TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 急性リンパ性白血病（ALL） 9
1.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）の分類 9
1.1.2. 急性リンパ性白血病（ALL）の疫学 9
1.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）の臨床的徴候および診断 10
1.1.4. 予後因子およびその転帰 10
1.1.5. 急性リンパ性白血病（ALL）の治療体系 11
1.1.5.1. 初発の急性リンパ性白血病（ALL）の治療 11
1.1.5.2. 再発または難治性の急性リンパ性白血病（ALL）の治療 12
1.2. イノツズマブ　オゾガマイシンの作用機序および B 細胞性 ALL 患者を対象として開発することの科学的根拠 18
1.3. 臨床開発 19
1.3.1. 効能・効果（案）および用法・用量（案） 26
1.3.2. 臨床データ・パッケージ 26
1.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言 27
1.4.1. 規制当局による助言 28
1.4.2. 外国での承認・審査状況 28
1.5. まとめ 29
2. 生物薬剤学に関する概括評価 30
3. 臨床薬理に関する概括評価 30
3.1. 吸収，分布，代謝および排泄 30
3.2. 薬物相互作用 31
3.2.1. 他の薬剤がイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす影響 31
3.2.2. イノツズマブ　オゾガマイシンが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響 31
3.3. 薬物動態に及ぼす共変量の影響 31
3.3.1. 内因性要因 32
3.3.2. 外因性要因 32
3.4. 薬物動態／薬力学の関係 32

3.4.1. 曝露量と有効性／安全性評価項目との関係 32
3.4.1.1. 曝露量と有効性評価項目との関係 32
3.4.1.2. 曝露量と安全性評価項目との関係 34
3.5. 免疫原性 35
3.6. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量 35
4. 有効性の概括評価 37
4.1. 有効性を評価する急性リンパ性白血病（ALL）試験の概要 37
4.1.1. B1931022 試験 37
4.1.1.1. 試験デザイン 37
4.1.1.2. 統計解析方法と解析対象集団 40
4.1.1.3. 被験者の内訳 42
4.1.1.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 43
4.1.1.5. 有効性の結果 47
4.1.2. B1931010 試験 66
4.1.2.1. 試験デザイン 66
4.1.2.2. 統計解析方法と解析対象集団 66
4.1.2.3. 被験者の内訳 67
4.1.2.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 67
4.1.2.5. 有効性の結果 67
4.1.3. 医師主導臨床試験（IIR）（MDACC 2009-0872） 68
5. 安全性の概括評価 69
5.1. 医薬品への曝露 70
5.2. 有害事象の概要 72
5.2.1. 比較的よく見られる有害事象 75
5.2.1.1. B1931022 試験 77
5.2.1.2. B1931010 試験 80
5.2.2. 重篤な有害事象 81
5.2.2.1. B1931022 試験 81
5.2.2.2. B1931010 試験 83
5.2.3. 死亡 83
5.2.3.1. B1931022 試験 83
5.2.3.2. B1931010 試験 87

5.2.4. 治験薬の投与中止，減量または休薬 87
5.2.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 87
5.2.4.2. 治験薬の減量または休薬に至った有害事象 88
5.3. 特に注目すべき有害事象 89
5.3.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む） 90
5.3.1.1. 肝毒性の有害事象 90
5.3.1.2. 肝機能検査値異常 92
5.3.1.3. 静脈閉塞性肝疾患（VOD/SOS） 93
5.3.1.4. 肝毒性（VOD/SOS を含む）に関する全体の結論 98
5.3.2. 骨髄抑制／血球減少症 101
5.3.2.1. 感染症 102
5.3.2.2. 出血 103
5.3.3. Infusion reaction 104
5.3.4. 腫瘍崩壊症候群 105
5.3.5. QT 間隔延長 105
5.4. 臨床検査値およびその他の観察項目 106
5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性 106
5.5.1. 内因性要因 106
5.5.1.1. 年齢 106
5.5.1.2. 人種 107
5.5.1.3. 性別 107
5.5.1.4. ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合 107
5.5.1.5. 腎機能障害 107
5.5.1.6. 肝機能障害 107
5.5.1.7. フィラデルフィア染色体陽性（Ph+） 108
5.5.2. 外因性要因 108
5.5.2.1. HSCT 施行歴 108
5.5.2.2. サルベージ療法 108
5.5.2.3. 地域 109
5.5.3. 妊婦および授乳時の使用 109
5.5.4. 過量投与 110
6. ベネフィットとリスクに関する結論 111

6.1. ベネフィット 111
6.1.1. ベネフィットのまとめ 114
6.2. リスク 115
6.2.1. 有害事象 115
6.2.2. 重要なリスク 118
6.2.3. リスクのまとめ 119
6.3. 結論 119
7. 参考文献 121

LIST OF TABLES

Table 1. 急性リンパ性白血病の WHO 分類 [1] 9
Table 2. 再発または難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 細胞性 ALL に対するサルベージ化学療法 [29] 13
Table 3. 2001 年以降に米国，欧州で承認された再発または難治性フィラデルフィア染色体陰性 ALL 治療薬（liposomal vincristine および blinatumomab）[42,43] 16
Table 4. 再発または難治性フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対するチロシンキナーゼ阻害薬 17
Table 5. イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験 20
Table 6. B1931022 試験で用いられ，治療用として推奨されるイノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量 36
Table 7. 本 2.5.4 項に示したデータの有効性評価項目，解析対象集団およびデータカットオフ日：B1931022 試験 40
Table 8. 主要な解析対象集団：B1931022 試験 42
Table 9. 人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT 集団，ITT218 集団） 44
Table 10. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，全生存（OS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団） 48
Table 11. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，全生存（OS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団，日本人集団） 50
Table 12. 有効性の主要評価項目および副次評価項目の結果：B1931010 試験（ITT 集団 [a]） 68
Table 13. 投与期間および投与サイクル：B1931022 試験，B1931010 試験（安全性解析対象集団） 71

Table 14. 有害事象の要約：B1931022 試験，B1931010 試験（安全性解析対象集団） 74

Table 15. 治験薬との因果関係を問わない主な有害事象の発現状況（B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現頻度 10%以上）：B1931022 試験，B1931010 試験（安全性解析対象集団） 76

Table 16. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現例数 2 例以上）：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団） 77

Table 17. 治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の移植後の死亡および再発以外の死亡：B1931022 試験（ITT 集団） 85

Table 18. 治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の HSCT 施行後の死亡および再発以外の死亡（前処置の種類およびドナータイプごと）：B1931022 試験（ITT 集団） 86

Table 19. 治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：B1931022 試験および B1931010 試験（安全性解析対象集団） 88

Table 20. イノツズマブ　オゾガマイシン投与期間中または HSCT 後に認められた VOD の発現頻度：B1931022 試験および B1931010 試験（安全性解析対象集団） 94

Table 21 イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した VOD:B1931022 試験（日本人集団） 100

LIST OF FIGURES

Figure 1. 急性リンパ性白血病（ALL）の治療体系 12

Figure 2. 臨床データ・パッケージ 27

Figure 3. 試験デザイン: B1931022 試験 38

Figure 4. 全生存（OS）期間の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団） 55

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
ALL	acute lymphoblastic leukemia：急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
Ara-C	cytarabine：シタラビン
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
C_{avg}	average serum concentration：平均血清中濃度
CD22	cluster of differentiation 22
CI	confidence interval：信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia：慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
CMC-544	Inotuzumab Ozogamicin：イノツズマブ　オゾガマイシン
CML	chronic myelogenous leukemia：慢性骨髄性白血病
CR	complete remission：完全寛解
CR/CRi	complete remission with or without hematologic recovery : 完全寛解または血球数の回復を伴わない完全寛解
CRh	complete remission with partial hematologic recovery：部分的血液学的回復を伴う完全寛解
CRi	complete remission with incomplete hematologic recovery：血球数の回復を伴わない完全寛解
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DFS	disease-free survival：無病生存
DILI	drug-induced liver injury：薬剤性肝障害
DLT	dose-limiting toxicitiy：用量制限毒性
DMH	dimethylhydrazide：ジメチルヒドラジド
DoR	duration of remission：寛解持続期間
EAC	Endpoint Adjudication Committee：評価項目判定委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status：ECOG パフォーマンス・ステータス
E-DMC	External Data Monitoring Committee：外部データモニタリング委員会
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Questionnaire
EQ-5D	EuroQol-5Dimensions Questionnaire
EQ-VAS	EuroQol-Visual Analogue Scale
FACS	fluorescence activated cell sorting：蛍光活性化細胞選別法
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization：蛍光 *in-situ* ハイブリダイゼーション
FLAG	fludarabine, cytarabine , G-CSF：フルダラビン，シタラビン，G-CSF
FLU	fludarabine：フルダラビン
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
GGT	Gamma-glutamyl transferase：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
HEAB	Hepatic events adjudication board：肝毒性に関する外部評価委員会
HIDAC	high dose cytarabine：高用量シタラビン
HLA	human leucocyte antigen：ヒト白血球抗原

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HR	hazard ratio：ハザード比
HSCT	hematopoietic stem cell transplant：造血幹細胞移植
hyper-CVAD	シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシンおよびデキサメタゾン，メトトレキサートおよびシタラビン
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IgG4	immunoglobulin type g, subtype 4：免疫グロブリンクラス G，サブクラス 4
IHC	Immunohistochemistry：免疫組織化学
IIR	investigator-initiated research：医師主導臨床試験
ITT	intent-to-treat
ITT218	intent-to-treat for the initial 218 patients randomized
IVRS	interactive voice response system：音声自動応答システム
LAP	leukemia-associated phenotype
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸デヒドロゲナーゼ
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intent-to-treat
mL	milliliter：ミリリットル
MLL	mixed-lineage leukemia：混合系統白血病
mm	millimeter：ミリメートル
MNAR	missing not at random
MRC	medical research council：医学研究審議会
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
msec	millisecond：ミリセカンド
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MXN	mitoxantrone：ミトキサントロン
MXN/Ara-C	mitoxantrone with cytarabine：ミトキサントロン，シタラビン
NA	not available：該当せず
nAb	neutralizing antibody：中和抗体
NAc	n-acetyl：N-アセチル
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	non-Hodgkin lymphoma：非ホジキンリンパ腫
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
OS	overall survival：全生存
PD	progressive disease：病勢進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存
P-gp	p-glycoprotein：P-糖タンパク質
Ph+	フィラデルフィア染色体陽性
Ph-	フィラデルフィア染色体陰性
PRO	patient reported outcomes：患者報告アウトカム
QOL	quality of life：生活の質
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave：QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT Fridericia's correction：Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
R-CVP	リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone
R-FND	リツキシマブ，デキサメタゾン，フルダラビン，ノバントロン®（ミトキサントロン）
R-GDP	リツキシマブ，ゲムシタビン，シスプラチン，デキサメタゾン
RMST	restricted mean survival time：制限付き平均生存時間
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
SOS	sinusoidal obstruction syndrome：類洞閉塞症候群

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VOD	veno-occlusive liver disease：静脈閉塞性肝疾患
WBC	white blood cell：白血球
WHO	World Health Organization：世界保健機構

1. 製品開発の根拠

1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）

1.1.1. 急性リンパ性白血病（ALL）の分類

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。急性白血病は，細胞学的に未熟な芽球が増加した白血病であり，慢性白血病は分化成熟し，ある程度の機能を有する細胞が増加した白血病である。また，増加する細胞の種類により，リンパ球系の細胞を起源とするリンパ性白血病と顆粒球などの骨髄球系の細胞を起源とする骨髄性白血病に分けられる。

World Health Organization（WHO）分類[1]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いる。WHO 分類では，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（Table 1）。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。

Table 1.　急性リンパ性白血病の WHO 分類[1]

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

1.1.2. 急性リンパ性白血病（ALL）の疫学

年齢で調整した米国の ALL の年間罹患率は人口 10 万人あたり 1.7 例とされており（2008 年から 2012 年のデータをもとに計算），男性の罹患率は女性よりもわずかに高い（男性：10 万人あたり 1.9 例，女性：1.5 例）[2]。欧州の年間の粗罹患率は 10 万人あたり 1.3 例となっている[3]。B 細胞性 ALL は，それぞれ成人 ALL の 75%，小児 ALL の 88%を占めている[4]。

ALL 診断時の年齢の中央値は 15 歳であり, 約 58%の患者が 20 歳より前に診断されている。一方, 45 歳以降に ALL と診断されるのは約 27%，65 歳以降に診断されるのは約 11%である[4]。

成人 ALL 患者の 20%～30%がフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）であり，50 歳以上の患者では 50%を超える患者が Ph+である[5]。

成人の B 細胞性 ALL は致死率の高い疾患である。近年，その治癒率および生存率は改善してきているものの，その改善のほとんどは小児で認められている[6]。

2005 年，2008 年，2011 年および 2014 年に実施された厚生労働省患者調査によると，日本における白血病の患者数（括弧内は ALL 患者数）は 2005 年に約 24,000 例（約 3000 例），2008 年に約 29,000 例（約 4000 例），2011 年に約 30,000 例（約 5000 例），2014 年に 30,000 例（約 5000 例）と報告されており，近年増加傾向にある[7]。

以上の調査から，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[8]）の ALL 患者数は日本で 1500～2800 例程度であると推定される。

1.1.3. 急性リンパ性白血病（ALL）の臨床的徴候および診断

ALL の臨床症状は通常，非特異的であり，疲労，嗜眠，全身症状（発熱，寝汗，体重減少），呼吸困難，浮動性めまい，感染症，挫傷，易出血などがある[9,10]。約 20%の患者には，身体所見としてリンパ節腫脹，脾腫大および肝腫大がみられる。

ALL の診断には国内外とも WHO 分類が汎用されており，これに基づき病型が分類されている[4,11]（1.1.1 項）。WHO 分類（2016）[1]によると，ALL の診断は，骨髄中のリンパ芽球が 20%以上を占めることが必要とされる。ALL の診断では，形態のみで病型を決定することは困難であり，モノクローナル抗体を用いた細胞表面形質の検査は必須である[12]。国際的に広く使用されている National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン[4]では，診断の際，骨髄穿刺液の塗抹標本による形態学的な評価に加えて，フローサイトメトリーを用いた免疫表現型検査を実施することが推奨されている。

ALL 患者を対象に実施した国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）および外国第 1/2 相試験（B1931010 試験）では，スクリーニング時に，各治験実施医療機関で骨髄穿刺液または末梢血検体の CD22 抗原免疫表現型検査を実施しており，治験実施計画書で規定した中央検査機関においても実施した。CD22 表面抗原は蛍光活性化細胞選別法（fluorescence activated cell sorting, FACS）により測定したが，dry tap や骨髄穿刺液が分析に適さない，または FACS を測定するには芽球が不十分な患者では，免疫組織化学（IHC）による検査も可能とした。治験実施医療機関の検査にて CD22 陰性であった場合は，中央検査機関の結果を優先した。

