143 例）及び中等度（47 例）の腎機能障害を有する患者でそれぞれ 1.24（0.0851, 10.7）、1.17（0.249, 10.2）及び 0.813（0.161, 2.85）L/h/m^2 であり、腎機能の重症度別で明確な差異は認められなかったこと。
- 体表面積あたりの CL と ALT 及び AST との関連について検討した結果、明確な関連は認められなかったこと。

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 28 μg/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。

---

[15] ①造血の完全な回復を伴う骨髄 M1、②造血の完全又は不完全な回復を伴わない骨髄 M1、又は③造血の回復が不十分な骨髄 M1 が得られた患者が、寛解を達成したと判断された。

[16] MedDRA HLGT の「認知及び注意障害」、「コミュニケーション障害」、「脳神経障害（新生物を除く）」、「譫妄（錯乱を含む）」、「認知症及び健忘」、「脱髄疾患」、「思考障害及び認知障害」、「脳症」、「精神的機能障害」、「運動障害（パーキンソニズムを含む）」、「神経学的障害 NEC」、「精神医学的障害 NEC」、「統合失調症及びその他の精神障害」及び「発作（亜型を含む）」に該当する PT が集計された。

[17] CrCL が 90 mL/分以上では正常、60～89 mL/分では軽度、30～59 mL/分では中等度に分類された。

- 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/m^2/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本薬の 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/m^2/日を持続静脈内投与した際の C_{ss}[18]（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/m^2/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。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　抗ブリナツモマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗ブリナツモマブ抗体の発現状況及び抗ブリナツモマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

申請用法・用量で本薬を投与した際の抗ブリナツモマブ抗体の発現状況は、国内臨床試験（265 試験）及び海外臨床試験（205 試験、206 試験、211 試験、216 試験及び 311 試験）において検討された。その結果、本薬投与後に検体が採取された患者（522 例）のうち、18 歳以上の患者 8 例（1.5%）で抗ブリナツモマブ抗体が検出され、うち、6 例（1.1%）で中和抗体が検出された[19]。

しかしながら、抗ブリナツモマブ抗体が陽性を示した患者数は限定的であったこと等を考慮すると、現時点において、抗ブリナツモマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗ブリナツモマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見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。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国内第Ⅰb/Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 3 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す海外第Ⅰ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 3 試験及び海外拡大アクセス試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

なお、再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした臨床試験において、寛解導入療法期及び地固め療法期は 1 サイクルを 6 週間とし、各サイクルの第 1～28 日目に本薬を持続静脈内投与する用法・用量が設定されており、主な臨床試験では本薬が漸増投与されていた。本項において、第 1 サイクルの第 1～7 日目に本薬①9 μg/日及び②5 μg/m^2/日、第 1 サイクルの第 8～28 日目及び第 2 サイクル以降の第 1～28 日

---

[18] 投与開始から 10 時間以降の血清中本薬濃度に基づき、用法及びサイクル数によらず算出された。

[19] 申請用法・用量で本薬を投与した後に中和抗体が検出された 4/6 例（211 試験及び 311 試験でいずれも 2/3 例）において、最初の 2 サイクル以内に CR 又は CRh が得られた。

目に本薬①28 μg/日及び②15 μg/m²/日を持続静脈内投与する用法・用量を、それぞれ①「9/28 μg/日投与」及び②「5/15 μg/m²/日投与」と記載する。

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	Ⅰb/Ⅱ	第Ⅰb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） 第Ⅱ相パート： ③再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL（18 歳以上）	① 5 ② 9 ③21	①9/28 μg/日投与（最大 5 サイクル） ②5/15 μg/m²/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
	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/m²/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/m²/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/m²/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/m²/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/m²/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/m²/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
		320	拡大アクセス	再発又は難治性の B-ALL（18 歳未満）	20	5/15 μg/m²/日投与（最大 5 サイクル）	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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1　評価資料

以下に記載する国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（265 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（205 試験）、海外第Ⅱ相試験（211 試験及び 216 試験）及び海外第Ⅲ相試験（311 試験）における有効性の効果判定の定義及び本報告書における記載は表 19 のとおりである。

表 19　有効性の効果判定の定義及び本報告書における記載

18 歳以上	18 歳未満*1	定義	本報告書における記載
完全寛解	造血の完全な回復を伴う骨髄 M1	以下のすべての条件を満たす。 • 末梢循環血中に白血病細胞が認められず、かつ髄外浸潤が認められない。 • 骨髄中の芽球が 5%以下*2。 • 造血の回復：末梢血の血小板数が 10 万 /μL 超、かつ好中球絶対数が 1,000 /μL 超。	CR
部分的な造血の回復を伴う完全寛解	造血の完全又は不完全な回復を伴わない骨髄 M1	造血の回復は、末梢血の血小板数が 5 万 /μL 超かつ好中球絶対数が 500 /μL 超*3。 造血の回復以外の項目は完全寛解又は造血の完全な回復を伴う M1 の基準を満たす。	CRh
十分な造血の回復を伴わない完全寛解	造血の回復が不十分な骨髄 M1	造血の回復は、末梢血の血小板数が 10 万 /μL 超又は好中球絶対数が 1000 /μL 超*4（18 歳以上のみ） 造血の回復以外の項目は完全寛解又は造血の完全な回復を伴う M1 の基準を満たす。	CRi

*1：265 試験の 18 歳未満の患者及び 205 試験では、造血の回復以外の項目が「造血の完全な回復を伴う骨髄 M1」の基準を満たす患者が、寛解を達成したとして集計された、*2：205 試験では、5%未満とされた、*3：「完全寛解」又は「造血の完全な回復を伴う M1」の基準を満たさない場合、*4：「部分的な造血の回復を伴う完全寛解」又は「造血の完全又は不完全な回復を伴わない骨髄 M1」の基準を満たさない場合

7.1.1　国内臨床試験

7.1.1.1　国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：265 試験＜2015 年 6 月～実施中［データカットオフ日：20■ 年 ■月 ■ 日］＞）

再発又は難治性の B-ALL 患者[20]（目標症例数：第Ⅰb 相パート最大 36 例（18 歳以上の患者及び 18 歳未満の患者各最大 18 例）、第Ⅱ相パート 21 例（18 歳以上の患者のみ））を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、18 歳以上の患者では 9/28 μg/日投与、18 歳未満の患者では 5/15 μg/m^2/日投与とされ、第 2 サイクル終了までに骨髄中の芽球割合が 5%以下に達した場合には、追加で最大 3 サイクル（合計最大 5 サイクル）投与継続可能とされた。

本試験に登録された 35 例（第Ⅰb 相パート 14 例（18 歳以上 5 例、18 歳未満 9 例）、第Ⅱ相パート 21 例）全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。第Ⅰb 相パートに登録された 14 例全例が、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第Ⅰb 相パートの本薬初回投与開始後 14 日間[21] において、18 歳以上の患者及び 18 歳未満の患者いずれにおいても DLT は認められなかった。

[20] 18 歳以上の患者では Ph 陰性の患者のみが組入れ対象とされた。

[21] 18 歳未満の患者で、本薬初回投与開始後第 1～7 日目に可逆的な CRS、TLS 又は DIC が発現し、本薬の用量が減量された患者については、DLT の評価期間は本薬投与開始後 21 日間とされた。

有効性について、主要評価項目とされた 18 歳以上の患者における最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率[22] 及び 18 歳未満の患者における CR＋CRh＋CRi 率は表 20 のとおりであった。

なお、第Ⅱ相パートにおける再発[23] の B-ALL 患者及び難治性[24] の B-ALL 患者における最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率は、それぞれ 50.0%（3/6 例）及び 30.8%（4/13 例）[25]、第Ⅰb 相パートの 18 歳未満の患者における再発の B-ALL 患者及び難治性の B-ALL 患者の最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh＋CRi 率は、それぞれ 33.3%（1/3 例）及び 66.7%（4/6 例）であった。

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Ⅰb 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

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2 例（第Ⅰb 相パート 18 歳未満の患者及び第Ⅱ相パート各 1 例）に認められた。死因は、出血性ショック/疾患進行（第Ⅰb 相パート 18 歳未満の患者）及び TLS/疾患進行（第Ⅱ相パート）各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2　海外臨床試験

7.1.2.1　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：205 試験＜2012 年 1 月～2016 年 5 月＞）

18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者（目標症例数：第Ⅰ相パート最大 48 例、第Ⅱ相パート 21～40 例）を対象に、本薬の安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

用法・用量は、第Ⅰ相パートの用量漸増コホートでは、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 若しくは 30 μg/m²/日を持続静脈内投与、又は第 1 サイクルの第 1～7 日目に本薬 15 μg/m²/日、第 1 サイクルの第 8～28 日目及び第 2 サイクル以降の第 1～28 日目に本薬 30 μg/m²/日を持続静脈内投与（15/30 μg/m²/日）、第Ⅰ相パートの拡大コホート及び第Ⅱ相パートでは、5/15 μg/m²/日投与とされ、第 2 サイクル終了までに CR、CRh 又は CRi が得られた場合は、追加で最大 3 サイクル（合計最大 5 サイクル）投与継続可能とされた。

---

22) 第Ⅱ相パートでは、再発又は難治性の ALL 患者における 2 回目の救援化学療法後の CR 率（4.3～31.5%：Cancer 2008; 113: 3186-91）等を参考に、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 40%、片側有意水準 2.5%、検出力 90%として、CR+CRh 例が第 1 段階で 13 例中 2 例以上の場合に第 2 段階へ移行し、第 2 段階の終了時に 21 例中 6 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。

23) 直近の前治療に奏効後、再発した患者。

24) 直近の前治療が奏効しなかった患者。

25) 直近の前治療の有効性結果が不明であった第Ⅱ相パートの患者 2 例は、再発の B-ALL 患者又は難治性の B-ALL 患者別の解析から除外された。

本試験に登録された 93 例（第Ⅰ相パート：5 μg/m²/日投与コホート 5 例、15 μg/m²/日投与コホート 7 例、30 μg/m²/日投与コホート 5 例、15/30 μg/m²/日投与コホート 6 例、5/15 μg/m²/日投与コホート 26 例、第Ⅱ相パート 44 例）全例に本薬が投与とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。第Ⅰ相パートの用量漸増コホートに登録され、本薬が投与された 23 例全例が、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第Ⅰ相パートの本薬初回投与開始後 28 日間において、DLT は 4 例（15 μg/m²/日投与コホート 1/7 例（Grade 4 の CRS）、30 μg/m²/日投与コホート 2/5 例（Grade 4 の CRS 2 例）、15/30 μg/m²/日投与コホート 1/6 例（Grade 5 の呼吸不全））に認められ、MTD は 15 μg/m²/日とされたが、投与開始初期の CRS の発現を考慮し、本薬の推奨用量は 5/15 μg/m²/日とされた。

有効性について、第Ⅱ相パートの主要評価項目とされた最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh＋CRi 率[26]は表 21 のとおりであった。なお、再発[27]の B-ALL 患者及び難治性[28]の B-ALL 患者における最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh＋CRi 率は、それぞれ 44.4%（8/18 例）及び 23.1%（6/26 例）であった。

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

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 18 例（第Ⅰ相パート：15 μg/m²/日投与コホート群 1 例、5/15μg/m²/日投与コホート群 5 例、15/30 μg/m²/日投与コホート 3 例、30 μg/m²/日投与コホート 1 例、第Ⅱ相パート：8 例）に認められた。疾患進行（6 例）以外の死因は、多臓器機能不全症候群/疾患進行（第Ⅰ相パートの 5/15 μg/m²/日投与コホート及び第Ⅱ相パート各 1 例）及び呼吸不全（第Ⅰ相パートの 15/30 μg/m²/日投与コホート及び第Ⅱ相パート各 1 例）各 2 例、呼吸不全/疾患進行（第Ⅰ相パートの 15 μg/m²/日投与コホート）、心肺不全、多臓器機能不全症候群、敗血症、真菌感染（以上、第Ⅰ相パートの 5/15 μg/m²/日投与コホート）、DIC/疾患進行（以上、第Ⅰ相パートの 15/30 μg/m²/日投与コホート）、心不全（第Ⅰ相パートの 30 μg/m²/日投与コホート）及び血小板減少症/疾患進行（第Ⅱ相パート）各 1 例であり、うち、心肺不全、多臓器機能不全症候群（以上、第Ⅰ相パートの 5/15 μg/m²/日投与コホート）及び呼吸不全（第Ⅰ相パートの 15/30 μg/m²/日投与コホート）各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：211 試験＜2011 年 12 月～2017 年 1 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者（目標症例数：約 220 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 37 施設で実施された。

---

26) 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。

27) 初回治療に奏効後、再発した患者。

28) 初回治療が奏効しなかった患者。

用法・用量は、9/28 μg/日投与とされ、第 2 サイクル終了までに CR 又は CRh が得られた場合には、追加で最大 3 サイクル（合計最大 5 サイクル）継続投与可能とされた。また、生存追跡調査期間中に血液学的再発を認めた場合は、本薬の再投与が最大 3 サイクルまで可能とされた。

本試験に登録された 238 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。このうち、本薬投与による神経学的事象の評価を目的とした追加評価コホート 36 例及び open enrollment コホート 13 例を除く 189 例が PAS とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率［95%CI］（%）は、43.9［36.7, 51.3］（83/189 例）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 53 例に認められた。疾患進行（23 例）以外の死因は、敗血症 5 例、敗血症性ショック/疾患進行及び肺炎/疾患進行各 2 例、敗血症/疾患進行、急性白血病/疾患進行、リンパ腫/疾患進行、カンジダ感染/疾患進行、フサリウム感染/疾患進行、真菌性肺炎/疾患進行、多臓器機能不全症候群/疾患進行、腸球菌性菌血症/疾患進行、肺出血、膀胱穿孔、肺感染、脳症、脳出血、大腸菌性敗血症、代謝性脳症、塞栓症、呼吸不全、肺炎、胃腸出血、フサリウム感染及びアスペルギルス感染各 1 例であり、うち、敗血症 2 例、カンジダ感染/疾患進行、肺出血、脳症及び大腸菌性敗血症各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：206 試験＜2010 年 10 月～2016 年 10 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の B-ALL 患者（目標症例数：25 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、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/m²/日を持続静脈内投与（15 μg/m²/日）、5/15 μg/m²/日投与、又は第 1 サイクルの第 1～7 日目に本薬 5 μg/m²/日、第 8～14 日目に本薬 15 μg/m²/日及び第 15～28 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1～28 日目に本薬 30 μg/m²/日を持続静脈内投与（5/15/30 μg/m²/日）することとされ、第 2 サイクル終了までに CR 又は CRh[29] が得られた場合には、追加で最大 3 サイクル（合計最大 5 サイクル）継続投与可能とされた。また、生存追跡調査期間中に骨髄再発を認めた場合は、本薬の再投与が最大 3 サイクルまで可能とされた。なお、各用量コホートでの安全性の結果に基づき DMC からの提言により、本薬の推奨用量は 5/15 μg/m²/日とされた。

本試験に登録された 36 例（15 μg/m²/日投与群 7 例、5/15 μg/m²/日投与群 23 例、5/15/30 μg/m²/日投与群 6 例）全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率［95%CI］（%）は、15 μg/m²/日投与群 71.4［29.0, 96.3］（5/7 例）、5/15 μg/m²/日投与群 69.6［47.1, 86.8］（16/23 例）、5/15/30 μg/m²/日投与群 66.7［22.3, 95.7］（4/6 例）であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 7 例（5/15 μg/m²/日投与群 5 例、15 μg/m²/日投与群及び 5/15/30 μg/m²/日投与群各 1 例）に認められた。疾患進行（1 例）以外の死因は、感染（15 μg/m²/日投与群）、真菌性肺炎、肺炎/肺敗血症、敗血症、中枢神経系感染（以上、5/15 μg/m²/日投与群）、及びカンジダ性敗血症（5/15/30 μg/m²/日投与群）各 1 例であり、うち、中枢神経系感染 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

