白血病は，白血病細胞が骨髄を占拠することで正常な造血機能を抑制する疾患であり，急性リンパ性白血病（ALL），急性骨髄性白血病（AML），慢性リンパ性白血病（CLL），慢性骨髄性白血病（CML）の 4 つに大別される。World Health Organization（WHO）分類では，ALL は骨髄中のリンパ芽球が 20%以上を占めるとされており，リンパ系腫瘍を B 細胞系と T 細胞系および natural killer 細胞系に分け，正常リンパ系細胞の分化段階と対応させて細分化している。前駆リンパ系腫瘍に含まれる ALL は，急性 B リンパ芽球性白血病/リンパ腫と急性 T リンパ芽球性白血病/リンパ腫に大別される。

ALL 患者数は日本で 3000～5000 例程度であり，イノツズマブ　オゾガマイシンの治療対象となる B 細胞由来（ALL 全体の約 80%を占める）で，かつ cluster of differentiation 22（CD22）陽性（B 細胞由来 ALL の 99%以上を占める）の再発または難治性（初発治療の ALL 患者が再発治療に移行する割合は CancerMPact® レポートによると約 70%と報告されている）の ALL 患者数は日本で 1500～2800 例程度であると推定される。

初発 ALL は多剤併用の寛解導入療法により 80%以上で寛解を得るが，半数以上の患者は再発する。また，初発 ALL の 20%弱は初回治療に抵抗性を示す。再発または難治性 ALL の予後は不良であり，長期生存を目指すには再度化学療法を実施し，寛解を得る必要がある。しかし，サルベージ療法による寛解率は 30%～50%程度で，5 年生存率は 10%以下，寛解持続期間（DoR）の中央値は 2～7 ヵ月と報告されている。第二寛解期以降の患者は，移植以外では長期生存は望めず，再発または難治性 ALL に治癒をもたらす可能性のある唯一の治療法は造血幹細胞移植（HSCT）である。非寛解期の HSCT 後の治療成功率は 10%～20%と低率であること，移植前の微小残存病変（MRD）の有無により移植成績に明らかな差があることが報告されていることから，HSCT の施行で治癒を得るためには，完全寛解（CR）と MRD 陰性を達成することが重要であり，そのためのサルベージ療法が必要である。現在，再発または難治性 ALL に対する標準的なサルベージ療法は確立されておらず，複数のサルベージ療法が用いられているものの，それらの治療レジメンによる寛解達成率は低く，大部分の患者が長期生存を達成していない。

イノツズマブ　オゾガマイシンは，N-アセチル（NAc）-γ-カリケアマイシン（カリケアマイシンの半合成誘導体）を遺伝子組み換えヒト化抗 CD22 抗体に共有結合させた抗体薬物複合体（ADC）で，CD22 を標的とする。N-Ac-γ-カリケアマイシンジメチルヒドラジド（DMH）は，細胞傷害性抗腫瘍抗生物質である。CD22 発現腫瘍細胞へ ADC が結合し，ADC-CD22 複合体が細胞内へ取り込まれ，リンカーの加水分解を介して N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH が細胞内に遊離する。この N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH により，2 本鎖 DNA が切断され，細胞死が引き起こされる。

1 次または 2 次サルベージ療法の適応となる再発または難治性の成人 CD22 陽性 ALL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）において，イノツズマブ　オゾガマイシン群は主要評価項目である血液学的完全寛解［CR+血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）］率で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して統計的に有意な改善を示した。全生存（OS）期間は，統計的な有意差は認められなかったものの，イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験担当医師が選択した標準化学療法と比べて延長した。DoR，MRD 陰性率，無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率についても，イノツズマブ　オゾガマイシン群では治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して改善が示された。

イノツズマブ　オゾガマイシンは，既存のサルベージ療法のレジメンに比べて，寛解を高率で得ることができ，さらに MRD 陰性を達成できる点で，再発または難治性 ALL に対し治療ベネフィットが期待できる薬剤であると考える。イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性プロファイルは，肝毒性を除き，概して治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して同程度または良好であり，適切に管理することで忍容可能であることを示した。また，肝毒性に関しては，添付文書，医薬

品リスク管理計画書，市販後資材等を通じて情報提供および注意喚起を行うことでリスクの最小化を図ることが可能であると考える。医療上のニーズが高い再発または難治性 ALL に対し，イノツズマブ　オゾガマイシンは有用な治療選択肢の 1 つになると考える。

以上から，「再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病」の適応症取得のため，本申請を行う。