1.1.4. 予後因子およびその転帰

B 細胞性 ALL における併用化学療法治療後の既知の予後不良因子は，高齢，診断時の白血病細胞数高値[13]，Ph+や転座（t）(4;11)などの細胞遺伝学的な特徴[14]，前治療に対する奏効［サルベージ数，寛解持続期間（DoR）[15]，微小残存病変（MRD）陰性率[16]など］である。全般的に高齢患者の予後は不良で，40～59 歳の患者の 5 年生存率は 24.1%，60～69 歳の患者では 17.7%である[17]。再発患者の予後はさらに不良で，成人における生存期間の中央値は 3～6 ヵ月に過ぎない[15,18]。

過去に報告された臨床試験から，初回の寛解導入療法中および導入療法後の MRD 測定の予後予測的意義に加え，MRD 陽性と B 細胞性 ALL の再発リスクとの強い相関が示されている[15,19,20,21,22,23]。

Vidriales らの研究[24]によると，若年・成人 ALL 患者 87 例に対して，試験開始 35 日目に骨髄の免疫表現型の評価を実施した結果，MRD の高い患者［白血病関連の表現型（leukemia-associated phenotype:LAP+）が認められた細胞が 0.05%以上］に比べ，MRD の低い患者（LAP+が 0.05%未満）は，統計的に有意に無再発生存期間を延長することが確認されており（無再発生存期間の中央値はそれぞれ 16 ヵ月および 42 ヵ月，p=0.001），治療の初期に多重パラメーターフローサイトメトリーにより MRD を評価することが，成人患者の再発の予測に重要である。

近年，Ph+患者に対する新たな治療法として分子標的薬のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）が開発されているものの，Ph+患者の予後は不良である。TKI が ALL に使用されるようになるまでは，化学療法レジメンによる 3 年生存率は全般的に 20%未満であった[25]。複数の大規模試験の結果，初回治療後に再発した患者の全生存（OS）期間の中央値は 4～6 ヵ月[18,26]，5 年生存率は 3%～10%であることが報告されている[25,27,28]。

1.1.5. 急性リンパ性白血病（ALL）の治療体系

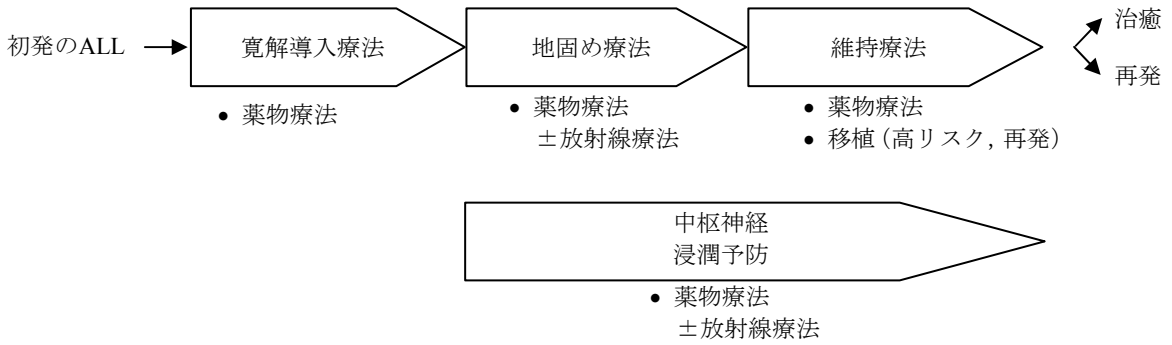
ALL の治療レジメンおよび治療期間（治療方針）は，国内外ともに，各時点における臨床症状や形態学的, 免疫学的および分子細胞遺伝学的な病態ならびに MRD 等に基づいて決定される。ALL の治療体系を Figure 1 に示す。

1.1.5.1. 初発の急性リンパ性白血病（ALL）の治療

初発 ALL の治療目標は治癒であり，その治療段階は，①寛解導入療法，②地固め療法，③維持療法，④中枢神経浸潤の予防の 4 つに分けられる。各段階で用いられる治療法には薬物療法，放射線療法および造血幹細胞移植（HSCT）があり，薬物療法がその中心となる。放射線療法は中枢神経浸潤予防や，HSCT の前処置に用いられる。一方，HSCT は，薬物療法のみでは治癒が困難な場合に施行される。

まず，寛解導入療法として薬物療法を施行し，芽球の減少を図り，末梢血中の白血球数，赤血球数，血小板数等を正常化に導く。寛解導入療法によって ALL の症状および所見が消失し，中枢神経白血病や髄外病変の所見がなく，寛解が得られた状態であっても，MRD が存在することから，引き続き地固め療法として薬物療法および必要に応じて放射線療法を行う。また，中枢神経への浸潤を予防する目的で，化学療法剤の髄腔内投与や脳への放射線照射を実施する。その後，腫瘍細胞の根絶および寛解維持を目的に，維持療法として低用量の化学療法を継続する。前述のとおり，薬物療法のみでは治癒が期待できない症例では，HSCT が検討される。その後再発した場合は，サルベージ療法（救援療法）が施行される。前治療歴と再発までの期間を考慮して治療薬剤を選択し，患者によっては新規薬剤の使用も考慮する。

Figure 1.　急性リンパ性白血病（ALL）の治療体系



1.1.5.2. 再発または難治性の急性リンパ性白血病（ALL）の治療

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，寛解持続期間の中央値は 2～7 ヵ月と報告されている [29]。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 [30]，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 HSCT である。2009 年に改訂された evidence-based review[31] では，第二完全寛解または第三完全寛解以降の寛解期に，HSCT を行うことを推奨しており，再発または難治性 ALL 患者では，移植適応患者は寛解後に速やかに HSCT を施行することが重要である [29]。非寛解期の HSCT 後の治療成功率は 10%～20%と低率であること [30]，移植前の 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 [32] 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）の達成と MRD 陰性を得ることが重要である。したがって，HSCT の施行と施行後の治癒を得るために，CR の達成と MRD 陰性を得る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，白血病細胞の種類，中枢神経病変の有無，再発時期，前治療の内容などの個々の患者の状況から，サルベージ療法を決める [29]。

サルベージ療法として複数の治療レジメンが用いられており，主なレジメンとして，1) ビンクリスチン，ステロイド，アントラサイクリン系をベースとするレジメン，2) hyper-CVAD（シクロホスファミド，ビンクリスチン，ドキソルビシンおよびデキサメタゾン，メトトレキサートおよびシタラビン），3) シタラビンをベースとしたレジメン［高用量シタラビン，フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（FLAG）＋／－イダルビシンまたはミトキサントロン＋シタラビン（MXN/Ara-C）など］，4) クロファラビンまたはメトトレキサートをベースとしたレジメンがある。これらサルベージ療法による第二完全寛解または第三寛解以降の寛解期に，HSCT を施行することが推奨されており，HSCT の適応がある場合には，サルベージ療法で寛解が得られたら可及的速やかに移植を実施することが重要である [29,31,33]。

しかし，再発または難治性の ALL 患者に対して，これらのサルベージ療法での寛解達成率は低く，大部分の患者が長期生存を達成していない。再発または難治性のフィラデルフィア染色体陰性（Ph-）B 細胞性 ALL に対するこれら既存のサルベージ療法の CR 率を Table 2 に示す[29]。

Table 2.　再発または難治性のフィラデルフィア染色体陰性 B 細胞性 ALL に対するサルベージ化学療法[29]

レジメン	患者数	CR 率
High-dose cytarabine based		
1. Ara-C 3 g/m^2 (day 1~5)+MIT 80 mg/m^2 (day 1)	N=31	23%
2. Ara-C 3 g/m^2 (day 1~5)+IDR 40 mg/m^2 (day 3)	N=135	55%
3. Ara-C 3 g/m^2 (day 1~5)+IDR 40 mg/m^2 (day 3)	N=29	38%
4. Ara-C 1 g/m^2 q12h (day 1~5)+VP-16 100 mg/m^2 (day 1~5)+amsacrine 120 mg/m^2 (day 1~3)	N=40	40%
Hyper-CVAD-based		
1.Hyper-CVAD A: Hyper-CVAD (CPM, VCR, DOX, DEX) B: High-dose MTX and Ara-C	N=66	44%
2. Augmented hyper-CVAD A, B+VCR+DEX+L-ASP or pegasparagase	N=88	47%
FLAG-based		
FLU 30 mg/m^2 (day 1~5) +Ara-C 2 g/m^2 (day 1~5)+IDR 10 mg/m^2 (day 1~3)	N=23	39%
Berlin-Frankfurt-Münster-85 modeled Induction phase I Prednisolone+VCR+Ara-C+MTX+L-ASP Induction Phase II DEX+ifosfamide+VCR+DOX	N=50	58%

ALL: 急性リンパ性白血病，CR: 完全寛解
Ara-C: シタラビン, MIT: ミトキサントロン, IDR: イダルビシン, VP-16: エトポシド, CPM: シクロホスファミド, VCR: ビンクリスチン, DOX: ドキソルビシン, DEX: デキサメタゾン, MTX: メトトレキサート, L-ASP: L-アスパラギナーゼ, FLU: フルダラビン

再発または難治性の ALL 患者に対する治療成績

これまでに報告された再発または難治性の ALL 患者に対する治療成績を以下に要約した。既存の薬剤によるサルベージ療法の効果は限定的である。

Tavernier らによる報告[28]（2007 年）：LALA-94 試験で，CR を達成後に再発した B 細胞性 ALL 患者（Ph-および Ph+）に対し，治験担当医師の選択に基づいて，異なるサルベージ療法［多剤併用化学療法, 初回または 2 回目の HSCT, ドナーリンパ球輸注］を行った。B 細胞性 ALL 患者（Ph-）287 例の CR 率は 40%，2 年無病生存（DFS）率は 18%と推定された。

O'Brien らによる報告[15]（2008 年）：14～76 歳の 2 次サルベージ療法を受けていた再発または難治性の若年・成人 ALL 患者 288 例の転帰を検討した。CR 率は 18%（53/288 例）で，DoR の中央値は 7 ヵ月，OS の中央値は 3 ヵ月であった。CR 達成と関連する予後因子は，最初の CR 持続期間および血小板数であった。最初の CR 持続期間が 36 ヵ月未満，血小板数が 50×10^9/L 未満の患者の CR 率は 7%と推定された。生存と関連する予後因子は，最初の CR 持続期間，骨髄芽球の割合，血小板数およびアルブミン濃度であった。これら 4 つの予後因子の保有数が，0 または 1 つ，2 つ，3 つ，および 4 つで層別したとき，12 ヵ月生存率は，それぞれ 33%，14%，8%および 0%と推定された。また，6 週時点のランドマーク評価を用いた多変量解析から，CR の達成が，生存ベネフィットに重要であることが示された［p=0.0001，ハザード比（HR）=0.51］。2 次サルベー

ジ療法としてHSCT施行に至ったのは22例（8%）であり，これらHSCT施行患者の1年生存率は18%であった。

Kantarjianらによる報告[12]（2010年）：16～81歳の1次サルベージ療法を受けていた再発または難治性の若年・成人ALL患者245例の転帰を検討した。CR率は31%（75/245例）で，CR持続期間の中央値は5ヵ月，OSの中央値は4.7ヵ月であった。CR未達成と関連する予後不良因子は，年齢55歳超，骨髄芽球の割合20%以上，血小板数75×10^9/L未満であった。OSと関連する予後不良因子は，年齢55歳超，骨髄芽球の割合20%以上，血小板数75×10^9/L未満，アルブミン濃度3 g/L未満，乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度1000 IU/L以上であった。これら5つの予後不良因子のうち，3つ以上を有する患者（45%）のOSの中央値は2～3ヵ月，CR率は8%～15%であった。ランドマーク多変量解析により，CRの達成は，生存期間の延長と関連することが示された［p<0.0001，HR=0.40，95%信頼区間（CI）：0.03，0.72）］。

Gokbugetらによる報告[34]（2012年）：15～55歳の若年・成人ALL患者547例中，1次サルベージ療法後の評価が可能であった224例に対するレトロスペクティブ解析を実施した。Ph-B細胞性ALL患者（中枢神経浸潤，髄外病変，HSCT施行歴いずれもなし）の1次サルベージ療法（治験担当医師が選択した標準化学療法）後のCR率は46%であった。再発が早かった患者（DoR 18ヵ月未満）のCR率（39%）は，遅かった患者のCR率（64%）に比べ，統計的に有意に低かった（p=0.003）。初回寛解時にHSCTを施行した後，再発した患者（24例）では，1次サルベージ療法後のCR率は25%であった。なお，HSCT施行後に再発した患者の多くはハイリスクの特徴を有していた。

Dinnerらによる報告1[35]（2014年）：再発または難治性のALL患者64例に高用量シタラビン（3 g/m^2）を12時間ごとに最大12回投与した結果，DoRの中央値は3ヵ月，CR率は25%であった[35]。CR率は，AML（24%）とALL（27%）で類似していた[36]。用量制限毒性（DLT）が中枢神経系（24%）および肺（22%）に高い割合で発現するが，高用量シタラビンは，再発または難治性のALL治療に広く使われ続けている[35]。

Dinnerらによる報告2[35]（2014年）：毒性を軽減する目的で，再発または難治性ALL患者（再発2回以上の患者の割合が56%）に対し，Dinner Sらによる報告1の投与回数（最大12回投与）より少ない投与回数（6回静脈内投与）の高用量シタラビン（3 g/m^2）とミトキサトロンの併用療法が検討された。この投与方法でのCR率は36%であった。DoRの中央値は2.25ヵ月と短く，生存期間の有意な改善は認められなかった（OSの中央値は全患者で2.5ヵ月，寛解例で4ヵ月）。骨髄抑制および感染性合併症が依然として高頻度で認められた。アントラサイクリン系薬の毒性を回避するために，初回再発患者に対する，新たな中間用量のシタラビンレジメンとして，デオキシアデノシン類似体およびFLAGが追加された。本レジメンによるCR率は83%（10/12例），DoRの中央値は3.4ヵ月，OSの中央値は4.5ヵ月であった。主な毒性は骨髄抑制であった。症例数の少ない患者集団での検討ではあったが，高いCR率と許容できる毒性により，この併用療法が一般的なサルベージ療法として用いられている。

<u>B1931022試験の治験担当医師が選択した標準化学療法群のレジメン</u>

再発または難治性のALLに対する標準的なサルベージ療法は確立されていないことから，再発または難治性のCD22陽性成人ALL患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンと治験担当医師が選択した標準化学療法を比較する無作為割り付け，非盲検，第3相試験としてファイザー