---

[29] 表 19 の定義に加えて、ヘモグロビン値が 11 g/dL 以上であった場合に CR、ヘモグロビン値が 7 g/dL 以上であった場合に CRh と判断することとされた。

7.1.2.4　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-4：216 試験＜2014 年 1 月～2017 年 1 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の Ph 陽性 B-ALL 患者（目標症例数：約 41 例）を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 19 施設で実施された。

用法・用量は、9/28 μg/日投与とされ、第 2 サイクル終了までに CR、CRh 又は CRi が得られた場合は、追加で最大 3 サイクル（合計最大 5 サイクル）投与継続可能とされた。

本試験に登録された 45 例全例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率[30] は表 22 のとおりであった。

なお、再発[23] の Ph 陽性 B-ALL 患者及び難治性[24] の Ph 陽性 B-ALL 患者における最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率は、それぞれ 47.4%（9/19 例）及び 16.7%（2/12 例）であった[31]。

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	16
（CR＋CRh 率［95%CI*］）	（35.6［21.9, 51.2］）

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 6 例に認められた。疾患進行（1 例）以外の死因は、多臓器機能不全症候群/疾患進行、呼吸不全/疾患進行、脳出血、敗血症性ショック及び敗血症各 1 例であり、うち、敗血症性ショック 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.5　海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：311 試験＜2014 年 1 月～2017 年 3 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者（目標症例数：約 400 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を治験責任医師が選択した化学療法と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 101 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、寛解導入療法期（第 1～2 サイクル）及び地固め療法期（第 3～5 サイクル）は 9/28 μg/日投与、維持療法期（第 6～9 サイクル）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することとされた。対照群では、以下①～④のレジメンのいずれかをベースにした化学療法から治験責任医師が 1 つを選択することとされ、選択した化学療法の用法・用量及び併用薬は、各治験実施施設の医療環境等に基づき治験責任医師により決定された。本薬群及び対照群いずれにおいても、第 2 サイクルまでの寛解導入療法により骨髄中の芽球割合が 5%以下に達した場合には、地固め療法として最大 3 サイクル投与継続可能とされた。また、地固め療法後も骨髄中の芽球割合が 5%以下であれば、最大 12 カ月間（4 サイクル）の維持療法を行うことが可能とされた。

---

30) 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。

31) 直近の前治療の有効性が不明であった患者 14 例は、再発の Ph 陽性 B-ALL 患者又は難治性の Ph 陽性 B-ALL 患者別の解析から除外された。

① FLAG を含む化学療法
② 大量 Ara-C 療法を含む化学療法
③ 高用量メトトレキサート療法を含む化学療法
④ 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

本試験に登録され、無作為化された 405 例（本薬群 271 例、対照群 134 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち治験薬が投与されなかった 29 例（本薬群 4 例、対照群 25 例）を除く 376 例（本薬群 267 例、対照群 109 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、有効性評価を目的として 2 回の中間解析（ITT 集団におけるイベント数が 165 及び 248 件の時点）が実施される計画であった。また、中間解析に伴う第一種の過誤確率を調整するため、中間及び最終解析における有意水準を Lan&DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき算出することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の第 2 回中間解析（2016 年 1 月 4 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 23 及び図 2 のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたことから、DMC により試験の早期有効中止が勧告された。

なお、再発[23]の Ph 陰性 B-ALL 患者（本薬群 113 例、対照群 50 例）における OS の中央値は本薬群 9.6 カ月、対照群 5.5 カ月（ハザード比［95%CI］：0.66［0.43, 1.00］）、難治性[24]の Ph 陰性 B-ALL 患者（本薬群 92 例、対照群 53 例）における OS の中央値は本薬群 4.4 カ月、対照群 3.2 カ月（ハザード比［95%CI］：0.93［0.61, 1.41］）であった[32]。

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

[32] 直近の前治療の有効性が不明であった患者（本薬群 66 例、対照群 31 例）は、再発の Ph 陰性 B-ALL 患者又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者別の解析から除外された。

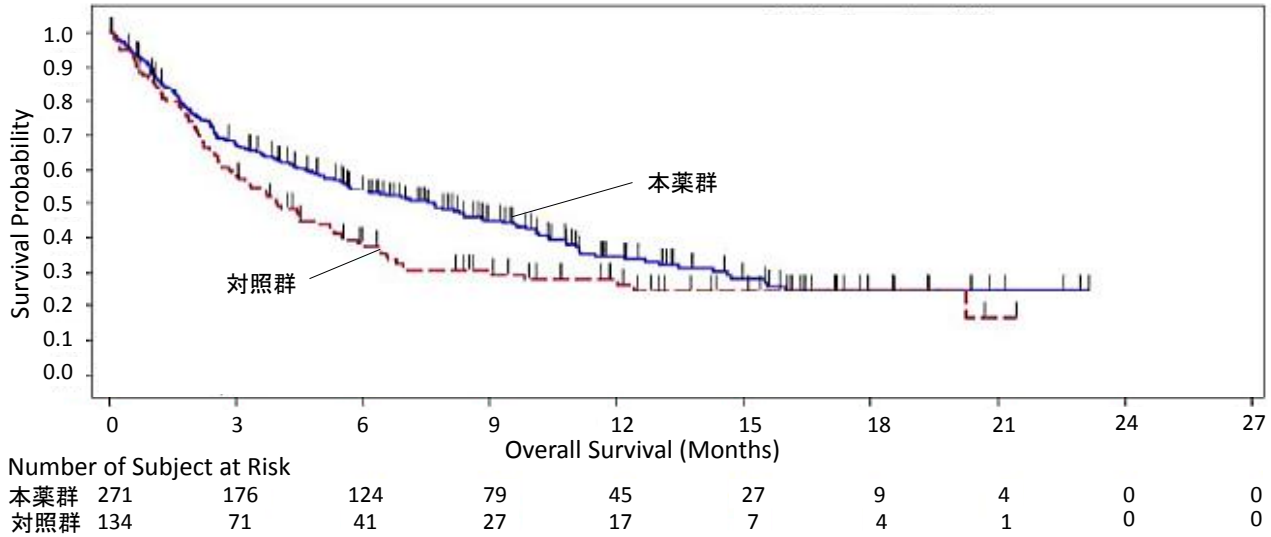

図2　OSの第2回中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2016年1月4日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中及び投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 71 例、対照群 22 例に認められた。疾患進行（本薬群 23 例、対照群 4 例）を除く死因は、本薬群で敗血症/疾患進行及び敗血症性ショック各 5 例、多臓器機能不全症候群/疾患進行及び肺炎各 3 例、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、敗血症及び死亡（不明）各 2 例、急性腎障害/疾患進行、急性呼吸不全/疾患進行、心停止/疾患進行、心肺不全/疾患進行、死亡/疾患進行、真菌性敗血症/疾患進行、出血性卒中/疾患進行、著名な白血球増多/疾患進行、易感染宿主の感染/疾患進行、汎血球減少症/疾患進行、肺臓炎/疾患進行、敗血症性ショック/疾患進行、急性呼吸不全、細菌感染、心肺不全、脳出血、自殺既遂、真菌性敗血症、肺感染、ムコール症、好中球減少性敗血症、呼吸停止、呼吸不全及び敗血症症候群各 1 例、対照群で敗血症 4 例、急性腎障害/疾患進行、脳膿瘍/疾患進行、心タンポナーデ/疾患進行、フサリウム感染/疾患進行、肺水腫/疾患進行、呼吸不全/疾患進行、肺炎、呼吸不全、菌血症、腸球菌感染、頭蓋内出血、代謝性アシドーシス、真菌性肺炎及びシュードモナス感染各 1 例に認められた。このうち、本薬群の急性呼吸不全/疾患進行、細菌感染、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症、肺炎、呼吸不全、敗血症及び敗血症症候群各 1 例、対照群の敗血症 2 例、急性腎障害/疾患進行、菌血症、腸球菌感染、真菌性肺炎及びシュードモナス感染各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2　参考資料

7.2.1　海外臨床試験

7.2.1.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.4-5：104 試験＜2004 年 6 月～2012 年 4 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の NHL 患者（目標症例数：約 80 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 76 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/76 例（3.9%）に認められた。疾患進行（1 例）以外の死因は、細菌性敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-2：202 試験＜2008 年 1 月～2014 年 11 月＞）

18 歳以上の MRD を有する B-ALL 患者（目標症例数：約 14～21 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例のうち、本薬が投与された 21 例が、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.3　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-3：203 試験＜2010 年 11 月～実施中［データカットオフ日：2015 年 8 月 5 日］）

18 歳以上の MRD を有する B-ALL 患者（目標症例数：最大 130 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 46 施設で実施された。

本試験に登録された 211 例のうち、本薬が投与された 116 例が、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/116 例（1.7%）に認められた。死因は、硬膜下出血及び異型肺炎各 1 例であり、うち、異型肺炎 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.4　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-4：208 試験＜2012 年 7 月～2015 年 9 月＞）

18 歳以上の再発又は難治性の DLBCL 患者（目標症例数：25 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 25 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 5/25 例（20.0%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

7.2.1.5　海外拡大アクセス試験（CTD 5.3.5.4-1：320 試験＜20[redacted] 年 [redacted] 月～実施中［データカットオフ日：20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日］）

18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者（目標症例数：約 40 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 19 施設で実施された。

本試験に登録された 20 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/20 例（5.0%）に認められ、死因は疾患進行であった。

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。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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した。

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

申請者は、成人の再発又は難治性の B-ALL 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

①Ph 陰性の患者における有効性について

18 歳以上の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者[33] を対象に、以下の設定根拠に基づき 311 試験が実施された。その結果、主要評価評価項目とされた 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）。

- 対照群について、311 試験の計画当時、成人の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者に対する標準的な化学療法は確立しておらず、当該患者に対しては、FLAG とイダルビシンとの併用投与、大量 Ara-C、メトトレキサートと L-アスパラギナーゼとの併用投与等が実施されていたことから、治験責任医師により選択される化学療法（以下の①～④のいずれかを含む化学療法：①FLAG、②大量 Ara-C、③高用量メトトレキサート、及び④クロファラビン）群を設定した。
- 主要評価項目について、再発又は難治性の B-ALL 患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであることから、OS を設定した。

また、無作為化前に選択された対照群の化学療法別の OS の結果は表 24 のとおりであった。無作為化前に対照群の化学療法としてクロファラビンを含む化学療法が選択された患者集団において、対照群に対する本薬群の OS のハザード比の点推定値が 1 を上回ったものの、検討された症例数は限られていること、当該患者集団における以下の結果等を考慮すると、当該患者集団に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬群及び対照群の CR 率はそれぞれ 38.3%（23/60 例）及び 23.1%（6/26 例）、CR＋CRh＋CRi 率は 45.0%（27/60 例）及び 38.5%（10/26 例）であり、いずれも本薬群の方が高かったこと。
- 本薬群及び対照群における死亡に至った有害事象の発現率は、それぞれ 19.0%（11/58 例）及び 15.8%（3/19 例）であり、両群間で当該発現率に明確な差異は認められなかったこと。

表 24　無作為化前に選択された対照群の化学療法別の OS の結果
（311 試験、ITT 集団、2016 年 1 月 4 日データカットオフ）

選択された化学療法	本薬群			対照群			ハザード比* ［95%CI］
	例数	死亡数（%）	中央値（カ月）［95%CI］	例数	死亡数（%）	中央値（カ月）［95%CI］	
FLAG	113	59（52.2）	8.9［6.4, 12.7］	56	38（67.9）	3.9［2.4, 5.3］	0.52［0.34, 0.79］
大量 Ara-C	44	27（61.4）	7.9［4.8, 14.3］	22	13（59.1）	7.0［2.4, 12.4］	0.92［0.47, 1.80］
高用量メトトレキサート	54	38（70.4）	4.1［2.4, 9.9］	30	22（73.3）	2.8［1.3, 4.0］	0.68［0.40, 1.15］
クロファラビン	60	40（66.7）	5.9［3.7, 10.1］	26	14（53.8）	6.2［2.2, NE］	1.33［0.72, 2.46］

*：Cox 比例ハザードモデルにより算出

[33] ①初回寛解導入療法若しくは救援療法に難治性、②初回寛解後 12 カ月以内に再発、③2 回以上再発、又は④HSCT 実施後に再発のいずれかに該当する患者が組入れ対象とされた。

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Ⅰb 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 （CR＋CRh 率［95%CI*］（%））	8 （38.1［18.1, 61.6］）	4 （80.0［28.4, 99.5］）	115 （42.4%［36.5, 48.6］）

以上の結果より、成人の再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

②Ph 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と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

申請者は、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、以下のように説明している。

18 歳未満かつ再発又は難治性[34] 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）。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。

[34] 2 回目以降の再発、HSCT 施行後の再発又は以下の定義に合致する他の治療に難治性のいずれかに該当する患者が組入れ対象とされた。
・初回再発の患者で、4 週間以上にわたる十分な治療強度を有する標準再寛解導入化学療法で CR に達しなかった患者
・初回寛解に達しなかった患者で、十分な治療共同を有する標準寛解導入化学療法で CR に達しなかった患者

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 （CR＋CRh＋CRi 率［95%CI］（%））	14 （31.8［18.6, 47.6］）	27 （38.6［27.2, 51.0］）	119 （43.9［37.9, 50.0］）

*：5/15 μg/m²/日投与された患者のみ

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Ⅰb 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）。

以上の結果等から、小児の再発又は難治性の B-ALL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

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

申請者は、311 試験及び 216 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。なお、再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした主な臨床試験においては、本薬投与による CRS 等の有害事象を予防する目的で、本薬投与開始前及び増量前には、デキサメタゾン[35] の投与を行う旨が規定されていた[36]。

再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者を対象とした 311 試験、及び再発又は難治性の Ph 陽性 B-ALL 患者を対象とした 216 試験における安全性の概要は、表 27 のとおりであった。

---

[35] 静脈内投与の場合はデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、経口投与の場合はデキサメタゾン。

[36] 骨髄中の芽球割合が 50%超又は末梢血中の芽球数が 15,000 /μL 以上の患者においてスクリーニング期間に、また全例において本薬投与開始又は増量の直前に、デキサメタゾンを投与することが規定されていた。

表 27　安全性の概要（311 試験、216 試験）

	例数（%）		
	311 試験（Ph 陰性患者）		216 試験（Ph 陽性患者）
	本薬群 267 例	対照群 109 例	45 例
全有害事象	263（98.5）	108（99.1）	45（100）
Grade 3 以上の有害事象	231（86.5）	100（91.7）	38（84.4）
死亡に至った有害事象	52（19.5）	20（18.3）	5（11.1）
重篤な有害事象	168（62.9）	49（45.0）	28（62.2）
投与中止に至った有害事象	42（15.7）	10（9.2）	3（6.7）
休薬に至った有害事象	72（27.0）	6（5.5）	17（37.8）