社が実施した臨床試験（B1931022 試験）では，規制当局および ALL の key opinion leader との合意のもと，治験担当医師が選択した標準化学療法群の患者は，あらかじめ設定した 3 つのレジメン（FLAG，シタビラビンとミトキサントロン，高用量シタラビン）のうちの 1 つの治療を受けることとした。報告されているこれらのレジメンの CR 率は 32%～83.3%と様々であった[37,38,39,40,41]。初期治療に抵抗性を示した患者または初回寛解持続期間が 12 ヵ月未満の再発患者で一次サルベージ療法を受けた患者の CR 率が 31%と報告[12]されており，B1931022 試験では，寛解持続期間が 12 ヵ月以上の患者や二次サルベージ療法の適応となる患者も組み入れることから，B1931022 試験の治験担当医師が選択した標準化学療法群の血液学的完全寛解（CR+CRi）率は，過去の報告（32%～83.3%）のうち，より低いほうになると推定した。

1.1.5.2.1. 再発または難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）に対する新規薬剤による治療

既存の薬剤によるサルベージ療法の効果は限定的であり，治療強度の高いレジメンが多いため骨髄抑制や感染症の合併が問題となる（1.1.5.2 項）。近年，外国では，Ph- B 細胞性 ALL 患者の治療薬として，CD3/CD19 に二重特異性を有するモノクローナル抗体医薬品の blinatumomab[42]，また，ビンクリスチンのリポソーム製剤[43]が米国・欧州で承認されている。国内ではいずれも未承認である。これらの有効性成績を米国添付文書をもとに Table 3 に要約した。

Table 3 には，blinatumomab 単剤の単群試験の結果を示したが，単群試験に続いて実施された第 3 相試験（TOWER 試験）結果が報告されている。TOWER 試験では，再発または難治性の Ph- B 細胞性 ALL 患者 405 例が，blinatumomab 群（271 例）または標準化学療法群（治験担当医師が選択した 4 種類の標準化学療法のうちの 1 種類）（134 例）に 2 : 1 の比で無作為に割り付けられた。CR 率は blinatumomab 群が 39%，標準化学療法群が 19%，CR もしくは部分的または不完全な血液学的回復を伴う CR/CRh/CRi 率は blinatumomab 群が 46%，標準化学療法群が 28%であったと報告されている。OS の HR は 0.71 であり，中央値は，標準化学療法群では 4.0 ヵ月（95%CI : 2.9，5.4 ヵ月）であったのに対し，blinatumomab 群では 7.8 ヵ月（95%CI : 5.7，10.0 ヵ月）であり（層別ログランク検定，p=0.011），blinatumomab の有効性が確認された[44]。

また，クロファラビンが，米国では小児（1～21 歳）の再発または難治性 ALL に対して承認されており，日本では再発または難治性 ALL に対して適応を取得している。クロファラビンは，臨床試験で組み入れられた患者の年齢（国内第 1 相試験の対象は 1 歳以上 21 歳以下，海外第 2 相試験の対象は初回診断時に 21 歳以下）以外での有効性および安全性は確立されていない。

Table 3.　2001 年以降に米国, 欧州で承認された再発または難治性フィラデルフィア染色体陰性 ALL 治療薬（liposomal vincristine および blinatumomab）[42,43]

薬剤	liposomal vincristine (Marqibo®)	blinatumomab (Blincyto®)
承認状況	米国：2012 年承認 欧州：2015 年承認 日本：未承認	米国：2014 年承認 欧州：2015 年承認 日本：未承認
効能・効果	Adult patients with Ph-ALL in 2nd or greater relapse or whose disease has progressed following 2 or more anti-leukemia therapies	Patients with Ph- relapsed or refractory B-cell precursor ALL
臨床試験デザイン	2 回以上の再発または難治性 Ph-ALL 患者を対象に，liposomal vincristine 2.25 mg/m^2 を 7 日ごとに投与する国際共同，非盲検，多施設共同，単群試験	再発または難治性 Ph-ALL 患者を対象に，blinatumomab 単剤を 9 μg/m^2/日を 1 週間投与し，その後 28 μg/m^2/日を 3 週間投与する非盲検，多施設共同，単群試験
臨床試験成績	**liposomal vincristine を 1 回以上投与された 2 回以上の再発または難治性 Ph-ALL 患者 65 例の試験成績** CR: 4.6% CRi: 10.8% DoR: 中央値 28 日（95%CI: 7, 36） 再発，死亡または化学療法開始までの期間：中央値 56 日（95%CI: 9, 65）	**blinatumomab を 1 回以上投与された再発または難治性 Ph-ALL 患者 185 例の試験成績** CR/CRh：41.6% CR：32.4% CRh[a]：9.2% MRD 陰性[b]：75.3% DoR：中央値 5.9 ヵ月 CR/CRh 達成例の HSCT 施行率：39%

引用: Blincyto® USPI，Gleevec® USPI
ALL：急性リンパ性白血病，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRh：部分的血液学的回復を伴う完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，Ph-：フィラデルフィア染色体陰性

a. CRh は骨髄中芽球が 5%以下，病変なし，末梢血の血球数に部分的回復が認められる（血小板数 50,000/μL 超，好中球絶対数 500/μL 超）と定義した。

b. MRD 陰性は単核細胞 1×10^4 個中に異常細胞 1 個未満と定義した（フローサイトメトリー法による中央検査機関の判定）

1.1.5.2.2. 再発または難治性のフィラデルフィア染色体陽性（Ph+）B 細胞性急性リンパ性白血病（ALL）の治療

Ph+ B 細胞性 ALL は，t (9;22) (q34;q11.2)によって形成されるキメラ遺伝子 BCR-ABL1 が，ABL1 活性を持つ BCR-ABL1 融合タンパクを恒常的に発現させ発症する。Ph+ B 細胞性 ALL は，成人 ALL 患者の 15%～25%を占める病型である[45]。これまでの Ph+ B 細胞性 ALL の成人患者の治療成績は悪く，分子標的薬の TKI が開発されるまで，化学療法を施行しても 3 年生存率は全般的に 20%未満であった[25]。複数の大規模臨床試験での成績として，初回治療後に再発した患者では，OS の中央値は 4～6 ヵ月[18,26]，5 年生存率は 3%～10%と報告されている[25,27,28]。

Ph+ B 細胞性 ALL 患者の治療薬として，BCR-ABL 選択的阻害作用を有する TKI であるイマチニブ，ダサチニブ，ポナチニブが日本を含む各国で承認されている。これらの再発または難治性の Ph+ B 細胞性 ALL に対する有効性成績を Table 4 に要約した。Ph+ B 細胞性 ALL 患者の予後は TKI により改善したが，再発または難治性の Ph+ ALL の予後は依然として不良である。再発または難治性の患者が治癒を得るには，サルベージ療法で CR を獲得し，HSCT を施行する必要がある。サルベージ療法は，初回治療に対する反応および ABL キナーゼの変異の有無から決定する[29]。

B1931022 試験では，Ph+ B 細胞性 ALL 患者の場合，第 2 世代もしくは第 3 世代の TKI および標準的な多剤による寛解導入化学療法による前治療を少なくとも 1 回受け，効果が認められない患者を組み入れることとした。

Table 4.　再発または難治性フィラデルフィア染色体陽性 ALL に対するチロシンキナーゼ阻害薬

薬剤	イマチニブ [46]	ダサチニブ [47]	ポナチニブ [48]
承認状況	米国：2001 年承認 欧州：2001 年承認 日本：2005 年承認	米国：2006 年承認 欧州：2006 年承認 日本：2009 年承認	米国：2012 年承認 欧州：2013 年承認 日本：2016 年承認
効能・効果	Adult patients with relapsed or refractory Ph+ ALL （日本：フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病）	Adult patients with Ph+ ALL with resistance or intolerance to prior therapy （日本：再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病）	Adult patients with Ph+ ALL that is resistant or for whom no other TKI therapy is indicated （日本：再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病）
臨床試験デザイン	再発または治療抵抗性の Ph+ ALL 患者 56 例にイマチニブ 400 mg/日または 600 mg/日より単独投与を開始した海外臨床試験	前治療に抵抗性または不耐容の Ph+ ALL 患者 46 例にダサチニブ 1 回 70 mg 1 日 2 回投与した海外臨床試験	ダサチニブまたはニロチニブに抵抗性または不耐容，もしくは T315I 変異を有する慢性期，移行期または急性転化期の CML 患者，もしくは Ph+ ALL 患者を対象にポナチニブ 45 mg を 1 日 1 回投与した海外臨床試験
臨床試験成績	**600 mg/日の試験成績** 血液学的効果 [a]：26.1% CHR：8.7% NEL：2.2% RTC：15.2% Major CyR [b]：34.8% 投与期間：中央値 62 日	血液学的完全寛解 [c]：34.8% 血液学的 Major 寛解 [c]：41.3% 細胞遺伝学的完全寛解 [d]：54.3% 細胞遺伝学的 Major 寛解 [d]：56.5% 投与期間：中央値 3.0 ヵ月	**ダサチニブ又はニロチニブに抵抗性又は不耐容の急性転化期の CML 患者および Ph+ ALL 患者 48 例の試験成績** 6 ヵ月までの MaHR [e] 率：35.4%

ALL：急性リンパ性白血病，CML：慢性骨髄性白血病，Ph+ ：フィラデルフィア染色体陽性，TKI：チロシンキナーゼ阻害薬

a. 血液学的効果判定基準（全ての効果は 4 週間以上の継続を確認している）
CHR(Complete hematologic response): 好中球 ≥1.5×10^9/L, 血小板 ≥100×10^9/L, 骨髄中の芽球 <5%, 末梢血中の芽球 0, 髄外所見なし
NEL (No evidence of leukemia): CHR と基準は同じであるが，好中球 ≥1×10^9/L と血小板 ≥20×10^9/L（移行期および急性期）が異なる。
RTC (Return to chronic phase): 骨髄中および末梢血中の芽球 <15%, 骨髄中および末梢血中の芽球+前骨髄球 <30%, 末梢血中の好塩基球 <20%, 脾臓および肝臓以外の髄外所見なし。

b. Major CyR：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で，Complete CyR と Partial CyR 両方を含む。Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が 0%），Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が 1%から 35%）

c. 血液学的効果の判定基準（いずれも 4 週間以上持続した場合）
白血球数が基準値上限以下，好中球数 ≥1,000/mm^3，血小板数 ≥100,000/mm^3，末梢血中に芽球または前骨髄球を認めない，骨髄中の芽球 ≤5%，末梢血中の骨髄球および後骨髄球の和 <5%，末梢血中の好塩基球 <20%，髄外白血病所見なし。
血液学的 Major 寛解：血液学的完全寛解と異なるのは，好中球数 500/mm^3 ≤ ~ <1,000/mm^3 または血小板数 20,000/mm^3 ≤ ~ <100,000/mm^3

d. 細胞遺伝学的効果の判定基準（4 週間以上持続した細胞遺伝学的完全寛解）
細胞遺伝学的完全寛解：骨髄中の Ph+分裂中期細胞観察（20 以上の細胞分析）において，Ph+細胞を認めない。
細胞遺伝学的 Major 寛解：骨髄中 Ph+分裂中期細胞観察（20 以上の細胞分析）において，Ph+細胞の割合が 35%以下

e. MaHR（血液学的大奏功）：CHR（血液学的完全奏効）と NEL（白血病の所見なし）両方を含む。

1.1.5.2.3. 造血幹細胞移植（HSCT）の役割

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，HSCT の施行である[49]。初回再発の ALL 患者 421 例の予後を調査した LALA-94 試験において，全体の 5 年生存率は 8%であったが，適切なドナーが存在し，第二寛解を達成し，HSCT を施行した患者（61/421 例）の 5 年生存率は 33%であった[28]。同様に，初回再発の ALL 患者 609 例の予後を調査した医学研究審議会（MRC）／米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）試験の 5 年生存率は，適合同胞ドナーHSCT を施行した患者（42 例）では 23%，適合非血縁ドナーHSCT を施行した患者（65 例）では 16%，自家 HSCT を施行した患者（13 例）では 15%であったのに対し，HSCT を施行せず化学療法のみを受けた患者（182 例）では 4%であった[27]。

造血細胞移植学会ガイドライン第 3 巻では, Ph-ALL の第二寛解期以降の ALL 患者について, 2012 年の全国集計から，第二寛解期（第三寛解期）における移植後の 5 年生存率が血縁骨髄移植で 40.3%（22.3%），非血縁骨髄移植で 35.0%（25.7%），血縁末梢血幹細胞移植で 34.9%（33.3%），臍帯血移植で 39.9%（61.4%）であることを紹介し，化学療法のみでの治癒の可能性が少ない第二寛解期以降の ALL 患者は，ヒト白血球抗原（HLA）一致同胞間移植以外の同種移植も積極的に考慮するとしている。また，Ph- ALL の進行期（非寛解期）については，非寛解期の成人移植後の成績は 10%～20%と低率であるが，長期生存者も存在していることから，年齢，病勢，全身状態などを考慮して慎重に同種移植を考慮するとしている[30]。

このように，HSCT の施行は，再発または難治性 ALL に治癒をもたらす可能性のある重要な治療であり，国内ガイドラインでは，第二寛解期以降の ALL に対しては移植が推奨されている。

1.1.5.2.4. 再発または難治性の急性リンパ性白血病（ALL）患者に対する治療の課題

1.1.5.2 項および 1.1.5.2.3 項で述べたように，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，HSCT である。非寛解期の HSCT の治療成功率は低率であること，移植前の MRD の有無により，移植成績に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，CR の達成と MRD 陰性を得ることが重要である（1.1.5.2 項）。しかしながら，現在，再発または難治性の 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（1.1.5.2 項，1.1.5.2.1 項，1.1.5.2.2 項）。したがって，HSCT の施行と施行後の治癒を得るために，CR の達成と MRD 陰性を得ることのできる新たなサルベージ療法に対する医療ニーズは高いと考えられる。

1.2. イノツズマブ　オゾガマイシンの作用機序および B 細胞性 ALL 患者を対象として開発することの科学的根拠

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）である。

イノツズマブ　オゾガマイシンは CD22 を標的とする ADC である。この抗体は，特異的にヒト CD22 を認識するヒト化免疫グロブリンクラス G，サブクラス 4（IgG4）（イノツズマブ）である。この低分子［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り[50]，リンカーを介して共有結合で抗体に結合している。非臨床データにより，

イノツズマブ　オゾガマイシンの抗癌活性は，CD22 発現腫瘍細胞への ADC の結合，続く ADC-CD22 複合体の細胞内への取り込みおよびリンカーの加水分解を介した N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の細胞内遊離によることが示唆される。N-Ac-γ-カリケアマイシン DMH の活性化により，2 本鎖 DNA が切断され，結果として細胞死が引き起こされる。

CD22 は B 細胞に特異的な I 型膜貫通型糖タンパク質で，Siglec ファミリーに属する細胞表面受容体である。CD22 は B 細胞の生存，シグナル伝達，B 細胞の移動およびホーミングを含む様々な B 細胞の機能を制御している [51]。

CD22 はその発現が限定されていることおよび細胞内輸送の特性から，結合体を輸送する標的として有用と考えられている。CD22 は成熟 B 細胞系の正常細胞および大部分の B 細胞性腫瘍の悪性細胞の両方に発現している [51,52,53,54,55]。In vitro ではイノツズマブ　オゾガマイシンは CD22 陽性 ALL および非ホジキンリンパ腫（NHL）細胞株に対して強力な細胞傷害作用を示した [56]。また，in vivo CD22 陽性 ALL 由来細胞の皮下異種移植モデルまたは播種性モデルを用いて，ALL に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの治療効果を検討した結果，定着した ALL 皮下異種移植片の退縮が認められた。さらに，全身播種性 ALL モデルにおいても，有効な抑制効果が認められた。これらの結果に基づき，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンの開発を行った。

1.3. 臨床開発

Table 5 に，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与したファイザー主導の臨床試験 11 試験［再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に対する試験が 2 試験，再発または難治性の B 細胞性 NHL 患者に対する試験が 9 試験］を示す。この他，医師主導臨床試験（IIR）7 試験およびコンパッショネートユースでも，イノツズマブ　オゾガマイシンが患者に投与された。

再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に対する 2 試験の内訳は，再発または難治性の CD22 陽性成人 ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを週 1 回分割投与したときの有効性および安全性を治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較した多施設共同，無作為化（1 : 1），非盲検，国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）ならびに再発または難治性の CD22 陽性成人 ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを週 1 回分割投与したときの安全性，忍容性および予備的な有効性を評価した，多施設共同，単群，非盲検，第 1/2 相試験（B1931010 試験）である。

再発または難治性の B 細胞性 NHL 患者に対する試験 9 試験の内訳は，NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与試験 3 試験（1931002 試験，B1931007 試験，B1931016 試験），NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブとの併用投与試験 5 試験（B1931001 試験，B1931004 試験，B1931005 試験，B1931006 試験，B1931008 試験），NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブおよび化学療法との併用投与試験 1 試験（B1931003 試験）である。

いずれの臨床試験も，ヘルシンキ宣言の倫理的原則に基づき，医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の実施ガイドラインに従って実施した。また，試験実施にあたっては，各治験実施施設の治験審査委員会または倫理委員会の承認を得ている。試験組み入れ前にすべての被験者から文書よる同意を取得した。さらに，各国の規制要件に準拠して試験を実施した。

Table 5.　イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験

試験番号 実施状況	表題	用法・用量（例数）	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）
再発または難治性の ALL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤試験			
B1931022 完了 （5.3.5.1.1, 5.3.5.1.2）	再発または難治性の CD22 陽性成人急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンと治験担当医師が選択した標準化学療法を比較する無作為割り付け，非盲検，第 3 相試験	• イノツズマブ　オゾガマイシン群　ITT 集団 164 例（投与を受けた被験者 164 例，CR または CRi の解析対象となる最初に無作為化した被験者 109 例，OS の解析対象となる無作為化した被験者 164 例） イノツズマブ　オゾガマイシン： 1 サイクル（21～28 日間）あたり 1.8 mg/m^2（第 1 日目に 0.8 mg/m^2，第 8 日目および第 15 日目に 0.5 mg/m^2）；血液学的完全寛解（CR/CRi）を達成した被験者は，Cycle 2 から Cycle 6 まで 28 日間サイクルで 1.5 mg/m^2（第 1，8，15 日目に 0.5 mg/m^2）に減量する。 • 治験担当医師が選択した標準化学療法群　ITT 集団 162 例（投与を受けた被験者 143 例，CR または CRi の解析対象となる最初に無作為化した被験者 109 例，OS の解析対象となる無作為化した被験者 162 例） 治験担当医師が選択した標準化学療法： FLAG，シタラビン＋ミトキサントロンまたは高用量シタラビン [a]	326（164）[b]

Table 5.　イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験

試験番号 実施状況	表題	用法・用量（例数）	登録被験者数（イノツズマブ オゾガマイシン投与例数）
B1931010（第 1/2 相試験） 完了 （5.3.5.2.1, 5.3.5.2.2）	再発または難治性の CD22 陽性急性リンパ性白血病患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの非盲検，第 1/2 相試験	• 第 1 相（37 例） イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき 用量漸増パート： 1.2 mg/m^2（3 例） 1.6 mg/m^2（12 例） 1.8 mg/m^2（9 例） 用量拡大パート： 1.8 mg/m^2（13 例） • 第 2 相（35 例） イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき 1.8 mg/m^2（第 1 日目に 0.8 mg/m^2，第 8 日目および第 15 日目に 0.5 mg/m^2） • 第 1 相の用量拡大パートおよび第 2 相では，血液学的完全寛解（CR/CRi）を達成した被験者は，28 日間サイクルで 1.6 mg/m^2（第 1 日目に 0.8 mg/m^2，第 8 日目および第 15 日目に 0.4 mg/m^2）に減量する（48 例）	72（72）
小計			**398（236）**

Table 5.　イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験

試験番号 実施状況	表題	用法・用量（例数）	登録被験者数（イノツズマブ オゾガマイシン投与例数）
再発または難治性の NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤試験			
B1931002 （3129K1-100-WW） 完了 （5.3.5.4.2）	B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシン（CMC-544）を単剤投与する第 1 相試験	• パート 1［用量漸増コホートおよび最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）導入コホート，30 例］ イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（21 日）につき 0.4 mg/m^2（2 例） 0.8 mg/m^2（5 例） 1.34 mg/m^2（11 例） 1.8 mg/m^2（6 例） 2.4 mg/m^2（6 例） • パート 2（MTD 拡大コホート，49 例） イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき 1.8 mg/m^2	79（79）
B1931016 （3129K1-103-JA） 完了 （5.3.5.4.9）	B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシン（CMC-544）を単剤投与する第 1 相試験	• イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき 1.3 mg/m^2（3 例） 1.8 mg/m^2（10 例）	13（13）
B1931007 （3129K7-2001-WW） 完了 （5.3.5.4.7）	リツキシマブと化学療法または放射免疫療法不応の再発または難治性の低悪性度 NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシン（CMC-544）の第 2 相試験	• イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき 1.8 mg/m^2（81 例）	81（81）
小計			**173（173）**

Table 5.　イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験

試験番号 実施状況	表題	用法・用量（例数）	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）
再発または難治性の NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用投与試験（1 サイクル 21 日または 28 日）			
B1931005 （3129K3-1104-JA） 完了 （5.3.5.4.5）	B 細胞性 NHL 患者にイノツズマブ　オゾガマイシン（CMC-544）とリツキシマブを併用投与する第 1 相試験	リツキシマブ 1 サイクル（28 日）につき第 1 日目に 375 mg/m^2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき第 2 日目に 1.8 mg/m^2（10 例）	10（10）
B1931004 （3129K3-101-WW） 完了 （5.3.5.4.4）	濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型 B 細胞 NHL 患者を対象としてイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブを併用投与する第 1/2 相試験	リツキシマブ 1 サイクル（28 日）につき第 1 日目に 375 mg/m^2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき第 2 日目に 0.8 mg/m^2（5 例） 1.3 mg/m^2（3 例） 1.8 mg/m^2（111 例：1 例はリツキシマブを 1 回のみ投与された）	119（118）
B1931001 （312K5-2005-WW） 完了 （5.3.5.4.1）	自家造血幹細胞移植の適応となる再発または難治性の CD22 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者にイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブを併用投与する非盲検，単群，第 2 相試験	リツキシマブ 1 サイクル（21 日）につき第 1 日目に 375 mg/m^2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（21 日）につき第 2 日目に 1.8 mg/m^2（63 例：2 例はリツキシマブを 1 回のみ投与された）	63（61）
B1931006 （3129K4-3301-WW） 完了 （5.3.5.4.6）	再発または難治性の CD22 陽性濾胞性 B 細胞 NHL 患者を対象としてイノツズマブ　オゾガマイシン（CMC-544）およびリツキシマブの併用投与と治験担当医師が選択した規定療法を比較した非盲検，無作為化，第 3 相試験	• 第 1 群（15 例） リツキシマブ 1 サイクル（28 日）につき第 1 日目に 375 mg/m^2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき第 2 日目に 1.8 mg/m^2 • 第 2 群（14 例）[c] R-CVP または R-FND（13 例が投与を受けた）	29（15）

Table 5.　イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験

試験番号 実施状況	表題	用法・用量（例数）	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）
B1931008 （3129K5-3303-WW） 完了 （5.3.5.4.8）	大量化学療法の適応とならない再発または難治性のCD22 陽性中悪性度 NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブの併用療法と治験担当医師が選択した規定療法を比較する無作為化，非盲検，第 3 相試験	• 第 1 群［166 例が無作為化され，そのうち 165 例が投与を受けた（リツキシマブのみ投与された 1 例を含む）］ リツキシマブ 1 サイクル（28 日）につき第 1 日目に 375 mg/m^2 イノツズマブ　オゾガマイシン 1 サイクル（28 日）につき第 2 日目に 1.8 mg/m^2 • 第 2 群（172 例が無作為化され，そのうち 167 例が投与を受けた）[d] リツキシマブとベンダムスチンの併用投与またはリツキシマブとゲムシタビンの併用投与	338（164）
小計			**559（368）**
再発または難治性の NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブおよび化学療法の併用投与試験			
B1931003 （3129K2-1105-WW） 完了 （5.3.5.4.3）	CD22 陽性 NHL 患者を対象としたイノツズマブ　オゾガマイシンと R-CVP または R-GDP の併用投与による非盲検，第 1 相試験	• 第 1 群（48 例） イノツズマブ　オゾガマイシン（0.8 または 1.3 mg/m^2）と R-CVP[e] の併用投与 • 第 2 群（55 例） イノツズマブ　オゾガマイシン（0.8 mg/m^2）と R-GDP[f] の併用投与	103（103）

Table 5.　イノツズマブ　オゾガマイシンのファイザー主導臨床試験

試験番号 実施状況	表題	用法・用量（例数）	登録被験者数（イノツズマブ　オゾガマイシン投与例数）
小計			**103（103）**
合計			**1233[g]（880）**

ALL：急性リンパ性白血病，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），ITT：intent-to-treat，NHL：非ホジキンリンパ腫，OS：全生存，R-CVP：リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチンおよび prednisone，R-FND：リツキシマブ，フルダラビン，ノバントロン®（ミトキサントロン）およびデキサメタゾン，R-GDP：リツキシマブ，ゲムシタビン，デキサメタゾンおよびシスプラチン

a　B1931022 試験　治験担当医師が選択した標準化学療法：FLAG［シタラビン（2.0 g/m^2/日，第 1-6 日目）＋フルダラビン（30 mg/m^2/日，第 2-6 日目）＋顆粒球コロニー刺激因子（5 μg/kg/日もしくは各治験実施医療機関の標準療法に従う）］，シタラビン＋ミトキサントロン［シタラビン（200 mg/m^2/日，第 1 日目から 7 日間点滴静注）＋ミトキサントロン（12 mg/m^2，第 1-3 日目）］，高用量シタラビン（3 g/m^2，1-3 時間かけて 12 時間ごとに 1 サイクル最大 12 回点滴静注，最大 2 サイクルまで）。

b　データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）。

c　B1931006 試験　第 2 群の治験担当医師が選択した規定療法：R-CVP［リツキシマブ（375 mg/m^2，第 1 日目）＋シクロホスファミド（750 mg/m^2，第 1 日目）＋ビンクリスチン（1.4 mg/m^2，第 1 日目）＋経口 prednisone/プレドニゾロン（40 mg/m^2，第 1-5 日目）］または R-FND［リツキシマブ（375 mg/m^2，第 1 日目）＋ミトキサントロン（10 mg/m^2，第 2 日目）＋フルダラビン（25 mg/m^2，第 2-4 日目）＋経口デキサメタゾン（20 mg/日，第 1-5 日目）］。第 2 群は 1 サイクルを 21 日とした。

d　B1931008 試験　第 2 群の治験担当医師が選択した規定療法：リツキシマブ（375 mg/m^2，第 1 日目）＋ベンダムスチン（120 mg/m^2，第 1-2 日目）またはリツキシマブ（375 mg/m^2，第 1 日目，サイクル 1 のみ第 1，8，15，22 日目）＋ゲムシタビン（1000 mg/m^2，第 1，8，15 日目）。第 2 群は 1 サイクルを 28 日とした。

e　B1931003 試験　第 1 群の R-CVP：リツキシマブ（375 mg/m^2，第 1 日目）＋シクロホスファミド（275，375，550 または 750 mg/m^2，第 1 日目）＋ビンクリスチン（1.4 mg/m^2，第 1 日目）＋prednisone（40 mg/m^2，第 1-5 日目）。1 サイクルを 21 日，最大 6 サイクルまで。イノツズマブ　オゾガマイシンは第 2 日目に投与した。

f　B1931003 試験　第 2 群の R-GDP：リツキシマブ（375 mg/m^2，第 1 日目）＋ゲムシタビン（500 または 1000 mg/m^2，第 1 日目）＋シスプラチン（0，37.5，50 または 75 mg/m^2，第 1 日目）＋デキサメタゾン（40 mg，第 1-4 日目）。1 サイクルを 21 日，最大 6 サイクルまで。イノツズマブ　オゾガマイシンは第 2 日目に投与した。

g　合計 1207 例が治験薬の投与を受けた。イノツズマブ　オゾガマイシンを投与されたのは 880 例，イノツズマブ　オゾガマイシンとの併用試験においてリツキシマブのみ投与されたのは 4 例，対照薬を投与されたのは 323 例であった。

1.3.1. 効能・効果（案）および用法・用量（案）

本剤の投与対象は，再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 患者であり，以下に示す効能・効果（案）および用法・用量（案）にて承認申請を行う。

効能・効果（案）：再発又は難治性の前駆 B 細胞性急性リンパ性白血病

用法・用量（案）：

通常，成人にはイノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として，初回サイクルは総投与量 1.8 mg/m^2（体表面積），2 サイクル目以降は寛解状態に応じて総投与量 1.5 mg/m^2 又は 1.8 mg/m^2 を下表の用法・用量で 3 回に分割して 1 時間以上かけて点滴静脈内投与する。1 サイクル目は 21～28 日間を 1 サイクルとし，2 サイクル目以降は 28 日間を 1 サイクルとする。3 サイクルまでに寛解が認められない場合は投与を中止する。なお，患者の状態により適宜減量又は休薬する。