311 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、発熱（本薬群 159 例（59.6%）、対照群 49 例（45.0%）、以下、同順）、咳嗽（42 例（15.7%）、6 例（5.5%））、CRS（38 例（14.2%）、0 例）、振戦（26 例（9.7%）、0 例）、上気道感染（20 例（7.5%）、1 例（0.9%））、低γグロブリン血症（19 例（7.1%）、1 例（0.9%））、ウイルス性上気道感染（15 例（5.6%）、0 例）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、発熱（20 例（7.5%）、5 例（4.6%））、CRS（9 例（3.4%）、0 例）、TLS（8 例（3.0%）、1 例（0.9%））、骨痛（8 例（3.0%）、0 例）、疼痛（6 例（2.2%）、0 例）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（6 例（2.2%）、0 例）、多臓器機能不全症候群（3 例（1.1%）、0 例）であった。対照群と比較して本薬群で 1%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（16 例（6.0%）、1 例（0.9%））、肺炎（10 例（3.7%）、2 例（1.8%））、過量投与（8 例（3.0%）、0 例）、CRS（7 例（2.6%）、0 例）、医療機器関連感染（6 例（2.2%）、1 例（0.9%））、骨痛及び脳症（4 例（1.5%）、0 例）、偶発的過量投与、失語症、貪食細胞性組織球症及び TLS（3 例（1.1%）、0 例）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、CRS（11 例（4.1%）、0 例）、発熱（7 例（2.6%）、0 例）、医療機器関連感染（6 例（2.2%）、0 例）、脳症、痙攣発作、傾眠、振戦及び錯乱状態（3 例（1.1%）、0 例）であった。対照群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、311 試験においては、維持療法として本薬の継続投与が可能であり、本薬による維持療法が実施された患者は 36/267 例（13.5%）に認められ、うち、11 例では第 9 サイクルまでの投与を継続していた。311 試験の本薬群において、維持療法期間中の有害事象は 31/36 例（86.1%）に認められ、うち、18 例では Grade 3 以上の事象（複数例に認められた事象：発熱 3 例、貧血、血小板減少症、医療機器関連感染、リンパ球数減少及び白血球数減少各 2 例（重複あり））が認められた。維持療法期間中の死亡に至った有害事象は 2/36 例（5.6%：好中球減少性敗血症及び心肺不全各 1 例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係が否定された。維持療法期間中の重篤な有害事象は 15/36 例（41.7%：ブドウ球菌感染及び水痘帯状疱疹ウイルス感染各 2 例、汎血球減少症、心肺不全、心嚢液貯留、大腸炎、胃出血、吐血、下部消化管出血、不快感、発熱、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、乳様突起炎、好中球減少性敗血症、肺炎、真菌性肺炎、PML、敗血症、尿路感染、高カルシウム血症、低カリウム血症、運動失調、感覚消失、水腎症及び肺水腫各 1 例（重複あり））に認められ、うち、水痘帯状疱疹ウイルス感染 2 例、運動失調、ブドウ球菌感染、吐血、不快感、発熱、肺炎、真菌性肺炎及び PML 各 1 例（重複あり）は本薬との因果関係が否定されなかった。

また、Ph 陰性患者と Ph 陽性患者との間の本薬の安全性プロファイルの差異について、Ph 陰性患者（311 試験の本薬群）と比較して Ph 陽性患者（216 試験）で発現率が 10%以上高かった有害事象は FN（Ph 陽性患者 18 例（40.0%）、Ph 陰性患者 65 例（24.3%）、以下、同順）、疼痛（8 例（17.8%）、16 例（6.0%））、AST 増加（7 例（15.6%）、15 例（5.6%））であった。Ph 陰性患者と比較して Ph 陽性患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は FN（12 例（26.7%）、58 例（21.7%））、血小板減少症（10 例（22.2%）、40 例（15.0%））、ALT 増加（5 例（11.1%）、15 例（5.6%））、AST 増加（5 例（11.1%）、8 例（3.0%））、疼痛（4 例（8.9%）、6 例（2.2%））、白血球増加症（3 例（6.7%）、3 例（1.1%））、頭痛（3 例（6.7%）、1 例（0.4%））であった。Ph 陰性患者と比較して Ph 陽性患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は振戦（3 例（6.7%）、1 例（0.4%））であった。Ph 陽性患者において複数例に認められた死亡又は投与中止に至った有害事象及び Ph 陰性患者と比較して Ph 陽性患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

311 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、311 試験及び 216 試験の結果から、Ph 陰性患者と比較して Ph 陽性患者で発現率が高かった有害事象は認められたものの、認められた有害事象の種類は同様であることに加え、重篤な有害事象等の発現状況も考慮すると、本薬の安全性について、Ph の有無別で明確な差異は認められていないと判断した。

また、311 試験、216 試験、205 試験及び 265 試験においては、本薬投与による有害事象を軽減することを目的としてデキサメタゾンの前投与が実施されており、当該前投与を実施することにより本薬の安全性が示されていることから、デキサメタゾンの前投与の実施について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、臨床試験で規定されたデキサメタゾンの投与方法について、資材等を用いて情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.2　年齢区分別の安全性について

205 試験（5/15 μg/m^2/日を投与された患者）における年齢区分別の安全性の概要は、表 28 のとおりであった。

205 試験（5/15 μg/m^2/日投与された患者）において、1 カ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢区分において、他の年齢区分と比較して 30%以上高かった有害事象は、1 カ月以上 2 歳未満の患者で低カリウム血症（1 カ月以上 2 歳未満 5 例（50.0%）、2 歳以上 12 歳未満 6 例（15.0%）、12 歳以上 18 歳未満 4 例（20.0%））であった。

表 28　年齢区分別の概要（311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日））

	例数（%）				
	311 試験（18 歳以上）	205 試験（18 歳未満）			
	本薬群 267 例	全体 70 例	1 カ月以上 2 歳未満 10 例	2 歳以上 12 歳未満 40 例	12 歳以上 18 歳未満 20 例
全有害事象	263（98.5）	70（100）	10（100）	40（100）	20（100）
Grade 3 以上の有害事象	231（86.5）	61（87.1）	7（70.0）	36（90.0）	18（90.0）
死亡に至った有害事象	52（19.5）	8（11.4）	1（10.0）	4（10.0）	3（15.0）
重篤な有害事象	168（62.9）	39（55.7）	7（70.0）	21（52.5）	11（55.0）
投与中止に至った有害事象	42（15.7）	4（5.7）	0	3（7.5）	1（5.0）
休薬に至った有害事象	72（27.0）	10（14.3）	1（10.0）	6（15.0）	3（15.0）

18 歳以上の患者（311 試験の本薬群）と比較して 18 歳未満の患者（205 試験において 5/15 μg/m²/日投与された患者）で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発熱（18 歳未満の患者 56 例（80.0%）、18 歳以上の患者 159 例（59.6%）、以下、同順）、貧血（29 例（41.4%）、68 例（25.5%））、悪心（23 例（32.9%）、51 例（19.1%））、高血圧（18 例（25.7%）、18 例（6.7%））、嘔吐（17 例（24.3%）、35 例（13.1%））、腹痛（13 例（18.6%）、18 例（6.7%））及び体重増加（12 例（17.1%）、8 例（3.0%））であった。18 歳以上の患者と比較して 18 歳未満の患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（25 例（35.7%）、53 例（19.9%））、低カリウム血症（12 例（17.1%）、10 例（3.7%））、血小板減少症（15 例（21.4%）、40 例（15.0%））、ALT 増加（11 例（15.7%）、15 例（5.6%））、発熱（10 例（14.3%）、20 例（7.5%））、血小板数減少（10 例（14.3%）、12 例（4.5%））、好中球数減少（9 例（12.9%）、10 例（3.7%））、AST 増加（8 例（11.4%）、8 例（3.0%））、白血球数減少（7 例（10.0%）、13 例（4.9%））、白血球減少症（7 例（10.0%）、8 例（3.0%））であった。18 歳以上の患者と比較して 18 歳未満の患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（8 例（11.4%）、16 例（6.0%））であった。18 歳以上の患者と比較して 18 歳未満の患者で発現率が 5%以上高かった死亡、投与中止又は休薬に至った有害事象、18 歳未満の患者と比較して 18 歳以上の患者で 10%以上高かった全 Grade の有害事象、並びに 18 歳未満の患者と比較して 18 歳以上の患者で 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

205 試験における各年齢区分に組み入れられた患者数が限られていることから、年齢区分別の安全性について明確に結論付けることには限界があるものの、現時点において 18 歳未満の患者では年齢区分間の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。また、18 歳以上の患者と 18 歳未満の患者との間で発現率に差異が認められた有害事象については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があるものの、両患者で認められた事象の種類は同様であることから、本薬の安全性プロファイルに明確な年齢差は認められていないと判断した。

7.R.3.3　安全性の国内外差について

日本人患者（265 試験）及び外国人患者（311 試験（本薬群）及び 205 試験（5/15 μg/m²/日投与された患者））における安全性の概要は、表 29 のとおりであった。

表 29　安全性の国内外差の概要（265 試験、311 試験（本薬群）、205 試験（5/15 μg/m²/日））

	例数（%）			
	18 歳以上		18 歳未満	
	日本人患者	外国人患者	日本人患者	外国人患者
	265 試験	311 試験	265 試験	205 試験
	18 歳以上 26 例	本薬群 267 例	18 歳未満 9 例	5/15 μg/m²/日 70 例
全有害事象	26（100）	263（98.5）	9（100）	70（100）
Grade 3 以上の有害事象	25（96.2）	231（86.5）	9（100）	61（87.1）
死亡に至った有害事象	1（3.8）	52（19.5）	1（11.1）	8（11.4）
重篤な有害事象	7（26.9）	168（62.9）	1（11.1）	39（55.7）
投与中止に至った有害事象	1（3.8）	42（15.7）	1（11.1）	4（5.7）
休薬に至った有害事象	4（15.4）	72（27.0）	6（66.7）	10（14.3）

18 歳以上の患者において、外国人患者（311 試験の本薬群）と比較して日本人患者（265 試験の 18 歳以上の患者）で発現率が 20%以上高かった有害事象は、CRS（日本人患者 12 例（46.2%）、外国人患者 38 例（14.2%）、以下、同順）、FN（12 例（46.2%）、65 例（24.3%））、悪心（11 例（42.3%）、51 例（19.1%））、口内炎（8 例（30.8%）、18 例（6.7%））、DIC（7 例（26.9%）、0 例）、倦怠感（7 例（26.9%）、2 例（0.7%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、FN（12 例（46.2%）、58 例（21.7%））、血小板数減少（6 例（23.1%）、12 例（4.5%））、好中球数減少（6 例（23.1%）、10 例（3.7%））、白血球数減少（4 例（15.4%）、13 例（4.9%））、口内炎（3 例（11.5%）、4 例（1.5%））、リンパ球数減少（4 例（15.4%）、4 例（1.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった重篤な有害事象及び死亡、投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

18 歳未満の患者において、外国人患者（205 試験で 5/15 μg/m²/日投与された患者）と比較して日本人患者（265 試験の 18 歳未満の患者）で発現率が 30%以上高かった有害事象は、嘔吐（5 例（55.6%）、17 例（24.3%））、FN（5 例（55.6%）、14 例（20.0%））、好中球減少症（5 例（55.6%）、12 例（17.1%））、ALT 増加（5 例（55.6%）、13 例（18.6%））、CRS（5 例（55.6%）、8 例（11.4%））、低アルブミン血症（5 例（55.6%）、4 例（5.7%））、AST 増加（4 例（44.4%）、10 例（14.3%））、白血球減少症（4 例（44.4%）、9 例（12.9%））、GGT 増加（4 例（44.4%）、3 例（4.3%））、リンパ球減少症（4 例（44.4%）、1 例（1.4%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、FN 及び好中球減少症（5 例（55.6%）、12 例（17.1%））、発熱（4 例（44.4%）、10 例（14.3%））、白血球減少症（4 例（44.4%）、7 例（10.0%））、リンパ球減少症（4 例（44.4%）、1 例（1.4%））、肝酵素上昇及び食欲減退（2 例（22.2%）、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった休薬に至った有害事象は、CRS（3 例（33.3%）、2 例（2.9%））、ALT 増加及び肝酵素上昇（2 例（22.2%）、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった重篤な有害事象及び死亡又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験に組み入れられた日本人患者数が限られていることから、安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤な有害事象は認められていないこと等から、現時点において明確な安全性の国内外差は認められないと考える。ただし、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後には情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 311 試験、205 試験及び 265 試験における安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、311 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.4　神経学的事象

申請者は、本薬投与による神経学的事象について、以下のように説明している。

神経学的事象に関連する有害事象として MedDRA のプライマリーSOC が「精神障害」である PT、並びに MedDRA HLGT の「脳神経障害（新生物を除く）」、「脱髄疾患」、「脳症」、「精神的機能障害」、「運動障害（パーキンソニズムを含む）」、「神経学的障害 NEC」、「睡眠障害（亜型を含む）」、「頭蓋内圧亢進及び水頭症」、「頭痛」、「発作（亜型を含む）」及び「脳器質性疾患」に該当し、かつ、MedDRA のプライマリーSOC が「神経学的事象」である PT を集計した。なお、臨床試験においては、神経学的事象の発現による休薬後に本薬の投与を再開する際には、デキサメタゾンの前投与を行う旨が規定されていた。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）及び 265 試験における神経学的事象の発現状況は表 30 のとおりであった。なお、当該試験においては、本薬による神経学的事象の発現が懸念されたことから、CNS 疾患の既往又は原疾患を有する患者[37] 及び CNS 又は精巣に活動性の ALL 病変を有する患者は除外された。

表 30　いずれかの試験の本薬投与時に複数例に認められ、かつ発現率が 5%以上であった神経学的事象の発現状況（311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日）、265 試験）

PT*	例数（%）									
	311 試験				205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		対照群 109 例		5/15 μg/m²/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象	157（58.8）	25（9.4）	54（49.5）	9（8.3）	40（57.1）	6（8.6）	12（46.2）	0	7（77.8）	0
頭痛	79（29.6）	1（0.4）	32（29.4）	3（2.8）	21（30.0）	2（2.9）	9（34.6）	0	4（44.4）	0
不眠症	31（11.6）	1（0.4）	10（9.2）	0	3（4.3）	0	3（11.5）	0	2（22.2）	0
振戦	26（9.7）	1（0.4）	0	0	4（5.7）	0	2（7.7）	0	1（11.1）	0
浮動性めまい	18（6.7）	1（0.4）	8（7.3）	0	3（4.3）	0	0	0	0	0
傾眠	15（5.6）	4（1.5）	1（0.9）	0	3（4.3）	2（2.9）	2（7.7）	0	1（11.1）	0
不安	14（5.2）	1（0.4）	6（5.5）	0	4（5.7）	0	0	0	0	0
譫妄	1（0.4）	0	0	0	0	0	0	0	2（22.2）	0

*：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

311 試験において、死亡に至った神経学的事象は、本薬群 1 例（0.4%：自殺既遂）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な神経学的事象は、本薬群 19 例（7.1%：脳症 4 例、失語症 3 例、痙攣発作、運動失調、認知障害、自殺既遂、意識レベルの低下、不全片麻痺、感覚鈍麻、企図振戦、白質脳症、精神状態変化、神経学的症状、錯感覚、感覚消失、傾眠、てんかん重積状態及び振戦各 1 例（重複あり））、対照群 2 例（1.8%：痙攣発作、全身性強直性間代性発作及び片麻痺各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の脳症 4 例、失語症 3 例、痙攣発作、運動失調、認知障害、意識レベルの低下、不全片麻痺、感覚鈍麻、企図振戦、白質脳症、精神状態変化、神経学的症状、錯感覚、てんかん重積状態及び振戦各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った神経学的事象

[37] CNS 病変を有する可能性のある自己免疫疾患症状の既往歴を有する患者を含む。

は、本薬群 8 例（3.0%：自殺既遂、意識レベルの低下、脳症、白質脳症、記憶障害、神経毒性、てんかん重積状態及び振戦各 1 例）、対照群 1 例（0.9%：意識変容状態）に認められた。

205 試験（5/15 μg/m²/日を投与した患者）において、重篤な神経学的事象は 6 例（8.6%：痙攣発作、脱力発作、錯乱状態、てんかん、頭痛及び神経痛各 1 例）に認められ、うち、痙攣発作、脱力発作及びてんかん各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った神経学的事象及び投与中止に至った神経学的事象は認められなかった。