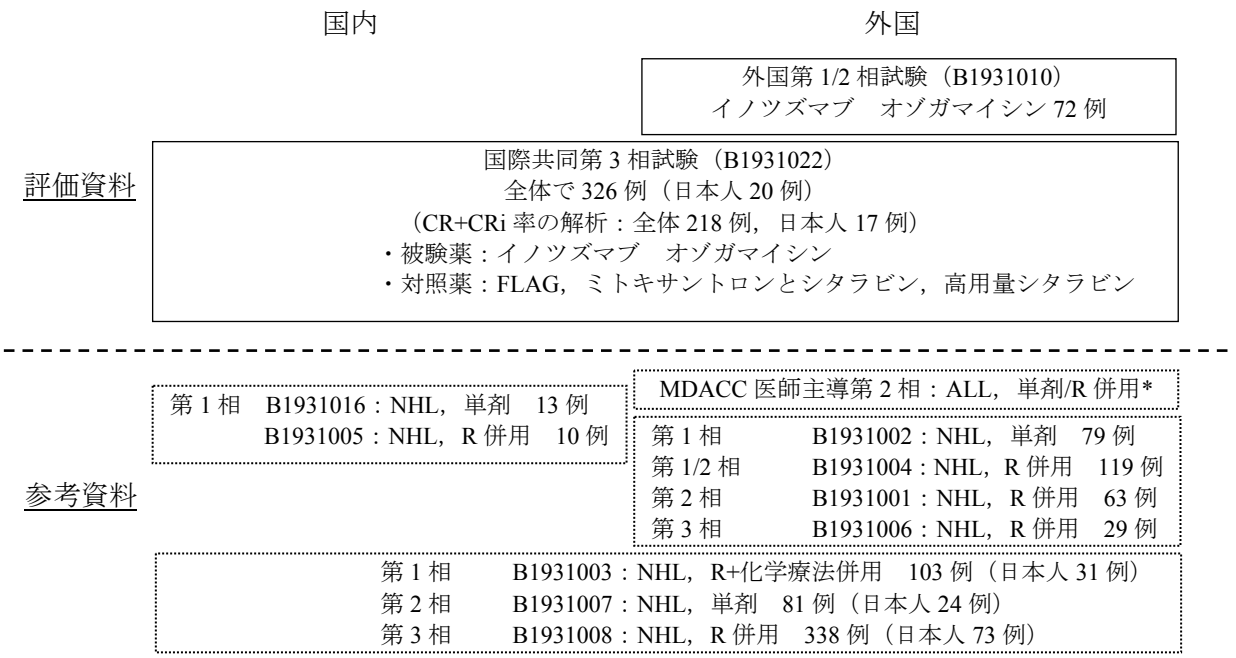
	投与量 mg/m^2（体表面積）		
初回サイクル 21～28 日間[注 2)]	1 日目	8 日目[注 1)]	15 日目[注 1)]
	0.8	0.5	0.5
2サイクル目以降 28 日間[注 3)]	CR 又は CRi が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR 又は CRi が得られなかった場合		
	0.8	0.5	0.5

注 1：±2 日（投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと）
注 2：完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）が得られた場合又は毒性からの回復が必要な場合は，初回サイクルを28日間まで延ばすことができる。
注 3：21~28 日目は休薬する。

1.3.2. 臨床データ・パッケージ

臨床データ・パッケージを Figure 2 に示す。Table 5 に示した 11 試験のうち，再発または難治性の ALL 患者に対する国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）および外国第 1/2 相試験（B1931010 試験）を評価資料とした。主にこれら 2 試験の試験成績からイノツズマブ　オゾガマイシンの再発または難治性の ALL 患者に対する有効性および安全性を評価し，効能・効果（案），用法・用量（案），使用上の注意（案）を設定した。これら 2 試験のうち，日本が参加したのは B1931022 試験である。その他の NHL 患者に対する試験 9 試験は，主に安全性に関するデータとして参考資料に含めた。NHL 患者に対する試験 9 試験のうち，日本人を対象に実施したのは 2 試験（B1931016 試験，B1931005 試験），日本が参加した国際共同試験は 3 試験（B1931003 試験，B1931007 試験，B1931008 試験）であった。

Figure 2.　臨床データ・パッケージ



CR+CRi：完全寛解+血球数の回復を伴わない完全寛解，MDACC：MD Anderson Cancer Center，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），ALL：急性リンパ性白血病，NHL：非ホジキンリンパ腫，R：リツキサン
*MDACC 医師主導第 2 相試験は公表論文のみ

1.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言

再発または難治性の B 細胞性 ALL に対する効能・効果を裏付ける臨床開発は，関連するガイドラインに従って計画，実施および解析した。抗腫瘍薬に関するこれらの規制上のガイダンスを以下に示した。

- 米国食品医薬品局（FDA）
  - Guidance for Industory: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics（2007 年 5 月）[57]
  - Guidance for Industory: Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications（2001 年 10 月）[58]
- 欧州医薬品庁（EMA）
  - Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man v 4.0（2012 年 12 月）[59]
- 厚生労働省
  - 国際共同治験に関する基本的考え方について，通知第 0928010 号（2007 年 9 月）[60]
  - 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について，通知第 1101001 号（2005 年 11 月）[61]

1.4.1. 規制当局による助言

医薬品[redacted]相談

[redacted]に関して，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施した（薬機審長発第[redacted]号[62]）。その結果，[redacted]することは可能であるが，本試験開始前に本剤による静脈閉塞性肝疾患（VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）発現の背景情報を十分に検討し，VOD/SOS 発現のリスクを適切に実施施設および患者に情報提供する必要がある点について助言を得た。また，[redacted]，[redacted]は受け入れ可能であること，[redacted]は可能であるが，[redacted]，[redacted]について留意するようコメントがあった。[redacted]については，[redacted]こと，[redacted]については，[redacted]は可能であるが，[redacted]こと，また，[redacted]，[redacted]点について助言を得た（M1.13.2.1 項）。これらの点を踏まえて，[redacted]し，また[redacted]するとともに，[redacted]を行った。また，[redacted]し，[redacted]できるよう，[redacted]することとした。

医薬品[redacted]相談

本邦での[redacted]に先立ち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を実施した（薬機審長発第[redacted]号[63]）。その結果，[redacted]には，[redacted]を踏まえると，[redacted]における[redacted]ため，[redacted]，[redacted]こと，また，[redacted]，[redacted]，[redacted]について助言を得た（M1.13.2.2 項）。当該[redacted]相談での助言を受けて，[redacted]を行うこととした。

1.4.2. 外国での承認・審査状況

欧州では，2016 年 4 月 14 日に欧州医薬品庁（EMA）へ本剤の承認申請を行い，2017 年 6 月 29 日に承認を受けた。スイスでは，2016 年 8 月 30 日に SwissMedic へ本剤の承認申請を行い，2017 年 7 月 10 日に承認を受けた。米国では，本剤に関する申請資料を米国食品医薬品庁（FDA）へ順次提出し，2016 年 12 月 20 日に承認申請を完了した。また 2017 年 2 月 16 日に優先審査が適用され，2017 年 8 月 17 日に承認を受けた。これまでに欧州連合加盟国（28 ヵ国），アイスランド，ノルウェー，スイス，および米国の 32 ヵ国で承認を受けた（2017 年 8 月 31 日現在）。

その他，[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），および[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）でも本剤の承認申請を行い，審査中である（2017 年 8 月 31 日現在）。

1.5. まとめ

再発または難治性の ALL 患者の予後は悪く，HSCT が唯一，治癒を目指す治療選択肢である。CR/CRi は，再発または難治性の ALL に対する治療効果を評価するのに重要な評価項目であり，通常，CR/CRi を達成できなかった患者の生存期間は短く，予後は不良である。また，移植前の 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。したがって，再発または難治性の ALL の治療では，いち早く CR/CRi，MRD 陰性を達成し，HSCT を施行することが重要である。

再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象にした国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）において，CR+CRi 率は，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群と比較して統計的に有意な改善を示した。OS は，両群の差に統計的な有意差は認められなかったものの［事前に規定した 2 回の中間解析について調整した p 値（片側）の境界値 0.0104 を超えた］，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群と比べて延長した。その他の副次評価項目の MRD 陰性率，DoR，無増悪生存（PFS），および HSCT 施行率でも，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群と比較して改善が認められ，患者報告アウトカムでも，身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退について，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群と比較してスコアが改善した（4 項，M2.7.3 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，好中球減少症，血小板減少症，発熱性好中球減少症，白血球減少症，貧血，リンパ球減少症，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加および VOD/SOS であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で治験薬と関連のある有害事象により投与中止に至った被験者は 9.1%，死亡に至った被験者は 5.5%であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた Grade 3 以上の主な有害事象は，標準的な治療で管理可能であった。推奨された用法・用量において，イノツズマブ　オゾガマイシンは適切に管理することで忍容可能な安全性プロファイルを示した（5 項，M2.7.4 項）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，VOD/SOS を含めた移植関連死が移植の早期で認められたことから，再発または難治性 ALL 患者の治療において，VOD/SOS を含めた移植関連死リスクへの対策を更に強化することが重要となる。

以上，イノツズマブ　オゾガマイシンは，いち早く CR/CRi，MRD 陰性を達成することで，HSCT の実施可能性を高めることが可能な薬剤であり，また，適切に管理することで忍容可能な安全性プロファイルを示した。したがって，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に対して，有用な治療選択肢の 1 つになると考える。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

イノツズマブ　オゾガマイシンは，静脈内投与を目的とした保存剤を含まない無菌の凍結乾燥製剤であり，単回使用のバイアル中に，白色～類白色の塊または粉末として供給される（M3.2.P.1 項；M3.2.P.5.1 項；M3.2.P.7 項）。再発または難治性の ALL および NHL 患者を対象とした臨床試験では，1，3 または 4 mg/バイアルのイノツズマブ　オゾガマイシンを使用した。B1931010 試験では，全被験者に 4 mg/バイアルのイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した（5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書，9.4.2 項）。B1931022 試験では，1 mg/バイアルおよび 4 mg/バイアルのイノツズマブ　オゾガマイシンを使用し，イノツズマブ　オゾガマイシン投与群の大半の被験者に 4 mg/バイアルを投与した（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書，10.1.1 項）。イノツズマブ　オゾガマイシンの生物薬剤学的特性および各バイアルの生物学的同等性については，M2.7.1.1.1.1 項を参照。

3. 臨床薬理に関する概括評価

イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態は，再発または難治性の ALL 患者に対してイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与（B1931022 試験および B1931010 試験）ならびに再発または難治性の NHL 患者に対してイノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与（B1931007，B1931002 および B1931016 試験），イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブを併用投与（B1931004，B1931005，B1931001，B1931006 および B1931008 試験）またはイノツズマブ　オゾガマイシン，リツキシマブおよび化学療法薬を併用投与（B1931003 試験）したときの血清中イノツズマブ　オゾガマイシン濃度の母集団薬物動態解析結果に基づいて主に評価した（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564 および PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。

3.1. 吸収，分布，代謝および排泄

イノツズマブ　オゾガマイシンは点滴静注剤のため，吸収を評価する試験は実施しなかった。

再発または難治性 ALL 患者では，Cycle 4 までに曝露量が定常状態に達した。イノツズマブ　オゾガマイシンの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は 308 ng/mL であり（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，Table 14.4.3.1），母集団薬物動態モデルを用いて推定した Cycle 4 の総濃度-時間曲線下面積（AUC）の平均値は 100,000 ng•hr/mL であった（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement, Appendix 9.5.1）。

In vitro での N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH のヒト血漿タンパク結合率は約 97%であった（M2.6.4.4.2 項）。ヒトにおけるイノツズマブ　オゾガマイシンの総分布容積（中央および末梢コンパートメントの分布容積の合計）は約 12 L であった（M2.7.2.3.4.2 項）。

In vitro におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの主代謝経路は，ヒドラゾン部位の加水分解であった。遊離後の N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の主代謝経路は，非酵素的還元であった（M2.6.4.5 項）。加水分解，酸化および付加は，副次的代謝経路であった。ヒトでは，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の血清中濃度は概して定量下限値（0.05 ng/mL）未満であった（M2.7.2.1.3.1.1.1 項，M2.7.2.2.1.3 項および M2.7.2.3.4.3 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態は，線形クリアランスおよび時間依存性クリアランスを有する 2 コンパートメントモデルにより説明された。再発または難治性の ALL 患者 234 例に

おいて，定常状態におけるイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスは 0.0333 L/hr，終末相の消失半減期は約 12 日であった（M2.7.2.3.4.4 項）。反復投与後，イノツズマブ　オゾガマイシンは Cycle 1 と比べ Cycle 4 で 5.3 倍の蓄積が認められた（M2.7.2.3.3 項）。

再発または難治性の ALL または NHL 患者 765 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果から，体表面積が増加するとイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスおよび中央コンパートメントの分布容積が顕著に増加することが示された（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，6.6.5 項）。なお，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与量は体表面積に基づき算出された。

3.2. 薬物相互作用

3.2.1. 他の薬剤がイノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験結果から，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH は主に非酵素的還元によって代謝されることが明らかとなった（M2.6.4.5.3 項）。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンをシトクロム P450（CYP）またはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）薬物代謝酵素の阻害薬もしくは誘導薬と併用投与したとき，N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH の曝露量が変化する可能性は低いと考える（M2.6.4.5.3 項）。736 例を対象とした母集団薬物動態解析の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンをヒドロキシウレア（抗腫瘍薬），フィルグラスチムまたはレノグラスチム等の G-CSF および P-糖タンパク質（P-gp）阻害薬と併用投与したとき，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに顕著な影響は認められなかった（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564，6.6.7 項）。

3.2.2. イノツズマブ　オゾガマイシンが他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験結果から，臨床濃度で N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH が CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5 の活性を阻害する可能性や CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の活性を誘導する可能性は低いと考えられた（M2.6.4.7.1 項および M2.6.4.7.2 項）。したがって，これらの CYP 酵素の基質となる薬剤とイノツズマブ　オゾガマイシンが臨床的に問題となる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

In vitro 試験結果から，臨床濃度で N-アセチル-γ-カリケアマイシン DMH が UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7，P-gp，乳癌耐性タンパク質（BCRP），有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）2，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 および OATP1B3 の活性を阻害する可能性は低いと考えられた（M2.6.4.7.3 項および M2.6.4.7.4 項）。したがって，これらの酵素またはトランスポーターの基質となる薬剤とイノツズマブ　オゾガマイシンが臨床的に問題となる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