265 試験において、死亡に至った神経学的事象、重篤な神経学的事象及び投与中止に至った神経学的事象は認められなかった。

311 試験の本薬群及び 205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）における、投与時期別の神経学的事象の発現状況は表 31 のとおりであった。なお、311 試験の本薬群及び 205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）における、本薬投与開始から神経学的事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 8.0 日（1～190 日）及び 7.0 日（1～58 日）であった。

表 31　本薬の投与時期別の神経学的事象の発現状況（311 試験（本薬群）、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者））

投与時期（サイクル数）	311 試験（本薬群）					205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）				
	症例数	例数（%）		初回発現例		症例数	例数（%）		初回発現例	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
1（全期間）	267	133（49.8）	18（6.7）	133（49.8）	4（1.5）	70	39（55.7）	5（7.1）	39（55.7）	4（5.7）
（1～7 日目）	267	80（30.0）	5（1.9）	80（30.0）	3（1.1）	70	21（30.0）	3（4.3）	21（30.0）	2（2.9）
（8 日目以降）	254	95（37.4）	13（5.1）	53（20.9）	1（0.4）	67	23（34.3）	2（3.0）	18（26.9）	2（3.0）
2	151	43（28.5）	4（2.6）	16（10.6）	3（2.0）	23	3（13.0）	1（4.3）	1（4.3）	0
3	86	13（15.1）	1（1.2）	4（4.7）	0	8	1（12.5）	0	0	0
4	64	6（9.4）	0	1（1.6）	0	3	0	0	0	0
5	48	10（20.8）	0	3（6.3）	0	3	1（33.3）	0	0	0
6	36	7（19.4）	3（8.3）	0	0	－	－	－	－	－
7	25	4（16.0）	0	0	0	－	－	－	－	－
8	17	3（17.6）	0	0	0	－	－	－	－	－
9	15	2（13.3）	0	0	0	－	－	－	－	－

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与時の神経学的事象の発現率は高かったこと、並びに 311 試験において、対照群と比較して本薬群で重篤な神経学的事象及び投与中止に至った神経学的事象の発現率が高かったことから、本薬の投与に際しては神経学的事象の発現に注意が必要である。また、臨床試験において認められた脳症、痙攣発作等の重篤な神経学的事象については特に注意が必要であり、当該事象の発現時には本薬の投与を中止する等の対応が速やかに行えるように、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要があると考える。したがって、臨床試験における神経学的事象の発現事象の内訳及び発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5　CRS

申請者は、本薬投与による CRS について、以下のように説明している。

CRS として MedDRA PT の「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」、「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「サイトカイン検査」及び「貪食細胞性組織球症」を集計した。なお、臨床試験においては、CRS 発現の軽減を目的として、本薬投与開始前及び増量前、並びに CRS の徴候が認められた際にはデキサメタゾン[35]の投与を行う規定が設けられていた。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）及び 265 試験における CRS の発現状況は表 32 のとおりであった。なお、311 試験の対照群において、CRS は認められなかった。

表 32　CRS の発現状況（311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日）、265 試験）

PT*	例数（%）							
	311 試験		205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		5/15 μg/m²/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS	43（16.1）	13（4.9）	10（14.3）	5（7.1）	12（46.2）	1（3.8）	5（55.6）	0
CRS	38（14.2）	9（3.4）	8（11.4）	4（5.7）	12（46.2）	1（3.8）	5（55.6）	0
貪食細胞性組織球症	4（1.5）	4（1.5）	1（1.4）	1（1.4）	0	0	0	0
サイトカインストーム	1（0.4）	0	0	0	0	0	0	0
毛細血管漏出症候群	0	0	2（2.9）	0	0	0	0	0

*：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

311 試験の本薬群において、重篤な CRS は 10 例（3.7%：CRS 7 例、貪食細胞性組織球症 3 例）に認められ、貪食細胞性組織球症 1 例以外の事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った CRS は 3 例（1.1%：貪食細胞性組織球症 2 例、CRS 1 例）に認められた。死亡に至った CRS は認められなかった。

205 試験（5/15 μg/m²/日を投与した患者）において、重篤な CRS は 5 例（7.1%：CRS 4 例、貪食細胞性組織球症 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った CRS は 2 例（2.9%：いずれも CRS）に認められた。死亡に至った CRS は認められなかった。

265 試験において、重篤な CRS は 18 歳以上の患者 1 例（3.8%：CRS）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った CRS は 18 歳以上の患者 1 例（3.8%：CRS）に認められた。死亡に至った CRS は認められなかった。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）及び 265 試験において、本薬投与により重篤な CRS が認められた患者の詳細は表 33 のとおりであった。なお、当該患者のうち、重篤な CRS を複数回発現した患者は認められなかった。

表 33　重篤な CRS を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT[*1]	Grade	因果関係	発現時期[*2]	本薬の投与変更	行った薬物治療	転帰
311	[redacted]	[redacted]	貪食細胞性組織球症	3	有	1/22	投与中止	デキサメタゾン トシリズマブ（遺伝子組換え）	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/3	休薬	デキサメタゾン メチルプレドニゾロン	回復
	[redacted]	[redacted]	貪食細胞性組織球症	3	無	1/46	投与中止	メチルプレドニゾロン デキサメタゾン	未回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/4	休薬	デキサメタゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/2	休薬	デキサメタゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	2	有	1/9	なし	なし	回復
	[redacted]	[redacted]	貪食細胞性組織球症	4	有	1/8	休薬	デキサメタゾン プレドニゾン[*3] エトポシド	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	2/47	休薬	メチルプレドニゾロン デキサメタゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/7	休薬	デキサメタゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/1	休薬	デキサメタゾン	回復
205	[redacted]	[redacted]	貪食細胞性組織球症	3	有	1/41	なし	プレドニゾン[*3]	未回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/3	休薬	デキサメタゾン ヒドロコルチゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/10	投与中止	デキサメタゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	3	有	1/1	休薬	デキサメタゾン	回復
	[redacted]	[redacted]	CRS	4	有	2/51	投与中止	デキサメタゾン	回復
265	[redacted]	[redacted]	CRS	4	有	1/6	投与中止	デキサメタゾン トシリズマブ（遺伝子組換え） メチルプレドニゾロン	回復

*1：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0、*2：サイクル数/第 1 サイクル投与開始からの日数、*3：本邦未承認

なお、311 試験（本薬群）、205 試験（5/15 μg/m^2/日投与した患者）、265 試験の 18 歳以上の患者及び 265 試験の 18 歳未満の患者において、CRS の初回発現までの期間（中央値（範囲））は、それぞれ 2.0（1～254）、2.5（1～51）、1.0（1～128）及び 2.0（1～45）日であった。

また、CRS 発現時に認められた臨床症状、検査値異常等の随伴徴候[38)] は表 34 のとおりであった。

[38)] CRS に関連する事象の発現日を含む前後 7 日間に発現した有害事象（MedDRA PT）が CRS の随伴徴候として集計された。

表 34　いずれかの試験の本薬投与時に 3 例以上に認められ、かつ発現率が 3%以上であった CRS の随伴徴候の発現状況（311 試験（本薬群）、205 試験（5/15 μg/m²/日）、265 試験）

PT*	例数（%）							
	311 試験		205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		5/15 μg/m²/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS の随伴徴候	42（15.7）	25（9.4）	10（14.3）	8（11.4）	11（42.3）	7（26.9）	5（55.6）	4（44.4）
発熱	15（5.6）	1（0.4）	7（10.0）	0	1（3.8）	0	3（33.3）	2（22.2）
ALT 増加	9（3.4）	6（2.2）	3（4.3）	3（4.3）	1（3.8）	0	2（22.2）	1（11.1）
FN	8（3.0）	8（3.0）	0	0	3（11.5）	3（11.5）	1（11.1）	1（11.1）
頭痛	8（3.0）	0	0	0	1（3.8）	0	1（11.1）	0
低リン酸血症	4（1.5）	3（1.1）	4（5.7）	1（1.4）	0	0	0	0
貧血	4（1.5）	4（1.5）	3（4.3）	2（2.9）	1（3.8）	1（3.8）	2（22.2）	2（22.2）
低血圧	4（1.5）	0	3（4.3）	1（1.4）	1（3.8）	0	1（11.1）	0
低カリウム血症	3（1.1）	1（0.4）	2（2.9）	1（1.4）	3（11.5）	1（3.8）	1（11.1）	0
血中ビリルビン増加	3（1.1）	1（0.4）	1（1.4）	1（1.4）	0	0	3（33.3）	1（11.1）
体重増加	1（0.4）	0	4（5.7）	2（2.9）	1（3.8）	0	0	0
高血圧	0	0	5（7.1）	3（4.3）	0	0	1（11.1）	0
嘔吐	0	0	3（4.3）	0	1（3.8）	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	3（4.3）	2（2.9）	0	0	2（22.2）	1（11.1）
頻呼吸	0	0	3（4.3）	0	0	0	0	0
DIC	0	0	1（1.4）	0	5（19.2）	0	0	0

*：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

なお、infusion reaction に関連する有害事象として、治験薬の投与開始から 48 時間以内に発現した事象を集計した結果、311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）及び 265 試験における infusion reaction の発現状況は表 35 のとおりであり、認められた事象は、主に CRS 及び CRS の随伴徴候として認められた事象であった。

表 35　いずれかの試験の本薬投与時に 3 例以上、かつ発現率が 10%以上であった infusion reaction の発現状況（311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日）、265 試験）

PT*	例数（%）									
	311 試験				205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		対照群 109 例		5/15 μg/m²/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	215（80.5）	100（37.5）	77（70.6）	29（26.6）	60（85.7）	38（54.3）	25（96.2）	12（46.2）	8（88.9）	7（77.8）
発熱	99（37.1）	9（3.4）	9（8.3）	0	43（61.4）	8（11.4）	12（46.2）	2（7.7）	4（44.4）	2（22.2）
CRS	30（11.2）	5（1.9）	0	0	4（5.7）	1（1.4）	9（34.6）	0	3（33.3）	0
貧血	28（10.5）	14（5.2）	12（11.0）	7（6.4）	14（20.0）	12（17.1）	6（23.1）	6（23.1）	3（33.3）	2（22.2）
頭痛	25（9.4）	0	6（5.5）	1（0.9）	5（7.1）	0	3（11.5）	0	2（22.2）	0
血小板減少症	17（6.4）	15（5.6）	9（8.3）	7（6.4）	6（8.6）	6（8.6）	4（15.4）	2（7.7）	1（11.1）	1（11.1）
FN	16（6.0）	13（4.9）	5（4.6）	4（3.7）	5（7.1）	5（7.1）	3（11.5）	3（11.5）	0	0
好中球減少症	15（5.6）	12（4.5）	1（0.9）	1（0.9）	5（7.1）	5（7.1）	1（3.8）	0	3（33.3）	3（33.3）
悪心	13（4.9）	0	17（15.6）	2（1.8）	7（10.0）	0	2（7.7）	0	1（11.1）	0
ALT 増加	10（3.7）	4（1.5）	2（1.8）	0	10（14.3）	7（10.0）	2（7.7）	1（3.8）	3（33.3）	2（22.2）
低カリウム血症	8（3.0）	0	4（3.7）	0	8（11.4）	5（7.1）	2（7.7）	1（3.8）	0	0
リンパ球数減少	4（1.5）	4（1.5）	2（1.8）	1（0.9）	2（2.9）	2（2.9）	3（11.5）	3（11.5）	0	0
AST 増加	7（2.6）	4（1.5）	2（1.8）	0	8（11.4）	7（10.0）	1（3.8）	0	3（33.3）	2（22.2）
嘔吐	3（1.1）	0	6（5.5）	0	7（10.0）	1（1.4）	1（3.8）	0	0	0
高血圧	3（1.1）	2（0.7）	1（0.9）	0	8（11.4）	1（1.4）	0	0	1（11.1）	1（11.1）
リンパ球減少症	3（1.1）	2（0.7）	0	0	1（1.4）	1（1.4）	2（7.7）	2（7.7）	3（33.3）	3（33.3）

*：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

①本薬投与による CRS 発現時には、デキサメタゾン投与等の迅速な対応が必要となることがあること及び②当該事象の発現時期を踏まえると、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の投与を行うことが望ましく、当該期間に加えて、患者の全身状態、造血機能等に基づき、入院期間を慎重に判断する必要があると考える。

なお、infusion reaction については、臨床試験で認められた事象の特徴等を踏まえると、CRS との鑑別は困難と考える。

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.3.6　TLS

申請者は、本薬投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として MedDRA SMQ の「TLS（狭域）」に該当する PT を集計した。B-ALL の治療においては TLS の発現リスクが増加することが知られていること（Am J Med 2004; 116: 546-54）等から、臨床試験では、すべての患者に対して医療機関の指針に基づく TLS の予防を実施する旨が規定されていた。

311 試験において、TLS は本薬群 10 例（3.7% : いずれも TLS）、対照群 1 例（0.9% : TLS）に認められ、うち、本薬群 8 例（3.0%）、対照群 1 例（0.9%）で認められた事象は Grade 3 以上の事象であった。重篤な TLS は本薬群 3 例（1.1%）に認められ、うち、2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った TLS は本薬群 1 例（0.4%）に認められた。死亡に至った TLS は認められなかった。

205 試験（5/15 μg/m^2/日を投与した患者）において、TLS は認められなかった。

265 試験において、TLS は 18 歳以上の患者で 1 例（3.8%）に認められた。当該患者は TLS により死亡に至ったが、本薬との因果関係は否定された。

なお、311 試験の本薬群における TLS の初回発現までの期間（中央値（範囲））は、18.5（1～423）日であり、TLS が認められた 10 例中 9 例が第 1 サイクルにおいて認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

311 試験において、対照群と比較して本薬群で TLS の発現率は高かったこと、本薬との因果関係が否定されない重篤な TLS が複数例に認められたこと等から、本薬の投与に際しては TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における TLS の発現状況について情報提供するとともに、TLS の発現時に適切な対応がなされるよう、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。

7.R.3.7　骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m^2/日投与した患者）及び 265 試験における骨髄抑制の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36　いずれかの試験の本薬投与時に発現率が 10%以上であった骨髄抑制の発現状況（311 試験、205 試験（5/15 μg/m^2/日）、265 試験）

PT*	例数（%）									
	311 試験				205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		対照群 109 例		5/15 μg/m^2/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	175（65.5）	156（58.4）	83（76.1）	78（71.6）	42（60.0）	41（58.6）	22（84.6）	20（76.9）	9（100）	9（100）
貧血	68（25.5）	53（19.9）	46（42.2）	38（34.9）	29（41.4）	25（35.7）	8（30.8）	7（26.9）	4（44.4）	4（44.4）
FN	65（24.3）	58（21.7）	43（39.4）	38（34.9）	14（20.0）	12（17.1）	12（46.2）	12（46.2）	5（55.6）	5（55.6）
好中球減少症	53（19.9）	47（17.6）	33（30.3）	29（26.6）	12（17.1）	12（17.1）	7（26.9）	6（23.1）	5（55.6）	5（55.6）
血小板減少症	48（18.0）	40（15.0）	32（29.4）	30（27.5）	15（21.4）	15（21.4）	5（19.2）	4（15.4）	3（33.3）	2（22.2）
血小板数減少	18（6.7）	12（4.5）	13（11.9）	13（11.9）	10（14.3）	10（14.3）	6（23.1.）	6（23.1）	1（11.1）	1（11.1）
白血球数減少	15（5.6）	13（4.9）	6（5.5）	6（5.5）	8（11.4）	7（10.0）	5（19.2）	4（15.4）	1（11.1）	1（11.1）
好中球数減少	10（3.7）	10（3.7）	11（10.1）	11（10.1）	9（12.9）	9（12.9）	6（23.1）	6（23.1）	1（11.1）	1（11.1）
白血球減少症	10（3.7）	8（3.0）	5（4.6）	5（4.6）	9（12.9）	7（10.0）	3（11.5）	3（11.5）	4（44.4）	4（44.4）
リンパ球数減少	4（1.5）	4（1.5）	4（3.7）	4（3.7）	3（4.3）	2（2.9）	4（15.4）	4（15.4）	0	0
リンパ球減少症	3（1.1）	2（0.7）	0	0	1（1.4）	1（1.4）	2（7.7）	2（7.7）	4（44.4）	4（44.4）

*：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

311 試験において、死亡に至った骨髄抑制は、本薬群 4 例（1.5%：好中球減少性敗血症 2 例、有熱性骨髄無形成及び汎血球減少症各 1 例）に認められ、うち、好中球減少性敗血症 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制は、本薬群 36 例（13.5%：FN 24 例、汎血球減少症 4 例、好中球減少性敗血症 3 例、好中球減少症 2 例、貧血、有熱性骨髄無形成、血小板数減少及び白血球数減少各 1 例（重複あり））、対照群 17 例（15.6%：FN 12 例、好中球減少症 2 例、好中球減少性敗血症、汎血球減少症、血小板減少症、無顆粒球症及び白血球減少症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の FN 11 例、汎血球減少症 2 例、好中球減少性敗血症 1 例、対照群の FN 11 例、好中球減少症 2 例、好中球減少性敗血症、汎血球減少症、血小板減少症、無顆粒球症及び白血球減少症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は、本薬群 2 例（0.7%：好中球減少性敗血症及び汎血球減少症各 1 例）、対照群 2 例（1.8%：無顆粒球症及び FN 各 1 例）に認められた。

205 試験（5/15 μg/m^2/日投与した患者）において、死亡に至った有害事象は 1 例（1.4%：血小板減少症）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な骨髄抑制は、8 例（11.4%：FN 8 例、血小板減

少症 1 例（重複あり））に認められ、うち、FN 3 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

265 試験において、重篤な骨髄抑制は、18 歳以上の患者 2 例（7.7%：いずれも好中球数減少）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

311 試験の本薬群における、治療時期別（寛解導入療法期、地固め療法期、維持療法期）の骨髄抑制の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37　いずれかの治療時期に発現率が 5%以上であった骨髄抑制*の発現状況（311 試験（本薬群））

MedDRA/J ver.20.0	例数（%）					
	寛解導入療法期		地固め療法期		維持療法期	
	267 例		86 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	167（62.5）	144（53.9）	32（37.2）	24（27.9）	6（16.7）	6（16.7）
貧血	66（24.7）	51（19.1）	3（3.5）	0	2（5.6）	2（5.6）
FN	61（22.8）	54（20.2）	4（4.7）	4（4.7）	0	0
血小板減少症	45（16.9）	37（13.9）	5（5.8）	4（4.7）	2（5.6）	2（5.6）
好中球減少症	43（16.1）	37（13.9）	18（20.9）	14（16.3）	2（5.6）	1（2.8）
血小板数減少	15（5.6）	10（3.7）	4（4.7）	2（2.3）	1（2.8）	1（2.8）
白血球数減少	13（4.9）	12（4.5）	1（1.2）	0	2（5.6）	2（5.6）
リンパ球減少症	2（0.7）	1（0.4）	1（1.2）	0	2（5.6）	1（2.8）

*：HSCT 実施後に発現した事象は除外された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）及び 265 試験において、Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率は高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、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。

7.R.3.8　感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する事象として、MedDRA のプライマリーSOC が「感染症及び寄生虫症」である PT を集計した。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）及び 265 試験における感染症の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38　いずれかの試験の本薬投与時に複数例に認められ、かつ発現率が 5%以上であった感染症の発現状況（311 試験、205 試験（5/15 μg/m²/日）、265 試験）

PT*	例数（%）									
	311 試験				205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		対照群 109 例		5/15 μg/m²/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	172（64.4）	93（34.8）	79（72.5）	57（52.3）	35（50.0）	18（25.7）	19（73.1）	10（38.5）	6（66.7）	2（22.2）
上気道感染	20（7.5）	1（0.4）	1（0.9）	0	1（1.4）	0	2（7.7）	1（3.8）	0	0
医療機器関連感染	18（6.7）	12（4.5）	6（5.5）	5（4.6）	3（4.3）	3（4.3）	2（7.7）	2（7.7）	0	0
肺炎	16（6.0）	11（4.1）	16（14.7）	11（10.1）	2（2.9）	2（2.9）	0	0	1（11.1）	1（11.1）
口腔ヘルペス	15（5.6）	1（0.4）	9（8.3）	0	1（1.4）	1（1.4）	1（3.8）	0	0	0
尿路感染	15（5.6）	4（1.5）	2（1.8）	0	1（1.4）	1（1.4）	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	15（5.6）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	14（5.2）	13（4.9）	8（7.3）	7（6.4）	3（4.3）	3（4.3）	2（7.7）	1（3.8）	0	0
結膜炎	8（3.0）	0	1（0.9）	0	2（2.9）	0	3（11.5）	0	0	0
鼻炎	5（1.9）	0	0	0	7（10.0）	0	0	0	0	0
感染	4（1.5）	2（0.7）	1（0.9）	1（0.9）	3（4.3）	1（1.4）	2（7.7）	2（7.7）	0	0
サイトメガロウイルス感染	3（1.1）	2（0.7）	1（0.9）	1（0.9）	1（1.4）	1（1.4）	2（7.7）	0	0	0
鼻咽頭炎	2（0.7）	0	0	0	0	0	2（7.7）	0	1（11.1）	0

*：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

311 試験において、死亡に至った感染症は、本薬群 30 例（11.2%：敗血症 8 例、敗血症性ショック 6 例、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、真菌性敗血症、好中球減少性敗血症及び肺炎各 2 例、細菌感染、易感染性宿主の感染、下気道感染、肺感染、ムコール症及び敗血症症候群各 1 例）、対照群 13 例（11.9%：敗血症 4 例、菌血症 2 例、肺炎、脳膿瘍、腸球菌感染、フサリウム感染、真菌性肺炎、シュードモナス感染及び全身性カンジダ各 1 例）に認められ、うち、本薬群の敗血症 2 例、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症、細菌感染及び敗血症症候群各 1 例、対照群の敗血症 2 例、菌血症、腸球菌感染、真菌性肺炎、シュードモナス感染及び全身性カンジダ各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬群 79 例（29.6%：3 例以上に認められた事象は敗血症 13 例、肺炎 10 例、敗血症性ショック 8 例、医療機器関連感染及び細菌性敗血症各 6 例、気管支肺アスペルギルス症 4 例、好中球減少性敗血症、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染及びブドウ球菌感染各 3 例）、対照群 33 例（30.3%：3 例以上に認められた事象は敗血症 7 例、敗血症性ショック及び菌血症各 3 例）に認められ、うち、本薬群の敗血症及び肺炎各 3 例、水痘帯状疱疹ウイルス感染 2 例、医療機器関連敗血症、気管支肺アスペルギルス症、好中球減少性敗血症、シュードモナス感染、ブドウ球菌感染、PML、シトロバクター感染、気管支炎、胃腸炎、細菌感染、細菌性肺炎、真菌性肺炎、敗血症症候群及び菌血症各 1 例）、対照群の敗血症 5 例、敗血症性ショック 3 例、細菌性敗血症及び菌血症各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、肺炎、好中球減少性敗血症、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染、ブドウ球菌感染、真菌性肺炎、真菌感染、真菌性膿瘍、シトロバクター性敗血症、腸球菌性菌血症、腸球菌感染、ライノウイルス感染、軟部組織感染、レンサ球菌性敗血症及び全身性カンジダ各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は、本薬群 15 例（5.6%）、対照群 5 例（4.6%）に認められた。

205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）において、死亡に至った感染症は 2 例（2.9%：敗血症及び真菌感染各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は、15 例（21.4%：2 例以上に認められた事象は敗血症及び医療機器関連感染各 3 例、肺炎 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った感染症は 1 例（1.4%）に認められた。

265 試験において、重篤な感染症は、18 歳以上の患者 2 例（7.7%：医療機器関連感染及び菌血症各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った感染症及び投与中止に至った感染症は認められなかった。

311 試験の本薬群における、治療時期別（寛解導入療法期、地固め療法期、維持療法期）の感染症の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39　いずれかの治療時期に発現率が 3%以上であった感染症*の発現状況（311 試験（本薬群））

MedDRA/J ver.20.0	例数（%）					
	寛解導入療法期		地固め療法期		維持療法期	
	267 例		86 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	148（55.4）	71（26.6）	51（59.3）	19（22.1）	21（58.3）	8（22.2）
口腔ヘルペス	13（4.9）	1（0.4）	3（3.5）	0	0	0
敗血症	12（4.5）	11（4.1）	1（1.2）	1（1.2）	1（2.8）	1（2.8）
上気道感染	11（4.1）	0	8（9.3）	0	3（8.3）	1（2.8）
肺炎	10（3.7）	9（3.4）	5（5.8）	1（1.2）	1（2.8）	1（2.8）
医療機器関連感染	9（3.4）	6（2.2）	7（8.1）	4（4.7）	4（11.1）	2（5.6）
真菌感染	9（3.4）	2（0.7）	0	0	0	0
尿路感染	9（3.4）	3（1.1）	8（9.3）	0	2（5.6）	1（2.8）
ウイルス性上気道感染	8（3.0）	0	7（8.1）	0	2（5.6）	0
肺感染	4（1.5）	3（1.1）	1（1.2）	0	2（5.6）	0
ブドウ球菌感染	4（1.5）	1（0.4）	1（1.2）	1（1.2）	2（5.6）	0
結膜炎	4（1.5）	0	4（4.7）	0	0	0
インフルエンザ	3（1.1）	0	3（3.5）	1（1.2）	1（2.8）	0
副鼻腔炎	2（0.7）	0	2（2.3）	1（1.2）	2（5.6）	0
気管支炎	2（0.7）	0	3（3.5）	0	1（2.8）	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	2（5.6）	1（2.8）

*：HSCT 実施後に発現した事象は除外された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、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。

7.R.3.9　膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域）」に該当する PT 並びに MedDRA PT の「アミラーゼ異常」、「アミラーゼ増加」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」及び「膵酵素増加」を集計した。

311 試験において、膵炎は本薬群 6 例（2.2%：アミラーゼ増加 4 例、リパーゼ増加 2 例、膵炎及び膵酵素増加各 1 例）、対照群 4 例（3.7%：アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 3 例、膵炎 1 例）に認められ、本薬群のリパーゼ増加及び膵炎各 1 例及び対照群のリパーゼ増加 2 例、アミラーゼ増加及び膵炎各 1 例は Grade 3 以上の事象であった。重篤な膵炎は対照群 1 例（0.9%：膵炎）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った膵炎は認められなかった。

205 試験（5/15 μg/m²/日投与した患者）において、膵炎は認められなかった。

265 試験において、膵炎は 18 歳以上の患者 1 例（3.8%：アミラーゼ増加）、18 歳未満の患者 2 例

（22.2%：アミラーゼ増加 2 例、リパーゼ増加及び膵炎各 1 例（重複あり））に認められ、18 歳未満の患者におけるアミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 1 例は Grade 3 以上の事象であった。重篤な膵炎及び投与中止に至った膵炎は認められなかった。

上記の臨床試験以外の臨床試験[39] 及び海外製造販売後の安全性情報（データカットオフ：20■ 年 ■ 月 ■ 日）において、死亡に至った膵炎は、1 例（壊死性膵炎）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な膵炎は 15 例（膵炎 10 例、急性膵炎 3 例、壊死性膵炎、高リパーゼ血症、膵酵素増加及びリパーゼ増加各 1 例（重複あり））に認められ、うち、6 例で認められた事象（膵炎 3 例、急性膵炎 2 例、リパーゼ増加 1 例）は本薬との因果関係が否定されず、5 例で認められた事象は本薬との因果関係が報告されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験における膵炎の発現例数は限定的であるものの、海外製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては膵炎の発現に注意が必要と考える。したがって、本薬投与による膵炎の発現状況について、医療現場に情報提供するとともに、本薬投与中は定期的な膵酵素の検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう、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。

7.R.3.10　その他

本薬の海外添付文書において注意喚起されている上記以外の有害事象である①肝機能障害及び②DIC について、申請者は以下のように説明している。

①肝機能障害

肝機能障害に関連する事象として MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（狭域）」に該当する PT を集計した。

311 試験、205 試験（5/15 μg/m^2/日投与した患者）及び 265 試験における肝機能障害の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40　いずれかの試験の本薬投与時に発現率が 5%以上であった肝機能障害の発現状況（311 試験、205 試験（5/15 μg/m^2/日）、265 試験）

PT*	例数（%）									
	311 試験				205 試験		265 試験			
	本薬群 267 例		対照群 109 例		5/15 μg/m^2/日 70 例		18 歳以上 26 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	58（21.7）	34（12.7）	27（24.8）	16（14.7）	18（25.7）	12（17.1）	7（26.9）	2（7.7）	7（77.8）	6（66.7）
ALT 増加	24（9.0）	15（5.6）	11（10.1）	9（8.3）	13（18.6）	11（15.7）	5（19.2）	1（3.8）	5（55.6）	3（33.3）
AST 増加	15（5.6）	8（3.0）	10（9.2）	3（2.8）	10（14.3）	8（11.4）	4（15.4）	0	4（44.4）	2（22.2）
GGT 増加	12（4.5）	8（3.0）	4（3.7）	4（3.7）	3（4.3）	2（2.9）	1（3.8）	1（3.8）	4（44.4）	2（22.2）
血中ビリルビン増加	11（4.1）	5（1.9）	9（8.3）	2（1.8）	4（5.7）	3（4.3）	1（3.8）	1（3.8）	3（33.3）	1（11.1）
高ビリルビン血症	9（3.4）	5（1.9）	2（1.8）	2（1.8）	0	0	0	0	1（11.1）	0
肝酵素上昇	8（3.0）	2（0.7）	1（0.9）	0	0	0	0	0	2（22.2）	2（22.2）

＊：311 試験及び 265 試験は MedDRA/J ver.20.0、205 試験は MedDRA/J ver.19.0

[39] 205 試験において 5/15 μg/m^2/日投与以外の用法・用量で投与された患者を含む。

311 試験において、重篤な肝機能障害は、本薬群 3 例（1.1%：血中ビリルビン増加 2 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例）に認められ、うち、血中ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬群 1 例（0.4%：血中ビリルビン増加）に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

205 試験及び 265 試験において、重篤な肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

②DIC

申請者は、本薬投与による DIC について、以下のように説明している。

DIC に関連する事象として MedDRA PT の「播種性血管内凝固」を集計した。

311 試験において、DIC は認められなかった。

205 試験（5/15 μg/m^2/日投与した患者）において、DIC は 3 例（4.3%）に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であった。

265 試験において、18 歳以上の患者で DIC は 7 例（26.9%）に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 の非重篤な事象であった。18 歳未満の患者で DIC は認められなかった。

上記以外の臨床試験[39]及び海外製造販売後の安全性情報（データカットオフ：20■年■月■日）において、死亡に至った DIC は 6 例認められ、うち、2 例で認められた事象は本薬との因果関係が報告されなかった。重篤な DIC は 12 例に認められ、うち、3 例で認められた事象は本薬との因果関係が否定されず、5 例で認められた事象は本薬との因果関係が報告されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝機能障害及び DIC について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向が認められたものの、下記の点等を考慮すると、現時点において本薬投与による肝機能障害及び DIC の発現リスクについて結論付けることは困難である。ただし、肝機能障害及び DIC は、本薬に特徴的な有害事象である CRS との関連も考えられ、CRS の随伴徴候として、肝機能障害及び DIC が認められていること（7.R.3.5 参照）を考慮すると、本薬投与に際しては血液検査等を行い、CRS が発現した際には適切に対応がなされるよう、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。