3.3. 薬物動態に及ぼす共変量の影響

イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に及ぼす内因性または外因性要因の影響を母集団薬物動態解析で評価した（M2.7.2.3.5 項）。特殊な集団を対象とした臨床薬理試験は実施しなかった。

3.3.1. 内因性要因

母集団薬物動態解析の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に対して，年齢，性別，人種，腎機能障害および肝機能障害の有意な影響は認められなかった（M2.7.2.3.6 項）。また，再発または難治性 ALL 患者を対象にイノツズマブ　オゾガマイシンを 1.8 mg/m^2/cycle の用量で分割投与したときの単回および反復投与後の薬物動態には，日本人と外国人の間で大きな差異はなかった（M2.7.2.3.1.1 項および M2.7.2.3.1.2 項）。

3.1 項に記したように，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに影響を与える有意な共変量は体表面積であった。したがって，体表面積に基づいた投与法は適切と考えられる（M2.7.2.3.6.4 項）。疾患の種類（ALL および NHL）もイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに影響を与える有意な共変量として特定された。ベースラインの末梢血中芽球割合はイノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態の統計的に有意な変動要因として検出されたが，臨床的には重要ではないと考えられた（M2.7.2.3.6.6 項）。CD22 陽性白血病芽球割合はイノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態に対する有意な共変量ではなかった（5.3.3.5 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-564-Supplement，6.6 項）。

3.3.2. 外因性要因

母集団薬物動態解析の結果から，サルベージ療法の次数，放射線療法歴ならびにヒドロキシウレア（抗腫瘍薬），G-CSF（フィルグラスチムまたはレノグラスチム）または P-gp 阻害薬との併用投与は，イノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに対して有意な共変量ではなかった（M2.7.2.3.7.1 項，M2.7.2.3.7.2 項および M2.7.2.3.7.3 項）。

3.4. 薬物動態／薬力学の関係

3.4.1. 曝露量と有効性／安全性評価項目との関係

再発または難治性の ALL 患者（B1931022 および B1931010 試験）を対象として母集団薬物動態／薬力学解析を実施し，曝露量と有効性および曝露量と安全性の関係を評価した（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628）。

3.4.1.1. 曝露量と有効性評価項目との関係

CR/CRi および MRD に対する投与群-反応解析および曝露-反応解析

本解析では，2 種類のロジスティック回帰分析により有効性評価項目（治験担当医師の評価による CR/CRi 達成および MRD 陰性達成）を評価した。1 つ目の解析では，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露の指標として曝露量パラメータではなく投与群の情報を使用し，イノツズマブ　オゾガマイシン群が対照群に対して良好な結果を示すオッズ比を推定した。2 つ目の解析では，イノツズマブ　オゾガマイシン群のみを対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露と薬物反応の関係を評価した。

ECOG パフォーマンス・ステータス（ECOG PS）および末梢血中芽球数が同条件の場合，イノツズマブ　オゾガマイシン群における CR/CRi 達成のオッズは対照群と比較して約 7 倍高かった。同様に，ECOG PS および末梢血中芽球数が同条件の場合，イノツズマブ　オゾガマイシン群にお

ける MRD 陰性達成のオッズは対照群と比較して約 13 倍高かった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement）。

本解析により，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露［平均血清中濃度（C_{avg}）］と CR/CRi 達成との間に統計的に有意な関連が認められた。また，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合も，CR/CRi 達成に対する有意な予測因子であった（M2.7.2.5 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露（C_{avg}）と MRD 陰性達成との間にも統計的に有意な関連が認められた。また，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合および細胞遺伝学的特性も，この曝露-反応モデルにおける有意な予測因子であった（M2.7.2.5 項）。

OS および PFS に対する投与群-反応解析および曝露-反応解析

イノツズマブ　オゾガマイシン群または対照群の OS の time-to-event 分析の最終モデルにおいて，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行が，OS の延長と有意に関連していた。MRD 陰性を達成した被験者は，MRD 陰性を達成しなかった被験者に比べて OS の中央値が 1.57 倍長く，治験薬投与後に HSCT を施行した被験者は HSCT を施行しなかった被験者に比べて OS の中央値が 2.5 倍長かった。これら以外に OS の延長に影響を与えた因子は，ベースラインのヘモグロビンが高値であること，ならびにベースラインのアルカリホスファターゼ（ALP），LDH，血小板数および体重が低値であることであった。MRD 陰性となり治験薬投与後に HSCT を施行した ALL 患者の割合は，対照群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で有意に高かった。本 time-to-event モデルによる投与群-反応解析の結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して OS を延長する可能性を支持するものであった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628，Table 34，M2.7.2.5 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の OS の time-to-event 分析の最終モデルにおいて，CR/CRi 未達成の被験者において OS の有意な短縮が認められた。OS の有意な延長が認められた被験者は，治験薬投与後に HSCT を施行した被験者および MRD 陰性を達成した被験者であった。これら以外の OS の延長に影響を与えた因子は，ベースラインの年齢および体重が低値であること，ならびにベースラインのヘモグロビンおよび血小板が高値であることであった。本解析において，OS と関連があると考えられる CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れない場合には，イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{avg} が高値であることは OS 延長の有意な予測因子であった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628，Table 34，M2.7.2.5 項）。

PFS の time-to-event 分析の最終モデルにおいて，CR/CRi を達成した被験者は，CR/CRi を達成しなかった被験者に比べて PFS の中央値が 2.20 倍長く，治験薬投与後に HSCT を施行した被験者は HSCT を施行しなかった被験者に比べて PFS の中央値が 1.45 倍長かった。CR/CRi を達成した ALL 患者の割合は，対照群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で 2 倍高かった。本 time-to-event モデルによる曝露-反応解析の結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して PFS を延長する可能性を支持するものであった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628，Table 35）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群または対照群の PFS の time-to-event 分析の最終モデルにおいて，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行が，PFS の延長と有意に関連していた。CR/CRi を達成した被験者でも PFS の有意な延長が認められた。CR/CRi を達成しなかったアジア人被験者

では PFS の有意な短縮が認められた。これら以外の PFS の延長に影響を与えた因子は，ベースラインのヘモグロビンおよび血小板が高値であること，ならびにベースラインの好中球数および ALP が低値であることであった。MRD 陰性となり治験薬投与後に HSCT を施行した ALL 患者の割合は，対照群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で有意に高かった。本 time-to-event モデルによる曝露-反応解析の結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の対照群に対して PFS を延長する可能性を支持するものであった（M2.7.2.5 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の PFS の time-to-event 分析の最終モデルにおいて，MRD 陰性および治験薬投与後の HSCT の施行が，PFS の延長と有意に関連していた。CR/CRi を達成しなかった被験者では PFS の有意な短縮が認められた。CR/CRi を達成しなかったアジア人被験者では PFS の有意な短縮が認められた。これら以外の PFS の延長に影響を与えた因子は，ベースラインの年齢が低値であること，ならびにベースラインのヘモグロビンおよび血小板が高値であることであった。本解析において，PFS と関連があると考えられる CR/CRi 達成および MRD 陰性を予測因子として組み入れない場合には，イノツズマブ　オゾガマイシンの C_{avg} が高値であることは PFS 延長の有意な予測因子であった（M2.7.2.5 項）。

3.4.1.2. 曝露量と安全性評価項目との関係

本曝露-反応解析により，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露および治験薬投与後の HSCT は，肝毒性に関する外部評価委員会（HEAB）判定による VOD/SOS の予測において，統計的に有意な独立したリスク因子であることが明らかとなった（5.3.4.2 項，PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement，Table S15）。解析は多変量（すべての共変量を入れた）ロジスティック回帰モデルに基づいて実施した。他の肝毒性の評価項目［総ビリルビン増加，肝毒性関連の集積用語に該当する有害事象，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加または治験担当医師の報告による VOD/SOS］もしくは血液学的毒性の評価項目（好中球減少症，血小板減少症）には，明らかな曝露-反応関係は認められなかった（M2.7.2.5 項）。

非結合カリケアマイシンの大部分が定量下限値未満であったことから，安全性に対する非結合カリケアマイシンの関連性を適切に評価することはできなかった（M2.7.2.5 項）。

曝露量および心拍数で補正した QT 間隔（QTc）

250 例の再発または難治性 ALL またはその他の血液がん患者を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンをそれぞれ 1.8 mg/m^2/cycle（各サイクルの 1 日目に 0.8 mg/m^2，8 日目および 15 日目に 0.5 mg/m^2 を投与）または 1.8 mg/m^2（4 週間に 1 回）の用量で投与したときのデータを用いて曝露-反応解析を行った。その結果，Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の中央値は，再発または難治性 ALL 患者における平均 C_{max} の推定値（371 ng/mL）の濃度ではベースラインから 2.53 msec（97.5 パーセンタイル値：4.92 msec）増加し，その 1.5 倍（569 ng/mL）の濃度では 3.87 msec（97.5 パーセンタイル値：7.54 msec）増加した（M2.7.2.5 項）。

B1931022 試験の再発または難治性 ALL 患者における QTcF のベースラインからの変化に関する中心傾向の解析の結果，両側 90% CI の上限値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 21.1 msec（Cycle 4 Day 1 の投与後 1 時間に観測），治験担当医師が選択した化学療法群で 21.2 msec（Cycle 2 Day 1 の投与後 1 時間に観測）であった（M2.7.2.5 項）。

B1931010 試験において B1931022 試験と同じ用法・用量でイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 48 例においても，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群と類似した結果が認められた（5.3.5.2 項，B1931010 試験総括報告書，Table 14.3.4.6.1.2）。

3.5. 免疫原性

B1931022 試験および B1931010 試験では，被験者の 3.0%［全体で 7/236 例，B1931022 試験で 4.3%（7/164 例），B1931010 試験で 0%（0/72 例）］が抗薬物抗体（ADA）陽性であったが，中和抗体（nAb）陽性の被験者は認められなかった（M2.7.2.3.9.1 項および M2.7.2.3.9.3 項）。ADA の産生は，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後のクリアランスに影響を及ぼさなかった（M2.7.2.3.9.4 項）。

3.6. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量

推奨臨床用法・用量の妥当性については M2.7.2.3.10 項に記載されており，以下に要約する。

B 細胞性 ALL 細胞株は B 細胞性 NHL 細胞株よりもカリケアマイシンおよびイノツズマブ　オゾガマイシンに対する感受性が高い[64]。B 細胞性 ALL 腫瘍細胞はリンパ節や腫瘤内ではなく主に循環血中に存在するため，B 細胞性 ALL 腫瘍細胞に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量は B 細胞性 NHL 腫瘍細胞よりも高いと仮定した。また，月 1 回の投与レジメンと比較して週 1 回のレジメンは，ALL 腫瘍細胞に対する薬剤の曝露量が投与間隔中に一定に維持されると仮定した。

再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者におけるイノツズマブ　オゾガマイシンの安全性および臨床効果については，MD Anderson Cancer Center（MDACC）で実施された IIR によって最初に評価された（MDACC 医師主導 2009-0872 試験）[65]。本試験の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシン 1.8 mg/m^2 を 1 サイクル 21～28 日として，1 日目（0.8 mg/m^2），8 日目（0.5 mg/m^2），および 15 日目（0.5 mg/m^2）に投与する分割投与レジメンは，1.8 mg/m^2 を 21～28 日ごとに投与する月 1 回投与レジメンと同様に有効であり，肝機能検査値の上昇および infusion related reaction（以降「infusion reaction」）の発現頻度は月 1 回投与レジメンの場合よりも低いと結論された。

B1931010 試験では，再発または難治性の ALL 患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシン単剤の分割投与レジメンについて検討した。安全性および有効性パラメータに基づいてイノツズマブ　オゾガマイシンの第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定するため，第 1 相用量漸増パートを計画した。28 日サイクルの累積用量が 1.2，1.6 および 1.8 mg/m^2/cycle となるように，週 1 回投与または 2 週間ごとに 1 回投与のスケジュールでイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した。1.8 mg/m^2/cycle 群で 1/9 例にリパーゼ増加の DLT が発現した。この DLT は初回に 0.8 mg/m^2 を投与した後に発現したものであり，この初回の投与量は 3 用量群で同一であった。したがって，高用量の投与により発現した DLT ではなかった。Grade 3 以上の肝機能関連の有害事象に関しては，1.6 mg/m^2/cycle 群と 1.8 mg/m^2/cycle 群間で明確な差はなく，両群とも Grade 3 の ALT 増加が 1 件発現したのみであった。その他の DLT は認められなかった。全用量群にわたって CR/CRi が認められた。1.2 mg/m^2 投与群で CR/CRi を達成した被験者は，1.6 mg/m^2 投与群および 1.8 mg/m^2 投与群で CR/CRi を達成した被験者と比較して，MRD 陰性を達成するまでの時間が長かった。被験者数が限られているものの，探索的解析結果より，用量と MRD 陰性との間に相関が示唆された。CR+CRi 率は 1.8 mg/m^2/cycle 群で 89%（8/9 例が CR/CRi を達成）と最も高く，1.8 mg/m^2/cycle 群

では CR/CRi を達成したすべての被験者が MRD 陰性を示した。休薬に至った有害事象は 1.8 mg/m^2/cycle 群の被験者 78%で報告された。本試験では最大耐量（MTD）に到達しなかったが，本試験で得られた有効性および安全性プロファイルに基づき，また，速やかに寛解導入を行うことの重要性を考慮した結果，推奨開始用量／cycle を 1.8 mg/m^2/cycle に決定した。本用量では休薬を伴う有害事象の発現率が高く，用量が制限されるため，より高い用量については検討せず，寛解導入後のサイクルでは減量を推奨することとした。NHL 患者を対象とした過去の試験の薬物動態の結果から，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量は治療サイクル数とともに増加することが示されており，本結果は寛解導入後のサイクルでの減量を支持するものであった（5.3.5.1 項，B1931022 試験総括報告書補遺，9.2 項）。したがって，RP2D は 1.8 mg/m^2/cycle（ただし用量を分割し，28 日サイクルで 1 日目に 0.8 mg/m^2 投与，8 日目および 15 日目に 0.5 mg/m^2 投与）とし，CR/CRi が得られた場合は 1.6 mg/m^2/cycle（28 日サイクルで 1 日目に 0.8 mg/m^2 投与，8 日目および 15 日目に 0.4 mg/m^2 投与）に減量することとした。

以上から，MDACC 医師主導 2009-0872 試験および B1931010 試験の結果に基づき，B1931022 試験で用いる用法・用量を設定した。B1931022 試験で用いられ，治療用として推奨される用法・用量を Table 6 に示す。