- 肝機能障害について、311 試験の本薬群における発現率は対照群と同程度であったこと。また、311 試験、205 試験及び 265 試験において重篤な肝機能障害の発現は限定的であったこと。
- DIC について、日本人患者において認められた DIC はいずれも Grade 1 又は 2 の非重篤な事象でったこと。また、外国人患者においても、重篤な DIC の発現は限定的であること。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定した上で、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.4.1　本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書[40]における、再発又は難治性の B-ALL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.1.2018）：再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL 患者において、本薬投与が推奨される（Category 1[41]）。また、再発又は難治性の Ph 陽性 B-ALL 患者において、TKI に不耐容又は抵抗性となった場合に、本薬投与が推奨される（Category 2A[42]）。
- ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5): v69-v82）：再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした第Ⅱ相試験において本薬の有望な結果が報告されていること（Lancet Oncol 2015; 16: 57-66）を踏まえ、標準的化学療法を対照群とした無作為化試験が実施中である。
- 米国 NCI-PDQ（2018 年 3 月 22 日版）：再発又は難治性の B-ALL において、本薬の投与が推奨され（エビデンスレベル 1iiA[43]）、本薬の投与に続いて HSCT の施行が標準的な治療選択肢の一つである。

＜教科書＞

- Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA）：米国において 2014 年に再発又は難治性の ALL に対して承認されている。

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、イノツズマブ　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。

---

40) 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編（南光堂、2015 年）、Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA）、Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA）、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA）及び Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2016, USA）。

41) 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

42) 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

43) 非盲検無作為化比較試験で、評価項目は OS。

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。

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.4.2　本薬投与と HSCT の施行について

申請者は、HSCT 施行歴のある患者に対する本薬投与及び本薬投与後の HSCT の施行について、以下のように説明している。

①HSCT 施行歴のある患者に対する本薬の投与について

311 試験において、HSCT 施行歴を有する患者のうち、急性又は慢性 GVHD に対する免疫抑制剤による全身治療を必要とする患者は組入れ対象から除外された。当該設定において、HSCT 施行歴の有無別の OS の結果及び安全性の概要は、それぞれ表 41 及び 42 のとおりであり、HSCT 施行歴の有無で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。以上より、HSCT 施行歴の有無にかかわらず再発又は難治性の B-ALL 患者が本薬の投与対象になると考える。

表 41　HSCT 施行歴有無別の OS の結果（311 試験、ITT 集団、2016 年 1 月 4 日データカットオフ）

	HSCT 施行歴あり		HSCT 施行歴なし	
	本薬群	対照群	本薬群	対照群
例数	94	46	176	87
死亡数（%）	58（61.7）	26（56.5）	106（60.2）	60（69.0）
中央値［95%CI］（カ月）	7.7［3.9, 10.2］	5.3［1.9, 9.0］	7.5［5.1, 10.1］	3.7［2.8, 5.3］
ハザード比［95%CI］*	0.81［0.51, 1.29］		0.71［0.52, 0.98］	

*：Cox 比例ハザードモデルにより算出

表 42　HSCT 施行歴有無別の安全性の概要（311 試験）

	例数（%）			
	HSCT 施行歴あり		HSCT 施行歴なし	
	本薬群 93 例	対照群 35 例	本薬群 173 例	対照群 73 例
全有害事象	92（98.9）	35（100）	170（98.3）	72（98.6）
Grade 3 以上の有害事象	81（87.1）	35（100）	149（86.1）	64（87.7）
死亡に至った有害事象	24（25.8）	9（25.7）	28（16.2）	11（15.1）
重篤な有害事象	61（65.6）	22（62.9）	106（61.3）	27（37.0）
投与中止に至った有害事象	16（17.2）	4（11.4）	26（15.0）	6（8.2）
休薬に至った有害事象	22（23.7）	3（8.6）	49（28.3）	3（4.1）

なお、311 試験において、本薬投与開始後に GVHD を発症し、GVHD に対する全身治療が実施された患者は 3 例認められた。当該 3 例はいずれも CR を達成し、うち、1 例では CR 達成前に GVHD に対する全身治療が行われた。GVHD に対する全身治療中に本薬が投与された患者は極めて限られることから、GVHD に対する全身治療が本薬に及ぼす影響について結論付けることは困難と考える。

②本薬投与後の HSCT の施行について

311 試験の本薬群及び対照群において、治験薬投与開始後に HSCT が施行された患者の割合は、それぞれ 24.0%（65/271 例）及び 23.9%（32/134 例）であった。311 試験において HSCT が施行された患者の部分集団解析の結果は下記のとおりであり、本薬投与後の HSCT の施行に特段の懸念はないと考える。

- HSCT 施行日を起点とした OS について、対照群に対する本薬群のハザード比［95%CI］は 1.03［0.47, 2.27］であった（OS 中央値［95%CI］（カ月）：本薬群 NE［8.3, NE］、対照群 NE［4.8, NE］）。
- 本薬群及び対照群における HSCT 施行後 100 日目までの死亡率［95%CI］（%）は、9.2［3.5, 19.0］及び 12.5［3.5, 29.0］であった。

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、311 試験において、HSCT 施行歴を有する患者のうち、GVHD に対する免疫抑制剤による全身治療を実施中の患者が除外されていたこと等については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5　用法・用量について

本申請後に、311 試験の設定に基づき、寛解導入療法及び地固め療法に加えて、維持療法の用法・用量についても設定する旨が申請者より説明され、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、それぞれ以下のように設定された。

＜用法・用量＞

合計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、寛解導入療法として2サイクル、さらに地固め療法として最大3サイクル、合計5サイクルまで投与を繰り返す。その後、維持療法として合計28日間の持続点滴静注と56日間の休薬を1サイクルとして最大4サイクルまで投与することができる。体重が45 kg以上の患者にはA法を、体重が45 kg未満の患者にはB法を使用する。

A法：通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日9 μgを7日間、その後1日28 μgを21日間持続点滴静注し、その後14日間休薬する（1サイクル目）。2サイクル目以降はブリナツモマブ（遺伝子

組換え）として1日28 μgを28日間持続点滴静注し、寛解導入療法及び地固め療法（2から5サイクル目）では14日間、維持療法（6から9サイクル目）では56日間休薬する。

B法 : 通常、ブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日5 μg/m²（体表面積）を7日間、その後1日15 μg/m²（体表面積）を21日間持続点滴静注し、その後14日間休薬する（1サイクル目）。2サイクル目以降はブリナツモマブ（遺伝子組換え）として1日15 μg/m²（体表面積）を28日間持続点滴静注し、寛解導入療法及び地固め療法（2から5サイクル目）では14日間、維持療法（6から9サイクル目）では56日間休薬する。

なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 体重が 45 kg 未満の患者における本薬の最大投与量について。
- 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。
- 投与過誤の防止を目的とした溶解方法を含めた調製方法及び投与方法について。
- 本薬の投与により副作用が出現した場合の、本薬の用量調節基準について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本薬投与により CRS が発現する可能性があるため、本薬投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。
- 副作用が発現した場合は、下表を参考に本薬の投与中止、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。

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 5 μg/m²（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/m²（体表面積）に増量できる。
	4	投与を中止すること。	

副作用	Grade*	体重 45 kg 以上の患者	体重 45 kg 未満の患者
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。
	4	投与を中止すること。	
その他の副作用	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。

- 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。
- 本薬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、本薬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。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

311 試験、216 試験、205 試験の第Ⅱ相パート及び 265 試験において、寛解導入療法期及び地固め療法期の本薬の用法・用量は、下記の点を考慮し、18 歳以上の患者では 9/28 μg/日投与、18 歳未満の患者では 5/15 μg/m^2/日投与と設定された。上記の臨床試験の結果、再発又は難治性の B-ALL 患者における本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

- 本薬は体内からの消失半減期が短く（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）、有効血中濃度を維持するためには持続点滴静注が必要であると考えられたこと。
- 18 歳以上の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象に、1 サイクルを 6 週間とし、各サイクルの第 1～28 日目に本薬を持続静脈内投与する用法・用量を用いた 206 試験の結果、投与開始初期の CRS 等の有害事象を軽減させることを考慮し、5/15 μg/m^2/日投与が本薬の推奨用法・用量とされ、当該用法・用量で一定の CR＋CRh 率（69.6%（16/23 例））が認められたこと。
- 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から[44]、211 試験では 5/15 μg/m^2/日投与に対応する固定用量として 9/28 μg/日投与（体表面積 1.87 m^2 換算に基づく）が設定されたこと。また、当該試験の結果、本薬の有効性が期待され（7.1.2.2 参照）、かつ本薬は忍容可能であったこと。
- 18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした 205 試験の第 I 相パートにおいて、投与開始初期の CRS を軽減させることを考慮し、5/15 μg/m^2/日が本薬の推奨用量と決定されたこと（7.1.2.1 参照）。

[44] 104 試験、202 試験及び 206 試験における PK の結果に基づき検討された。

18 歳以上かつ体重 45 kg 未満の患者に対する 5/15 μg/m²/日投与、及び 18 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者に対する 9/28 μg/日投与の臨床試験成績はないものの、下記の点等を考慮すると、本薬の用法・用量は、年齢にかかわらず、体重 45 kg 以上の患者では 9/28 μg/日投与、体重 45 kg 未満の患者では 5/15 μg/m²/日投与と設定することが適切と考える。ただし、体重 45 kg 未満の患者に対して、9/28 μg/日投与を超えた用量を投与することは推奨されないことから、当該患者に対する本薬の投与量の上限値について、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。なお、米国においては、年齢にかかわらず、体重 45 kg 以上の患者には 9/28 μg/日投与、体重 45 kg 未満の患者には 5/15 μg/m²/日投与とする用法・用量で承認されている[45]。

① 外国人患者において、18 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者に対する 5/15 μg/m²/日投与（C_{ss}[46]：538±403 pg/mL）と 18 歳以上かつ体重 45 kg 以上の患者に対する 9/28 μg/日投与（C_{ss}[46]：616±537 pg/mL）との間で、本薬の C_{ss} に明確な差異は認められなかったこと。なお、いずれの患者集団においても日本人患者における C_{ss} は外国人患者における C_{ss} の範囲内であった。

② 上記①に加えて、下記の点等を考慮すると、18 歳以上かつ体重 45 kg 未満の患者に対しては、5/15 μg/m²/日投与が推奨されると考えること。
- 18 歳以上の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした本薬 9/28 μg/日投与の臨床試験（211 試験、216 試験、311 試験及び 265 試験）において、体重 45 kg 未満の患者に対する当該投与の経験は極めて限られていること[47]。
- 18 歳以上の患者と 18 歳未満の患者において、体表面積換算の投与量で投与したときの PK に明確な差異は認められなかったこと（6.2.9 参照）。
- 206 試験において、18 歳以上の再発又は難治性の B-ALL 患者に 5/15 μg/m²/日投与した際の 9/28 μg/日投与よりも低い用量を投与された患者[48]における CR＋CRh 率［95%CI］（%）は 66.7［34.9, 90.1］（8/12 例）であり、一定の CR＋CRh 率が得られていること。

③ 上記①に加えて、下記の点等を考慮すると、18 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者に対しては、9/28 μg/日投与が推奨されると考えること。
- 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 45 kg 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（6.2.4 参照）。
- 18 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者のうち、9/28 μg/日投与を超える用量を投与された患者 4 例（205 試験 3 例、265 試験 1 例）について、2 サイクル以内の CR＋CRh＋CRi 率は 50%（2/4 例）であり、かつ当該患者は 18 歳未満の他の患者及び 9/28 μg/日投与された 18 歳以上の患者と比較して、新たな安全性の懸念は認められなかったこと。

---

45) 米国における初回承認時（2014 年 12 月）には 211 試験を主な試験成績として再発又は難治性の Ph 陰性 B-ALL に係る効能・効果にて体重 45 kg 以上の患者に対する 9/28 μg/日投与の用法・用量が承認され、その後、2016 年 8 月に 205 試験の結果に基づき、体重 45 kg 未満の患者に対する 5/15 μg/m²/日投与の用法・用量が追加された。さらに、2017 年 7 月に 216 試験及び 311 試験の結果に基づき、再発又は難治性の B-ALL の効能・効果に変更された。

46) 15 μg/m²/日又は 28 μg/日で投与しているときの C_{ss}。

47) 18 歳以上の患者において、体重 45 kg 未満の患者は 311 試験の本薬群で 8 例、211 試験で 1 例、216 試験で 2 例、265 試験で 6 例であった。

48) 体表面積が 1.87 m² 未満の患者。

また、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）。

以上を踏まえ、本薬の申請用法・用量を設定した。

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/m^2/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/m^2/日投与する旨を設定することは受入れ可能と判断した。

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。

7.R.5.2　本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

311 試験、205 試験及び 265 試験において、本薬の休薬・再開・投与中止の基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法･用量に関連する使用上の注意の項において、CRS 及び神経学的事象について下記の変更を加えた上で、311 試験及び 205 試験における設定に準じた用量調節基準を設定した。なお、当該試験において、本薬の減量基準は設定されていなかった。

- 205 試験及び 265 試験の 18 歳未満の患者では、Grade 2 以上の CRS 又は神経学的事象が認められた場合に休薬する旨が設定されていたが、311 試験及び 265 試験の 18 歳以上の患者における設定に合わせ、Grade 3 以上の事象が認められた場合に休薬することとした。
- 311 試験、205 試験及び 265 試験において、Grade 3 以上の神経学的事象が発現した後に本薬投与を再開する場合、本薬 9 μg からの増量は許容されていなかったが、211 試験において増量が行われた

患者 1 例[49] で神経学的事象の再発は認められなかったこと等を考慮し、投与再開から 7 日目までに神経学的事象の所見が再度認められなかった場合は、増量を許容することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

311試験、205試験及び265試験の設定から変更されているCRS及び神経学的事象発現時の休薬・再開・投与中止基準について、下記の点等を考慮すると、臨床試験の設定と同様の基準を設定することが適切であり、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、下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 18歳未満の患者において、Grade 2のCRS及び神経学的事象発現時に休薬しなかった際の安全性は不明であること。
- Grade 3以上の神経学的事象が発現した場合の投与再開後の本薬の増量について、本薬を増量し投与した経験は極めて限られており安全性は不明であること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 副作用が発現した場合は、下表を参考に本薬の投与中止、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。

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 5 μg/m^2（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。
	4	投与を中止すること。	
その他の副作用	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。

[49] Grade 3 の痙攣発作が発現し、サイクル 2 で 9 μg/日に減量された。その後、サイクル 5 で 28 μg/日に増量されたが、翌日 9 μg/日に減量された。

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。

7.R.5.4　本薬投与時の管理について

機構は、臨床試験において本薬の投与過誤が認められていたこと等から、本薬の投与過誤の発現状況及び本薬投与時の管理について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

311 試験及び 205 試験において、本薬の投与過誤はそれぞれ 12/267 例（4.5%）及び 5/93 例（5.4%）に認められた。このうち、医療機器関連損傷 1 例を除く 16 例[50] は重篤な投与過誤であり、その内訳は、10%超の過量投与 15 例（投与速度の過誤による過量投与 4 例、輸液ポンプの故障による過量投与 3 例、調剤過誤による過量投与、輸液ポンプの操作ミスによる過量投与、投与終了日の誤りによる過量投与、及び 9 μg/日から 28 μg/日への増量予定日 1 日前での増量による過量投与各 2 例）、並びに他の抗悪性腫瘍薬（ゲムシタビン）の誤った併用による休薬 1 例であった。死亡又は投与中止に至った投与過誤は認められなかった。また、10%超の過量投与が認められた患者 15 例について、過量投与に続発した有害事象は 1 例（Grade 3 の発熱）認められた。

以上の投与過誤の結果より、本薬の使用に関わる医療従事者は、本薬の調製方法並びに輸液ポンプ及び輸液ラインの管理について十分に理解した上で、本薬の投与を行う必要があり、また、投与過誤が発現した際には、医療従事者により迅速な対応が実施される必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は 28 日間の持続点滴投与が必要な薬剤であることを考慮すると、投与過誤のリスクを最小限に抑えるために、本薬の調製方法及び投与方法について、添付文書等を用いて医師、看護師、薬剤師等の本薬の使用に関わるすべての医療従事者に対して適切に注意喚起する必要があると考える。以上より、添付文書の適用上の注意の項に本薬の調製方法、投与方法等を詳細に記載した上で、用法・用量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することが適切であると判断した。加えて、本薬は、輸液ポンプ等の管理及び本薬の持続投与時に特に発現が懸念される有害事象への迅速な対応が可能な体制下で投与する旨を、資材等により適切に注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬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、本薬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。

---

[50] 311 試験において、重篤な投与過誤が認められた患者 12 例のうち、治験実施施設内で本薬が投与された患者は 9 例、本薬が投与された場所が不明の患者は 4 例（重複あり）認められた。205 試験において、重篤な投与過誤が認められた患者 4 例のうち、治験実施施設内で本薬が投与された患者及び治験実施施設外で本薬が投与された患者各 1 例、本薬が投与された場所が不明の患者は 2 例認められた。265 試験では、すべての患者に対して入院管理下で本薬が投与された結果、本薬の投与過誤は認められなかった。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

全例を対象とする調査の安全性検討事項については、臨床試験における発現状況等を考慮し、神経学的事象、感染症、肝酵素上昇及び高リスクの中枢神経系の病変又は病歴を有する患者（未治療の中枢神経系病変を有する ALL 患者を含む）への投与と設定した。

調査予定症例数については、当該調査の安全性検討事項として設定する神経学的事象のリスク因子の検討が可能となる症例数として、390 例と設定した。

観察期間については、海外臨床試験において、当該調査の安全性検討事項として設定する事象の大部分は本薬投与開始後 5 サイクル（30 週間）以内に認められていること等を考慮し、5 サイクル目終了時点（30 週間）までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての患者を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

全例を対象とする調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本薬投与において特徴的な事象である神経学的事象及び CRS と設定し、神経学的事象のリスク因子の探索、CRS に対して実施された処置内容等について検討することが適切であると判断した。

調査予定症例数については、上記の検討目的を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

観察期間については、申請者の提案のとおり設定することは受入れ可能と判断した。

また、日本人患者に対して維持療法期において本薬を投与した経験はなく、本薬の長期投与時（9 サイクル目まで）の安全性について検討する必要があると考えることから（7.R.5.1 参照）、観察期間を 9 サイクルとした使用成績調査を別途実施することが適切であると判断した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等について

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」及び「7.2　参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1　国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（265 試験）

7.3.1.1　第Ⅰb 相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 18 歳以上の患者で全例、18 歳未満の患者で 8/9 例（88.9%）に認められた。18 歳以上の患者又は 18 歳未満の患者のいずれかで発現率が 30%以上の有害事象は表 43 のとおりであった。

表 43　いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%）			
	18 歳以上 5 例		18 歳未満 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5（100）	4（80.0）	9（100）	9（100）
血液及びリンパ系障害				
FN	2（40.0）	2（40.0）	5（55.6）	5（55.6）
好中球減少症	2（40.0）	2（40.0）	5（55.6）	5（55.6）
リンパ球減少症	0	0	4（44.4）	4（44.4）
貧血	1（20.0）	0	4（44.4）	4（44.4）
白血球減少症	0	0	4（44.4）	4（44.4）
免疫系障害				
CRS	4（80.0）	0	5（55.6）	0
低γグロブリン血症	2（40.0）	0	2（22.2）	1（11.1）
代謝及び栄養障害				
低アルブミン血症	1（20.0）	0	5（55.6）	0
食欲減退	1（20.0）	0	3（33.3）	2（22.2）
神経系障害				
頭痛	3（60.0）	0	4（44.4）	0
傾眠	2（40.0）	0	1（11.1）	0
血管障害				
高血圧	0	0	4（44.4）	1（11.1）
胃腸障害				
嘔吐	2（40.0）	0	5（55.6）	0
腹痛	0	0	3（33.3）	0
便秘	1（20.0）	0	3（33.3）	0
下痢	0	0	3（33.3）	0
悪心	2（40.0）	0	2（22.2）	0
皮膚及び皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	2（40.0）	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	1（20.0）	0	7（77.8）	4（44.4）
疲労	2（40.0）	0	2（22.2）	0
臨床検査				
ALT 増加	1（20.0）	0	5（55.6）	3（33.3）
AST 増加	1（20.0）	0	4（44.4）	2（22.2）
GGT 増加	0	0	4（44.4）	2（22.2）
APTT 延長	0	0	3（33.3）	0
血中ビリルビン増加	0	0	3（33.3）	1（11.1）

重篤な有害事象は 18 歳以上の患者では認められず、18 歳未満の患者では 1/9 例（11.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、出血性ショック 1 例（11.1%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 18 歳以上の患者では認められず、18 歳未満の患者では 1/9 例（11.1%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、白血病髄外浸潤 1 例（11.1%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2　第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 44 のとおりであった。

表 44　20%以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%） 21 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	21（100）	21（100）
血液及びリンパ系障害		
FN	10（47.6）	10（47.6）
貧血	7（33.3）	7（33.3）
DIC	7（33.3）	0
好中球減少症	5（23.8）	4（19.0）
血小板減少症	5（23.8）	4（19.0）
免疫系障害		
CRS	8（38.1）	1（4.8）
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	6（28.6）	1（4.8）
神経系障害		
頭痛	6（28.6）	0
胃腸障害		
悪心	9（42.9）	0
下痢	8（38.1）	1（4.8）
口内炎	7（33.3）	3（14.3）
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	15（71.4）	3（14.3）
倦怠感	6（28.6）	0
臨床検査		
好中球数減少	6（28.6）	6（28.6）
血小板数減少	5（23.8）	5（23.8）

重篤な有害事象は 7/21 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、好中球数減少 2 例（9.5%）、菌血症、大腸炎、CRS、食欲減退、医療機器関連感染及び TLS 各 1 例（4.8%）であり、うち、好中球数減少 2 例、CRS 及び食欲減退各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/21 例（4.8%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、CRS 1 例（4.8%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（205 試験）

7.3.2.1　第Ⅰ相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、5 μg/m²/日投与コホートで 5/5 例（100%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで 23/26 例（88.5%）、15 μg/m²/日投与コホートで 6/7 例（85.7%）、15/30 μg/m²/日投与コホートで 5/6 例（83.3%）、30 μg/m²/日投与コホートで 5/5 例（100%）に認められた。

各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、5 μg/m²/日投与コホートで発熱及び頭痛各 5 例（100%）、貧血、腹痛及び四肢痛各 3 例（60.0%）、疲労、血小板減少症、悪心、嘔吐、下痢、背部痛及び紅斑各 2 例（40.0%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで発熱 21 例（80.8%）、貧血 13 例（50.0%）、15 μg/m²/日投与コホートで発熱 7 例（100%）、高血圧 5 例（71.4%）、血中 IgG 減少、頭痛及び低カリウム血症各 4 例（57.1%）、腹痛 3 例（42.9%）、15/30 μg/m²/日投与コホートで発熱 4 例（66.7%）、疼痛、好中球数減少、白血球数減少及び低カリウム血症各 3 例（50.0%）、30 μg/m²/日投与コホートで発熱 5 例（100%）、貧血及び CRS 各 4 例（80.0%）、血中ビリルビン増加及び TLS 各 3 例（60.0%）、疲労、AST 増加、ALT 増加、好中球数減少、白血球数減少、血中 LDH 増加、血中クレアチニン増加、血小板減少症、白血球減

少症、嘔吐、口腔内出血、頭痛、咳嗽、低酸素症、四肢痛、背部痛及び洞性徐脈各 2 例（40.0%）であった。

重篤な有害事象は、5 μg/m²/日投与コホートで 4/5 例（80.0%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで 15/26 例（57.7%）、15 μg/m²/日投与コホートで 4/7 例（57.1%）、15/30 μg/m²/日投与コホートで 4/6 例（66.7%）、30 μg/m²/日投与コホートで 3/5 例（60.0%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、5 μg/m²/日投与コホートで発熱 2 例（40.0%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで発熱及び FN 各 3 例（11.5%）、15 μg/m²/日投与コホートで呼吸不全 2 例（28.6%）、30 μg/m²/日投与コホートで CRS 2 例（40.0%）であり、うち、5 μg/m²/日投与コホートの発熱 2 例、5/15 μg/m²/日投与コホートの発熱 2 例、FN 1 例、15 μg/m²/日投与コホートの呼吸不全 1 例、30 μg/m²/日投与コホートの CRS 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5 μg/m²/日投与コホートで 1/5 例（20.0%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで 2/26 例（7.7%）、15 μg/m²/日投与コホートで 1/7 例（14.3%）、15/30 μg/m²/日投与コホートで 2/6 例（33.3%）、30 μg/m²/日投与コホートで 2/5 例（40.0%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、30 μg/m²/日投与コホートで CRS 2 例（40.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2　第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、36/44 例（81.8%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、発熱 35 例（79.5%）、貧血及び頭痛各 16 例（36.4%）、悪心及び嘔吐各 13 例（29.5%）、高血圧及び背部痛各 12 例（27.3%）、血小板減少症 10 例（22.7%）、咳嗽及び低カリウム血症各 9 例（20.5%）であった。

重篤な有害事象は、24/44 例（54.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、FN 及び発熱各 5 例（11.4%）、CRS 3 例（6.8%）、医療機器関連感染、低酸素症、過量投与及び敗血症各 2 例（4.5%）、サイトメガロウイルス感染、疾患進行、薬物過敏症、頭痛、高血圧、高トリグリセリド血症、感染、白血病再発、口腔内出血、多臓器機能不全症候群、神経痛、食道痛、眼窩周囲蜂巣炎、肺炎、肺臓炎、直腸膿瘍、呼吸不全、副鼻腔炎、脊椎圧迫骨折、血小板減少症、抜歯、尿路感染及び嘔吐各 1 例（2.3%）であり、うち、CRS 3 例、FN 及び発熱各 2 例、低酸素症及び過量投与各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/44 例（4.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、CRS 及び白血病再発各 1 例（2.3%）であり、うち、CRS 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3　海外第Ⅱ相試験（211 試験）

有害事象は 237/238 例（99.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、206/238 例（86.6%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、発熱 142 例（59.7%）、頭痛 78 例（32.8%）、FN 68 例（28.6%）、悪心及び末梢性浮腫各 58 例（24.4%）、低カリウム血症 57 例（23.9%）、貧血 49 例（20.6%）であった。

重篤な有害事象は 153/238 例（64.3%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、FN 23 例（9.7%）、発熱 16 例（6.7%）、肺炎 12 例（5.0%）、敗血症及び好中球減少症各 10 例（4.2%）、医療機器関連感染 9 例（3.8%）、脳症 6 例（2.5%）、骨痛、頭痛、錯乱状態、振戦、血中ビリルビン増加

及び過量投与各 5 例（2.1%）、失語症、感染、ブドウ球菌性菌血症、痙攣発作及び偶発的過量投与各 4 例（1.7%）、蜂巣炎、腸球菌感染、敗血症性ショック、白血球増加症、運動失調、認知障害、神経毒性、呼吸不全、疾患進行及び血中 ALP 増加各 3 例（1.3%）であり、うち、FN 9 例、好中球減少症及び脳症各 6 例、発熱、振戦及び過量投与各 5 例、失語症、肺炎、錯乱状態各 4 例、血中ビリルビン増加、痙攣発作、運動失調、認知障害及び神経毒性各 3 例、敗血症、偶発的過量投与及び呼吸不全各 2 例、蜂巣炎、ブドウ球菌性菌血症、頭痛及び血中 ALP 増加各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 40/238 例（16.8%）に認められた。3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、脳症及び敗血症各 4 例（1.7%）、失見当識 3 例（1.3%）であり、うち、脳症 4 例、失見当識 3 例、敗血症 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4　海外第Ⅱ相試験（206 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も、全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 **45** のとおりであった。

表 45　いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver. 19.1）	例数（%）					
	15 μg/m²/日投与コホート 7 例		5/15 μg/m²/日投与コホート 23 例		5/15/30 μg/m²/日投与コホート 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7（100）	7（100）	23（100）	15（65.2）	6（100）	5（83.3）
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	5（71.4）	0	18（78.3）	1（4.3）	6（100）	1（16.7）
疲労	5（71.4）	0	8（34.8）	0	5（83.3）	0
末梢性浮腫	6（85.7）	0	5（21.7）	0	3（50.0）	0
悪寒	2（28.6）	0	2（8.7）	0	3（50.0）	0
感染症及び寄生虫症						
カテーテル留置部位感染	3（42.9）	1（14.3）	2（8.7）	1（4.3）	0	0
臨床検査						
体重増加	3（42.9）	0	7（30.4）	0	3（50.0）	0
CRP 増加	3（42.9）	1（14.3）	6（26.1）	1（4.3）	2（33.3）	0
フィブリン D ダイマー増加	3（42.9）	1（14.3）	4（17.4）	1（4.3）	2（33.3）	1（16.7）
体重減少	4（57.1）	0	2（8.7）	0	2（33.3）	0
血中 IgM 減少	3（42.9）	1（14.3）	2（8.7）	1（4.3）	2（33.3）	1（16.7）
GGT 増加	4（57.1）	1（14.3）	3（13.0）	1（4.3）	0	0
神経系障害						
頭痛	2（28.6）	0	11（47.8）	0	4（66.7）	0
振戦	2（28.6）	0	8（34.8）	2（8.7）	3（50.0）	1（16.7）
胃腸障害						
下痢	3（42.9）	1（14.3）	6（26.1）	0	3（50.0）	0
血液及びリンパ系障害						
白血球減少症	4（57.1）	2（28.6）	1（4.3）	1（4.3）	2（33.3）	2（33.3）
血小板減少症	3（42.9）	2（28.6）	3（13.0）	2（8.7）	1（16.7）	0
リンパ球減少症	3（42.9）	3（42.9）	0	0	0	0
血管障害						
低血圧	3（42.9）	1（14.3）	0	0	1（16.7）	0
代謝及び栄養障害						
高血糖	4（57.1）	0	0	0	0	0

重篤な有害事象は、15 μg/m²/日投与コホートで 6/7 例（85.7%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで 14/23 例（60.9%）、5/15/30 μg/m²/日投与コホートで 5/6 例（83.3%）に認められた。各コホートで 2 例以上に

認められた重篤な有害事象は、15 μg/m²/日投与コホートでカテーテル留置部位感染 3 例（42.9%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで振戦及びてんかん各 2 例（8.7%）であり、うち、5/15 μg/m²/日群の振戦及びてんかん各 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、15 μg/m²/日投与コホートで 4/7 例（57.1%）、5/15 μg/m²/日投与コホートで 5/23 例（21.7%）、5/15/30 μg/m²/日投与コホートで 1/6 例（16.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5　海外第Ⅱ相試験（216 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、41/45 例（91.1%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、発熱 26 例（57.8%）、FN 18 例（40.0%）、頭痛 15 例（33.3%）、貧血 13 例（28.9%）、血小板減少症 10 例（22.2%）、下痢及び骨痛各 9 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、28/45 例（62.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、FN 4 例（8.9%）、医療機器関連感染、敗血症及び振戦各 3 例（6.7%）、白血球増加症、非心臓性胸痛、発熱及び呼吸不全各 2 例（4.4%）、急性 GVHD、ALT 増加、胞隔炎、貧血、失語症、形成不全、関節炎、AST 増加、骨痛、カテーテル留置部位感染、脳出血、胸部 X 線異常、大腸炎、CRS、意識レベルの低下、医療機器による注入の問題、医療機器機能不良、脳症、大腿骨骨折、全身健康状態低下、片麻痺、肝不全、高血糖、肺感染、リンパ節痛、リンパ芽球症、多臓器機能不全症候群、筋肉痛、悪心、好中球減少性敗血症、過量投与、汎血球減少症、肺炎、肺出血、敗血症性ショック、脊髄圧迫、TLS、尿路感染、嘔吐各 1 例（2.2%）であった。このうち、振戦 3 例、FN 2 例、急性 GVHD、ALT 増加、失語症、関節炎、AST 増加、大腸炎、CRS、医療機器関連感染、脳症、非心臓性胸痛、肺炎、発熱、呼吸不全、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/45 例（6.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、急性 GVHD、肺感染及び好中球減少症各 1 例（2.2%）であり、うち、急性 GVHD 及び好中球減少症各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6　海外第Ⅲ相試験（311 試験）