Table 6.　B1931022 試験で用いられ，治療用として推奨されるイノツズマブ　オゾガマイシンの用法・用量

	投与量 mg/m^2（体表面積）		
	1 日目	**8 日目[注 1)]**	**15 日目[注 1)]**
初回サイクル 21～28 日間[注 2)]	0.8	0.5	0.5
2 サイクル目以降 28 日間[注 3)]	CR 又は CRi が得られた場合		
	0.5	0.5	0.5
	CR 又は CRi が得られなかった場合		
	0.8	0.5	0.5

注 1：±2 日（投与間隔は少なくとも 6 日間おくこと）

注 2：完全寛解（CR）又は血球数の回復を伴わない完全寛解（CRi）が得られた場合又は毒性からの回復が必要な場合は、初回サイクルを 28 日間まで延ばすことができる。

注 3：21～28 日目は休薬する。

4. 有効性の概括評価

4.1. 有効性を評価する急性リンパ性白血病（ALL）試験の概要

再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性データとして，ファイザー社が実施した臨床試験 2 試験（B1931022 試験および B1931010 試験）のデータを示した。B1931022 試験の結果からイノツズマブ　オゾガマイシンの有効性が示され，B1931010 試験の結果からは B1931022 試験の結果が支持された。また，公表論文に基づき MDACC が実施した IIR（2009-0872）の結果も示した。

4.1.1. B1931022 試験

4.1.1.1. 試験デザイン

B1931022 試験は，イノツズマブ　オゾガマイシン単剤投与と治験担当医師が選択した標準化学療法（FLAG[37]，MXN/Ara-C[38] または HIDAC[39]）とを比較する，多施設共同，無作為化（1：1），非盲検国際共同第 3 相試験であった。主な選択基準は，18 歳以上で，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 CD22 陽性[a]ALL 患者であった（M2.7.3.1.2.1 項）。

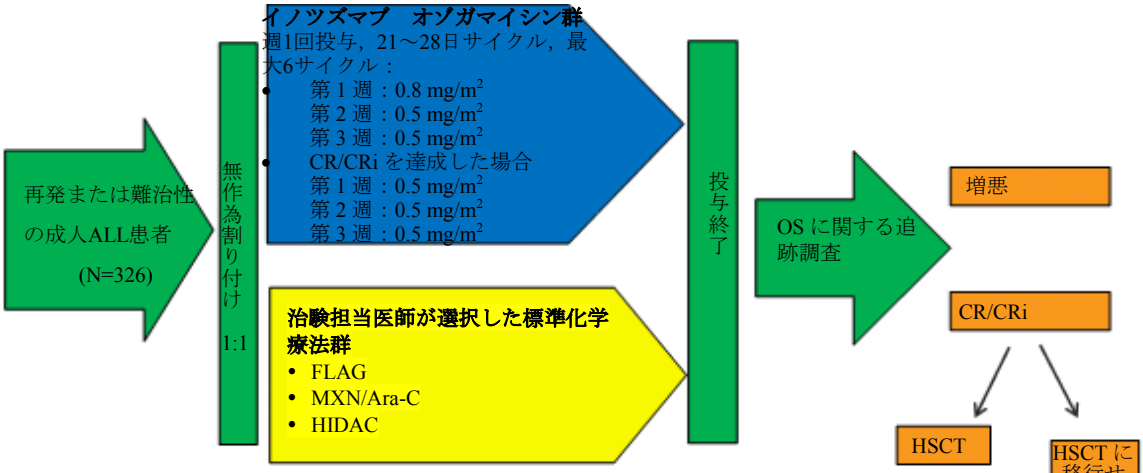
本治験では，十分に有効性が検討できるように計画した。投与方法が，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群とで異なるため，非盲検とした。

試験デザインを Figure 3 に示した。本治験では初回寛解の DoR（水準：12 ヵ月未満，12 ヵ月以上），サルベージ療法（水準：1 次サルベージ，2 次サルベージ）および無作為割り付け時の年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）の 3 つの層別因子[b]を用いた層別割り付けを行った。層別因子には ALL 患者の予後因子として知られる因子を選択した[13,18,65]。層別因子の年齢の水準には，ALL 患者の特徴として知られる一般的な基準を選択した。重要な予後因子として，特定の染色体異常［t (4;11)および t (9;22)を含む］が報告されているが，染色体異常を有する患者が治験に組み入れられることは比較的少ないと考えられた。2 次サルベージ療法の適応となる被験者の登録は，治験全体の被験者数の 33%未満に制限した。

[a] CD22 陽性のカットオフ値は，治験開始時は CD22 陽性白血病芽球 20%以上と規定していたが，治験実施計画書改訂 2 版からは形態学的評価で骨髄中芽球 5%以上とした（B1931022 治験実施計画書）。

[b] 本 2.5.4 項では，「層別因子」はファイザー社の被験者登録システム［音声自動応答システム（IVRS）］に基づく無作為割り付け時の層別因子を指すこととし，症例報告書に基づく層別因子は個別に明記した。

Figure 3.　試験デザイン: B1931022 試験



主要評価項目
- 血液学的完全寛解（CR+CRi）率 [a]
- OS[b]

副次評価項目
- MRD 陰性率，DoR，PFS，HSCT 施行率，PRO，安全性

ALL：急性リンパ性白血病，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，OS：全生存，PFS：無増悪生存，PRO：患者報告アウトカム，ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

a.　CR＋CRi 率の解析対象集団は，ITT218 集団とした。

b.　OS の最終の解析対象集団は，ITT 集団（全 326 例）とした（252 件の OS イベントが観察された後）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与方法を Table 6 に示した。HSCT への移行，もしくは病勢進行（PD）または忍容できない毒性が認められるまで投与を継続し，最大 6 サイクルまで投与した。同種 HSCT の施行を予定するイノツズマブ　オゾガマイシン群の被験者には，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を 2 サイクルもしくは CR/CRi を達成するために必要な最小サイクル数（2 サイクル後に CR/CRi 未達成の場合）に制限することを推奨した。

治験担当医師が選択した標準化学療法群

治験担当医師が選択した標準化学療法（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）を投与した。FLAG または MXN/Ara-C は最大 4 サイクル投与した。HIDAC は最大 2 サイクル，各サイクル 12 時間ごとに最大 12 回投与した。投与方法の詳細は，総括報告書補遺 9.4 項に示した。休薬または減量は，各治験実施施設のガイドラインまたは標準治療に基づいて行うこととした。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では，無作為割り付け前に治験担当医師がいずれかの標準化学療法（FLAG，MXM/Ara-C または HIDAC）を被験者ごとに選択した。これらの標準化学療法は，複数の ALL の専門家と相談した上で選択した。

有効性の評価項目

本 2.5.4 項に示した有効性の評価項目を Table 7 に示した。

主要評価項目は，盲検下外部評価項目判定委員会（EAC）判定による血液学的完全寛解（CR+CRi）と OS で，主要な解析対象集団はそれぞれ最初に無作為割り付けした 218 例［intent-to-treat（ITT）218 集団］および無作為割り付けを行った全 326 例（ITT 集団）とした。EAC 判定による血液学的完全寛解（CR+CRi）および OS は，白血病の治療薬を対象とした臨床試験の評価項目に関する現行のガイドラインに基づき主要評価項目とした[59,60,61,66,67]。

CR および CRi の EAC による評価の手順は，まず病理医が骨髄中芽球（中央検査機関による測定）が 5%未満であるかどうかを確認し，5%未満であった被験者については血液専門医が画像検査評価を確認した（総括報告書補遺の EAC 規約参照）。また，CR は達成したが，次治療の HSCT の前処置の前までに好中球数または血小板数が完全に回復していない被験者もいることが想定されたため，CRi を主要評価項目に含めた。好中球数または血小板数の回復の遅延は，既存疾患に対する治療および治験薬に起因するものと考えられた。EAC による評価のタイミング，頻度および評価項目の種類は独立した中央評価項目と同様，共同研究グループが大規模試験で用いたものと一致またはそれを上回るものであった[68,69]。

CR および CRi は，標準的な基準により定義した[66]。造血能の回復は，好中球絶対数（ANC）が G-CSF の補助投与なく 1000/μL 以上かつ血小板数が 100,000/μL 以上で達成したと判断した。この基準は最近の多くの臨床試験と比べて厳しい基準である。CR は，過去のイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験でも有効性の評価項目として用いてきたが，B1931022 試験では，CRi を主要評価項目である血液学的完全寛解（CR+CRi）の一部として用いることとした。過去の臨床試験では，CRi を達成した被験者が，MRD 陰性を達成し，HSCT を施行できるようになったことが報告されている。MRD 陰性とその後の HSCT 施行との間には強い相関がある[4,70,71,72]。

無作為割り付けしたものの治験薬を投与しなかった治験担当医師が選択した標準化学療法群の 13 例をすべて寛解例と仮定した ITT218 集団での感度分析からは CR+CRi 率の結果の頑健性が，部分集団解析からは CR+CRi 率の結果の部分集団間での一貫性が裏付けられた。また，ITT218 集団での CR+CRi 率の EAC 判定および治験担当医師判定の一致性は高かった（4.1.1.5.1 項）。これらのことから，血液学的完全寛解（CR+CRi）は，治験担当医師の認識またはバイアスによる影響を大きく受けることのない客観的な判定に基づく評価項目と考えられた。

なお，B1931022 試験の治験実施計画書の改訂第 3 版（2014 年 3 月 28 日発行）では OS の評価を「重要な副次評価項目」としているが，2014 年 10 月 20 日に実施した FDA との面談で，血液学的完全寛解（CR+CRi）だけでなく OS も主要評価項目として統計解析計画書を改訂することを推奨された。これを受けて 2014 年 12 月 15 日付で統計解析計画書を改訂した。

OS は，無作為割り付けされた日から死亡日（死因を問わない）までの期間とし，無作為割り付けから 5 年後あるいは最終被験者の無作為割り付けから 2 年間のいずれか早い時点まで追跡調査することとした。

副次評価項目は，治験担当医師判定による血液学的完全寛解（CR+CRi），MRD 陰性（中央検査機関で実施されたフローサイトメトリー法にて 10^4 個の単核細胞中に異形細胞が 1 つ未満である

こと），DoR，PFS，HSCT 施行および European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire（EORTC QLQ-C30）と EuroQol-5Dimensions Questionnaire（EQ-5D）を用いて評価した患者報告アウトカムとした。MRD 陰性，DoR，PFS および HSCT 施行は，有効性を説明または予測することから副次評価項目とした。

MRD 陰性は OS と関連する ALL の重要な予後指標であることが明らかにされていることからも，MRD 陰性は，抗腫瘍効果の指標として重要な評価項目である。

Table 7.　本 2.5.4 項に示したデータの有効性評価項目，解析対象集団およびデータカットオフ日：B1931022 試験

評価項目	解析対象集団	データカットオフ日
主要評価項目		
CR/CRi（EAC 判定）	ITT218	2014 年 10 月 2 日 [a]
OS	ITT	2016 年 3 月 8 日
副次評価項目		
CR/CRi（治験担当医師判定）	ITT，ITT218	2016 年 3 月 8 日
MRD 陰性	ITT218（EAC 判定による CR/CRi 達成者）	2014 年 10 月 2 日 [a]
	ITT（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	2016 年 3 月 8 日
DoR（治験担当医師判定）	ITT218（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	2016 年 3 月 8 日
	ITT（治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）	2016 年 3 月 8 日
PFS	ITT	2016 年 3 月 8 日
HSCT 施行	ITT	2016 年 3 月 8 日
PRO	ITT	2016 年 3 月 8 日

Source：B1931022 試験（5.3.5.1.1）総括報告書，B1931022 試験（5.3.5.1.2）総括報告書補遺
CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，EAC：評価項目判定委員会， HSCT：造血幹細胞移植，ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，MRD：微小残存病変，PFS：無増悪生存，OS：全生存，PRO：患者報告アウトカム
a.　無作為割り付け後，少なくとも 3 ヵ月観察された。

疾患の臨床評価は，スクリーニング時，Cycle 1，2 および 3 の Day 16～28，以降 1～2 サイクルごと（もしくは臨床的に必要な場合），投与終了時来院日（当該来院前 28 日以内に実施した場合は不要），また，追跡期間中，無作為割り付け後 1 年間は 12 週（±1 週）ごと，2 年目は 24 週（±2 週）ごとに実施した。すべての臨床的判断は，EAC の評価ではなく，治験担当医師による評価に従った。投与終了時来院日より後の評価は，治験担当医師のみが評価した。有効性の各評価（特に DoR および PFS）の精度を上げるため，評価の回数を頻回に規定した。

有効性の評価項目の詳細は，M2.7.3.1.3.2.1 項に示した。

4.1.1.2. 統計解析方法と解析対象集団

4.1.1.2.1. 統計解析方法

統計解析方法の詳細は，統計解析計画書および M2.7.3.1.3.3.1 項に示した。

目標被験者数は，第一種の過誤確率である 0.025（片側）を CR+CRi と OS に均等に分配して，CR+CRi 率および OS の両群間の差を個別に評価できるように算出した。目標被験者数を 218 例としたとき，イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群の

CR+CRi 率をそれぞれ 61%および 37%と仮定すると，有意水準 0.0125（片側）でこの差を検証するときの検出力は 88.5%であった。また，目標被験者数 325 例に対し 248 件の OS イベントをもって，有意水準 0.0125（片側），検出力 80%で臨床的に意義のある改善の差が検出できるように計画した［イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群の OS 中央値をそれぞれ 6.45 および 4.30 ヵ月，HR 0.67 と仮定］（M2.7.3.1.3.3.1.1 項）。

血液学的完全寛解（CR+CRi）率

2014 年 6 月 26 日までに無作為割り付けした ITT218 集団を対象に，データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点での EAC 判定による CR+CRi 率を解析した。なお，このデータカットオフ時点では無作為割り付け後少なくとも 3 ヵ月観察していた。カイ二乗検定または Fisher の正確確率検定（被験者数が 5 例未満の場合）を用いて，イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群の CR+CRi 率を有意水準 0.0125（片側）で比較した。各群の EAC 判定による CR+CRi 率およびその 95%CI を算出し，CR+CRi 率の差とその 97.5%CI を推定した。2014 年 10 月 2 日のデータカットオフ時点に基づく mITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率および 2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点に基づく ITT218 集団および ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率も解析した。

全生存（OS）

OS は，治験実施計画書に従い，2 回の中間解析を実施した。1 回目の中間解析（データカットオフ日：2014 年 4 月 21 日）では早期無効中止について，2 回目の中間解析（データカットオフ日：2015 年 1 月 19 日）では早期無効中止および早期有効中止について評価した。OS の最終解析は，2016 年 3 月 8 日時点のデータカットオフに基づく ITT 集団を対象に実施した（252 件の OS イベントが観察された後）。両群の OS を層別ログランク検定を用いて有意水準 0.0125（片側）で比較した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて，HR およびその両側 97.5%CI を示した。各群の OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，両側 95%CI とともに示した。