有害事象は本薬群で 263/267 例（98.5%）、対照群で 108/109 例（99.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 214/267 例（80.1%）、対照群で 92/109 例（84.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46　いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%）			
	本薬群 267 例		対照群 109 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	263（98.5）	231（86.5）	108（99.1）	100（91.7）
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	159（59.6）	20（7.5）	49（45.0）	5（4.6）
血液及びリンパ系障害				
貧血	68（25.5）	53（19.9）	46（42.2）	38（34.9）
FN	65（24.3）	58（21.7）	43（39.4）	38（34.9）
好中球減少症	53（19.9）	47（17.6）	33（30.3）	29（26.6）
血小板減少症	48（18.0）	40（15.0）	32（29.4）	30（27.5）

SOC PT （MedDRA/J ver.20.0）	例数（%）			
	本薬群 267 例		対照群 109 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
下痢	59（22.1）	4（1.5）	38（34.9）	1（0.9）
悪心	51（19.1）	0	46（42.2）	3（2.8）
便秘	35（13.1）	0	28（25.7）	0
嘔吐	35（13.1）	0	26（23.9）	1（0.9）
神経系障害				
頭痛	79（29.6）	1（0.4）	32（29.4）	3（2.8）
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	46（17.2）	10（3.7）	30（27.5）	11（10.1）

重篤な有害事象は本薬群で 168/267 例（62.9%）、対照群で 49/109 例（45.0%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で FN 24 例（9.0%）、発熱 16 例（6.0%）、敗血症 13 例（4.9%）、肺炎 10 例（3.7%）、過量投与及び敗血症性ショック各 8 例（3.0%）、CRS 7 例（2.6%）、細菌性敗血症及び医療機器関連感染各 6 例（2.2%）、骨痛、気管支肺アスペルギルス症、脳症、多臓器機能不全症候群及び汎血球減少症各 4 例（1.5%）、偶発的過量投与、急性腎障害、失語症、貪食細胞性組織球症、好中球減少性敗血症、シュードモナス性敗血症、シュードモナス感染、ブドウ球菌感染及び TLS 各 3 例（1.1%）、対照群で FN 12 例（11.0%）、敗血症 7 例（6.4%）、敗血症性ショック及び菌血症各 3 例（2.8%）に認められ、うち、本薬群の FN 11 例、CRS 7 例、発熱 6 例、脳症 4 例、失語症、肺炎及び敗血症各 3 例、過量投与、汎血球減少症、貪食細胞性組織球症及び TLS 各 2 例、気管支肺アスペルギルス症、多臓器機能不全症候群、偶発的過量投与、急性腎障害、好中球減少性敗血症、シュードモナス感染及びブドウ球菌感染各 1 例、対照群の FN 11 例、敗血症 5 例、敗血症性ショック 3 例、菌血症 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 42/267 例（15.7%）、対照群で 10/109 例（9.2%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で気管支肺アスペルギルス症、真菌性敗血症、貪食細胞性組織球症、呼吸不全及び敗血症性ショック各 2 例（0.7%）であり、うち、呼吸不全 2 例、気管支肺アスペルギルス症及び貪食細胞性組織球症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7　海外第 I 相試験（104 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、75/76 例（98.7%）に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、リンパ球減少症 61 例（80.3%）、発熱 58 例（76.3%）、CRP 増加 37 例（48.7%）、白血球減少症及び疲労各 35 例（46.1%）、体重増加及び頭痛各 32 例（42.1%）、高血糖 31 例（40.8%）であった。

重篤な有害事象は 59/76 例（77.6%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、リンパ球減少症 42 例（55.3%）、白血球減少症、好中球減少症及び発熱各 7 例（9.2%）、脳症 6 例（7.9%）、カテーテル留置部位感染、高尿酸血症及び過量投与各 4 例（5.3%）、失語症 3 例（3.9%）、貧血、失見当識、頭痛、リンパ球数減少、好中球数減少、肺炎、敗血症、会話障害、血小板減少症及び振戦各 2 例（2.6%）であり、うち、リンパ球減少症 39 例、白血球減少症、好中球減少症、発熱及び脳症各 6 例、過量投与 4 例、失語症 3 例、貧血、失見当識、頭痛、リンパ球数減少、好中球数減少、会話障害、血小板減少症及び振戦各 2 例、肺炎 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 30/76 例（39.5%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、脳症 6 例（7.9%）、失語症及び呼吸困難各 4 例（5.3%）、失行症、失見当識、構語障害及び振戦各 2 例（2.6%）であり、うち、脳症 6 例、失語症 4 例、失行症、失見当識、構語障害及び振戦各 2 例、呼吸困難 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8　海外第Ⅱ相試験（202 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 21/21 例（100%）に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、発熱 21 例（100%）、血中 IgA 減少 14 例（66.7%）、血中 IgG 減少 13 例（61.9%）、血中 IgM 減少、低カリウム血症及び頭痛各 10 例（47.6%）、悪寒 9 例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は、10/21 例（47.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、リンパ球減少症 6 例（28.6%）、細菌性敗血症、医療機器関連感染、てんかん、大腸菌性敗血症、高血圧、白血球減少症、医療機器合併症、肺炎、痙攣発作、傾眠、失神、血小板減少症及び医療機器関連の血栓症各 1 例（4.8%）であり、うち、医療機器関連感染、高血圧及び医療機器合併症各 1 例以外の事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/21 例（14.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、中枢神経系白血病、てんかん、痙攣発作、傾眠及び失神各 1 例（4.8%）であり、うち、てんかん、痙攣発作、傾眠及び失神各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9　海外第Ⅱ相試験（203 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、112/116 例（96.6%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、発熱 103 例（88.8%）、頭痛 44 例（37.9%）、振戦 35 例（30.2%）であった。

重篤な有害事象は 73/116 例（62.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 17 例（14.7%）、振戦 8 例（6.9%）、失語症及び脳症各 6 例（5.2%）、好中球減少症及び過量投与各 5 例（4.3%）、CRP 増加 4 例（3.4%）、医療機器関連感染、痙攣発作及びブドウ球菌感染各 3 例（2.6%）ALT 増加、AST 増加、運動失調、CRS、医療機器機能不良、FN、頭痛、過敏症及び副鼻腔炎各 2 例（1.7%）であり、うち、発熱 17 例、振戦 8 例、失語症及び脳症各 6 例、CRP 増加、好中球減少症、過量投与及び痙攣発作各 3 例、ALT 増加、AST 増加、運動失調、CRS、頭痛及び過敏症各 2 例、ブドウ球菌感染、FN 及び副鼻腔炎各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、20/116 例（17.2%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、振戦 5 例（4.3%）、失語症、脳症及び痙攣発作各 3 例（2.6%）、記憶障害 2 例（1.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.10　海外第Ⅱ相試験（208 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、22/25 例（88.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、振戦 13 例（52.0%）、発熱 11 例（44.0%）、疲労 7 例（28.0%）、浮腫、肺炎及び下痢各 6 例（24.0%）、会話障害、医療機器関連感染、咳嗽、高血糖及び血小板減少症各 5 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は 23/25 例（92.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 6 例（24.0%）、医療機器関連感染 5 例（20.0%）、発熱 4 例（16.0%）、神経学的症状、会話障害、失語症、深部静脈血栓症及び脳症各 2 例（8.0%）であり、うち、神経学的症状、会話障害、失語症及び脳症各 2 例、肺炎 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/25 例（24.0%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、脳症、傾眠及びてんかん各 2 例（8.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11　海外拡大アクセス試験（320 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、16/20 例（80.0%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、発熱 13 例（65.0%）、血小板数減少 5 例（25.0%）、FN 4 例（20.0%）、疼痛、貧血、頭痛及び低カリウム血症各 3 例（15.0%）、悪寒、浮腫、悪心、嘔吐及び CRS 各 2 例（10.0%）であった。

重篤な有害事象は、6/20 例（30.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、急性腎不全、ALL、菌血症、細菌感染、心不全、意識レベルの低下、FN、不適切な投与計画での薬剤の投与、血小板数減少及び発熱各 1 例（5.0%）であり、うち、急性腎不全、細菌感染、意識レベルの低下及び発熱各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/20 例（5.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、意識レベルの低下及び痙攣発作各 1 例（5.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与手順に係る規定の不遵守）

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の B-ALL 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考える。本薬は、T 細胞に発現する CD3 及び腫瘍細胞に発現する CD19 の両者に結合することにより、CD19 陽性の腫瘍に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、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、臨床的意義があると考える。また、機構は、本薬の安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 7 月 12 日

申請品目

［販　売　名］　ビーリンサイト点滴静注用 35 μg
［一　般　名］　ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 30 年 1 月 5 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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）において、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ことに加えて、以下の点等から、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した。

- 18 歳以上かつ 1 つ以上の TKI に抵抗性又は不耐容の Ph 陽性 B-ALL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（216 試験）において、主要評価項目とされた最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh 率の結果は、事前に規定した有効性の判断基準を満たしたこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考えること。
- 18 歳未満の再発又は難治性の B-ALL 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（205 試験）の第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされた最初の 2 サイクル以内の CR＋CRh＋CRi 率の結果は、事前に規定した有効性の判断基準を満たしたこと等から、小児の再発又は難治性の B-ALL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考えること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の B-ALL 患者に対する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ると判断した。

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・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。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 臨床試験で実施された重篤な CRS 発現時の対処法等の詳細については、本薬投与に際して重要な情報と考えることから、臨床現場に適切に情報提供することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、重篤な CRS 発現時の対処法等の詳細について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、311 試験、216 試験及び 205 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以下の旨を注意喚起した上で、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」と設定することが適切であると判断した。

＜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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

＜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/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本薬投与により CRS が発現する可能性があるため、本薬投与前及び増量前はデキサメタゾンを投与すること。
- 副作用が発現した場合の、本薬の投与中止、中断及び用量調節の基準について。
- 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。
- 本薬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、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5　医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とする、調査予定症例数を 390 例、観察期間を 5 サイクル目終了時点まで（30 週間）とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断するとともに、当該調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として、本薬投与において特徴的な事象である神経学的事象及び CRS を設定し、神経学的事象のリスク因子の探索、CRS に対して実施された処置内容等について検討することが適切である。
- 調査予定症例数については、上記の検討内容を考慮した上で再検討する必要がある。
- 観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えない。

また、機構は、日本人患者に対する本薬の長期投与時の安全性について検討する必要があると考えることから、観察期間を 6～9 サイクルとした使用成績調査を別途実施することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出された。

- 本薬の投与対象は複数の化学療法歴を有する B-ALL 患者であり感染症の発現リスクが高いこと、及び臨床試験において重篤な感染症が多く認められていることを考慮すると、全例を対象とする調査の安全性検討事項に感染症を追加することが望ましい。
- 臨床試験において認められた膵炎の多くは膵酵素異常であったものの、膵炎は緊急的な対応を要する事象であることを考慮すると、全例を対象とする調査の安全性検討事項に膵炎を追加することが望ましい。

- 18 歳未満の患者において発現した肝機能障害について、18 歳以上の患者と比較して発現率が高い傾向にあることから、全例を対象とする調査において当該事象の発現状況を確認することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、全例を対象とする調査等の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 全例を対象とする調査の計画について、下記のとおりとする。
  - 安全性検討事項として、神経学的事象、CRS、感染症及び膵炎を設定した上で、神経学的事象のリスク因子の探索、CRS に対して実施された処置内容等及び各安全性検討事項の発現状況について検討する。また、安全性検討事項以外の有害事象についても情報収集し、肝機能障害についても発現状況を確認する。
  - 調査予定症例数について、海外臨床試験における神経学的事象の発現状況等を考慮し、390 例と設定する。
- 本薬の長期投与時の安全性について検討することを目的とした使用成績調査を別途実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 47 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 48、49 及び 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 47　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 神経学的事象 • 感染症 • CRS • TLS • 骨髄抑制 • 膵炎	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 48　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査） • 使用成績調査（長期投与時の安全性） • 製造販売後臨床試験（265 試験の継続試験）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 49　製造販売後調査計画（全例調査）の骨子（案）

目　　的	神経学的事象のリスク因子の探索、CRS に対して実施された処置内容、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	5 サイクル目終了時点まで（30 週間）
予定症例数	390 例
主な調査項目	安全性検討事項：神経学的事象、感染症、CRS 及び膵炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、治療歴、中枢神経系病変又は症状の有無等）、本薬の投与状況、有害事象、併用薬等

表 50　製造販売後調査計画（長期投与時の安全性）の骨子（案）

目　　的	本薬の長期投与時の安全性について検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が 6 サイクル以上投与された患者
観察期間	6 サイクル目開始時点から 9 サイクル目終了時点まで（48 週間）
予定症例数	40 例
主な調査項目	安全性検討事項：神経学的事象、感染症、CRS、TLS、骨髄抑制及び膵炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、治療歴等）、本薬の投与状況等

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［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/m^2（体表面積）、それ以降は 1 日 15 μg/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。

［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を投与すること。
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。

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 5 μg/m²（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/m²（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/m²（体表面積）で投与し、増量しないこと。 1 日 5 μg/m²（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。
	4	投与を中止すること。	
その他の副作用	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/m²（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/m²（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。

以上

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ara-C		シタラビン
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-ALL		B 細胞性急性リンパ性白血病
CAL	cells at the limit of *in vitro* cell age used for production	*in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete remission	完全寛解
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C－反応性タンパク
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CR 率		CR を達成した患者の割合
CR＋CRh 率		CR 又は CRh を達成した患者の割合
CR＋CRh＋CRi 率		CR、CRh 又は CRi を達成した患者の割合
C_{ss}	steady state serum concentration	定常状態における血清中濃度
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	data monitoring commitee	データモニタリング委員会
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FLAG		フルダラビンリン酸塩エステル、Ara-C 及び G-CSF 製剤の併用投与
FN	febrile neutropenia	発熱性好中球減少症
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	gamma-glutamyltransderase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HBMEC	human brain microvascular endothelial cells	ヒト脳微小血管内皮細胞
HLGT	high level group term	高位グループ語
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HSCT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	同種造血幹細胞移植

HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICAM-1	intercellular adhesion molecules-1	細胞間接着分子－1
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン－γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	intent-to-treat	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
K_D	dissociation constant	解離定数
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン（v1.2018）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NHL	non-Hodgkin’s lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
PAS	primary analysis set	主要解析集団
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
Ph	philadelphia chromosome	フィラデルフィア染色体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	血管細胞接着分子－1
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
104 試験		MT103-104 試験
202 試験		MT103-202 試験
203 試験		MT103-203 試験

205 試験		MT103-205 試験
206 試験		MT103-206 試験
208 試験		MT103-208 試験
211 試験		MT103-211 試験
216 試験		20120216 試験
265 試験		20130265 試験
311 試験		00103311 試験
320 試験		20130320 試験
申請		製造販売承認申請
ナタリズマブ		ナタリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ブリナツモマブ（遺伝子組換え）
ミノサイクリン		ミノサイクリン塩酸塩