本 2.5.4 項に示した MRD 陰性，DoR，PFS，HSCT 施行および患者報告アウトカムの主な解析対象集団およびデータカットオフ日は，Table 7 に示した。

4.1.1.2.2. 解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団を Table 8 に示した。

- Intent-to-treat（ITT）集団：無作為に割り付けられたすべての被験者で構成される。被験者が割り付けられた治験薬に基づいて構成される。

  - ITT218 集団：ITT 集団の部分集団であり，最初に無作為割り付けした 218 例の被験者で構成される。事前に規定した統計解析計画書のとおり，本集団は CR+CRi 率の主要な解析対象集団である。DoR の主要な解析対象集団は，ITT218 集団のうち治験担当医師判定による CR/CRi を達成した被験者とし，MRD の主要な解析対象集団は，ITT218 集団のうち EAC 判定で CR/CRi を達成した被験者とした。

- Modified intent-to-treat（mITT）集団：無作為割り付けし治験薬が投与されたすべての被験者で構成される。実際に投与された治験薬にかかわらず，被験者が割り付けられた治験薬に基づいて構成される。

  - mITT218 集団：mITT 集団および ITT218 集団の部分集団であり，最初に無作為割り付けした 218 例のうち治験薬を投与した被験者で構成される。本集団は CR+CRi 率の感度分析に関する解析対象集団である。

Table 8.　主要な解析対象集団：B1931022 試験

集団	合計	イノツズマブ　オゾガマイシン	治験担当医師が選択した標準化学療法[a]
ITT[b]	326（20）	164（13）	162（7）
mITT[c]	307（19）	164（13）	143（6）
ITT218	218（17）	109（11）	109（6）
mITT218[d]	205（16）	109（11）	96（5）

Source：M2.7.3項 Table 7　　被験者数
（ ）：日本人被験者数
ITT：intent-to-treat，mITT：modified intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，mITT218：modified intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，HIDAC：高用量シタラビン
a. 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。
b. データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で無作為割り付けされた全 326 例を含む ITT 集団
c. 治験担当医師が選択した標準化学療法群に無作為割り付けされた ITT 集団の 19 例は投与を受けなかったので，mITT 集団から除外した（総括報告書補遺 Table 14.1.3 参照）。
d. 治験担当医師が選択した標準化学療法群に無作為割り付けされた ITT218 集団の 13 例（イノツズマブ　オゾガマイシン群 0 例）は投与を受けなかったため，mITT218 集団から除外した（総括報告書補遺 Table 14.1.3.1 参照）。

4.1.1.3. 被験者の内訳

本治験に無作為に割り付けられた 326 例（ITT 集団）のうち，307 例（94.2%）が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。治験担当医師が選択した標準化学療法群の 19 例は，無作為割り付けしたものの，治験薬の投与を受けなかった（Table 8）。データカットオフ時点で，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 23.8%（39/164 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 9.3%（15/162 例）は治験薬の投与を中止していたが，追跡調査は継続していた（M2.7.3 項 Table 22）。主な投与中止理由は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，寛解 39.0%（64/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，抵抗性疾患 43.4%（62/143 例）および寛解 14.7%（21/143 例）であった（M2.7.3 項 Table 8）。

ITT 集団の被験者の地域は，大部分が北米 47.2%（154/326 例）および欧州 39.0%（127/326 例）で，アジアおよびその他はそれぞれ 13.2%（43/326 例）および 0.6%（2/326 例）であった（総括報告書補遺 Table 14.1.2）。

<日本人集団>

日本人集団では，本治験に無作為に割り付けられた 20 例（ITT 集団）のうち，19 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。データカットオフ時点で，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 100%（13/13 例）の被験者が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は，寛解 53.8%（7/13 例），有害事象および抵抗性疾患各 15.4%（2/13 例）であった。治験担当医師が選択した標準化

学療法群でも被験者の 100%（6/6 例）が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は，PD または再発，および寛解各 33.3%（2/6 例）であった（M2.7.3.2.1.1.2 項）。

4.1.1.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

全般的に，主な人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，ITT 集団および ITT218 集団の間で同様であった。両集団とも，男性（約 60%）および白人（約 71%）の被験者が半数以上であった。また，両集団とも，年齢の中央値は約 47 歳（範囲：18～79 歳）であり，55 歳未満の被験者が半数以上であった（Table 9）。

ITT 集団では，サルベージ療法（1 次サルベージ，2 次サルベージ：症例報告書に基づく）および Ph+患者の割合は，全般的にイノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群とで同様であった（Table 9）。ベースライン時の骨髄中芽球の割合が 50%以上の被験者の割合も，両群間で同様であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 66.5%（109/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 69.8%（113/162 例）］（総括報告書補遺 Table 14.1.2.4）。また, HSCT 施行歴ありの被験者の割合も両群間で同様であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 17.7%（29/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 19.1%（31/162 例）］（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.2）。

ITT 集団では，全般的にイノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群の人口統計学的特性およびベースライン時の特性には差は認められず，今後想定されるイノツズマブ　オゾガマイシンの投与対象患者集団を反映していた。

<日本人集団>

全般的に，主な人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は，ITT 集団および ITT218 集団の間で同様であった。両集団とも，女性の被験者が過半数であった。また，両集団とも，年齢の中央値は 44 歳（範囲：24～66 歳）であり，55 歳未満の被験者が半数以上であった（日本人追加解析 Table 14.1.2.1.722）。

ITT 集団では，1 次サルベージ療法（症例報告書に基づく，以下同様）の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 38.5%（5/13 例）および 28.6%（2/7 例），2 次サルベージ療法の割合は，それぞれ 53.8%（7/13 例）および 71.4%（5/7 例）であった。Ph+患者の割合は，治験担当医師が選択した標準化学療法群がイノツズマブ　オゾガマイシン群に比べて多かった［それぞれ 71.4%（5/7 例），30.8%（4/13 例）］（Table 9）。ベースライン時の骨髄中芽球の割合が 50%以上の被験者の割合は，両群間で同様であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 69.2%（9/13 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 71.4%（5/7 例）（日本人追加解析 Table 14.1.2.4.722）。また，HSCT 施行歴ありの被験者の割合も両群間で同様であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 30.8%（4/13 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 42.9%（3/7 例）］（M2.7.3.2.1.1.5 項）。

Table 9.　人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT 集団，ITT218 集団）

特性	イノツズマブ　オゾガマイシン				治験担当医師が選択した標準化学療法[a]			
	ITT		ITT218		ITT		ITT218	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=109)	日本人 (N=11)	全集団 (N=162)	日本人 (N=7)	全集団 (N=109)	日本人 (N=6)
年齢（歳）								
中央値（範囲）	46.5 (18-78)	46.0 (29-66)	47.0 (18-78)	49.0 (29-66)	47.5 (18-79)	37.0 (24-64)	47.0 (18-79)	36.5 (24-63)
55歳未満	104 (63.4)	8 (61.5)	66 (60.6)	6 (54.5)	103 (63.6)	4 (57.1)	69 (63.3)	4 (66.7)
55歳以上	60 (36.6)	5 (38.5)	43 (39.4)	5 (45.5)	59 (36.4)	3 (42.9)	40 (36.7)	2 (33.3)
65歳未満	134 (81.7)	10 (76.9)	86 (78.9)	8 (72.8)	140 (86.4)	7 (100)	95 (87.2)	6 (100)
65歳以上	30 (18.3)	3 (23.1)	23 (21.1)	3 (27.3)	22 (13.6)	0	14 (12.8)	0
性別								
男性	91 (55.5)	5 (38.5)	61 (56.0)	5 (45.5)	102 (63.0)	4 (57.1)	73 (67.0)	3 (50.0)
女性	73 (44.5)	8 (61.5)	48 (44.0)	6 (54.5)	60 (37.0)	3 (42.9)	36 (33.0)	3 (50.0)
人種								
白人	112 (68.3)	0	76 (69.7)	0	120 (74.1)	0	79 (72.5)	0
黒人	4 (2.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.9)	0	2 (1.8)	0
アジア人	31 (18.9)	13 (100)	17 (15.6)	11 (100)	24 (14.8)	7 (100)	17 (15.6)	6 (100)
その他／詳細不明	17 (10.4)	0	15 (13.8)	0	15 (9.3)	0	11 (10.1)	0
ECOGパフォーマンス・ステータス								
0	62 (37.8)	6 (46.2)	43 (39.4)	6 (54.5)	61 (37.7)	3 (42.9)	45 (41.3)	3 (50.0)
1	81 (49.4)	6 (46.2)	51 (46.8)	4 (36.4)	80 (49.4)	4 (57.1)	53 (48.6)	3 (50.0)
2	21 (12.8)	1 (7.7)	15 (13.8)	1 (9.1)	20 (12.3)	0	10 (9.2)	0
不明	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0
サルベージ療法（症例報告書に基づく）								
1次サルベージ	111 (67.7)	5 (38.5)	74 (67.9)	5 (45.5)	104 (64.2)	2 (28.6)	68 (62.4)	2 (33.3)
2次サルベージ	51 (31.1)	7 (53.8)	33 (30.3)	5 (45.5)	57 (35.2)	5 (71.4)	40 (36.7)	4 (66.7)
その他[b]	2 (1.2)	1 (7.7)	2 (1.8)	1 (9.1)	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0
初回寛解の持続期間（症例報告書に基づく）								
12ヵ月未満	98 (59.8)	9 (69.2)	62 (56.9)	8 (72.7)	108 (66.7)	6 (85.7)	72 (66.1)	5 (83.3)
12ヵ月以上	66 (40.2)	4 (30.8)	47 (43.1)	3 (27.3)	54 (33.3)	1 (14.3)	37 (33.9)	1 (16.7)
細胞学的遺伝：核型								
正常	46 (28.0)	2 (15.4)	26 (23.9)	2 (18.2)	42 (25.9)	0	23 (21.1)	0
分裂中期分析で正常が20以上	35 (21.3)	2 (15.4)	21 (19.3)	2 (18.2)	34 (21.0)	-	21 (19.3)	-
分裂中期分析で正常が20未満	9 (5.5)	0	4 (3.7)	0	6 (3.7)	-	2 (1.8)	-
分裂中期分析で正常が10未満	5 (3.0)	0	1 (0.9)	0	3 (1.9)	-	0	-
分裂中期分析欠測/不明	2 (1.2)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	-	0	-

Table 9.　人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT 集団，ITT218 集団）

特性	イノツズマブ　オゾガマイシン				治験担当医師が選択した標準化学療法[a]			
	ITT		ITT218		ITT		ITT218	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=109)	日本人 (N=11)	全集団 (N=162)	日本人 (N=7)	全集団 (N=109)	日本人 (N=6)
異常	98 (59.8)	10 (76.9)	68 (62.4)	8 (72.7)	98 (60.5)	7 (100)	71 (65.1)	6 (100)
不明	20 (12.2)	1 (7.7)	15 (13.8)	1 (9.1)	22 (13.6)	0	15 (13.8)	0
細胞学的遺伝：染色体異常								
Ph+[c]	22 (13.4)	4 (30.8)	14 (12.8)	4 (36.4)	28 (17.3)	5 (71.4)	19 (17.4)	4 (66.7)
Ph+[d]（治験実施施設の検査）	12 (7.3)	3 (23.1)	8 (7.3)	3 (27.3)	19 (11.7)	5 (71.4)	12 (11.0)	4 (66.7)
Ph+ （既往歴のみ）	5 (3.0)	0	3 (2.8)	0	6 (3.7)	0	5 (4.6)	0
t (4,11)	6 (3.7)	1 (7.7)	3 (2.8)	1 (9.1)	7 (4.3)	0	5 (4.6)	0
近三倍体または 低二倍体	4 (2.4)	0	4 (3.7)	0	7 (4.3)	0	4 (3.7)	0
混合[e]	27 (16.5)	4 (30.8)	16 (14.7)	3 (27.3)	22 (13.6)	2 (28.6)	15 (13.8)	2 (33.3)
9p欠失	2 (1.2)	0	1 (0.9)	0	3 (1.9)	0	2 (1.8)	0
高倍体	8 (4.9)	0	7 (6.4)	0	2 (1.2)	0	1 (0.9)	0
その他	29 (17.7)	1 (7.7)	23 (21.1)	0	29 (17.9)	0	25 (22.9)	0
前治療レジメン#1に対する反応								
完全寛解	136 (82.9)	12 (92.3)	93 (85.3)	10 (90.9)	129 (79.6)	6 (85.7)	90 (82.6)	6 (100)
部分寛解	12 (7.3)	0	8 (7.3)	0	6 (3.7)	0	3 (2.8)	0
安定	0	0	0	0	0	0	0	0
抵抗性疾患	15 (9.1)	1 (7.7)	7 (6.4)	1 (9.1)	20 (12.3)	1 (14.3)	10 (9.2)	0
病勢進行	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	5 (3.1)	0	5 (4.6)	0
不明	0	0	0	0	2 (1.2)	0	1 (0.9)	0
前治療レジメン#2に対する反応[f]								
完全寛解	31 (56.4)	2 (25.0)	16 (45.7)	1 (16.7)	29 (50.0)	3 (60.0)	19 (46.3)	2 (50.0)
部分寛解	2 (3.6)	0	2 (5.7)	0	6 (10.3)	2 (40.0)	5 (12.2)	2 (50.0)
安定	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0	4 (6.9)	0	4 (9.8)	0
抵抗性疾患	18 (32.7)	6 (75.0)	13 (37.1)	5 (83.3)	16 (27.6)	0	11 (26.8)	0
病勢進行	3 (5.5)	0	3 (8.6)	0	3 (5.2)	0	2 (4.9)	0
不明	0	0	0	0	0	0	0	0
治験実施施設で測定した末梢血中芽球数（/μL）[g]								
例数	163	13	108	11	159	7	108	6
中央値	107.6	910.0	131.7	390.0	30.0	100.0	44.0	50.0
最小値，最大値	0.0, 42660.0	0.0, 9360.0	0.0, 42660.0	0.0, 9360.0	0.0, 43331.4	0.0, 18540.0	0.0, 31500.0	0.0, 17850.0

Table 9.　人口統計学的特性およびベースライン特性：B1931022 試験（ITT 集団，ITT218 集団）

特性	イノツズマブ　オゾガマイシン				治験担当医師が選択した標準化学療法[a]			
	ITT		ITT218		ITT		ITT218	
	全集団 (N=164)	日本人 (N=13)	全集団 (N=109)	日本人 (N=11)	全集団 (N=162)	日本人 (N=7)	全集団 (N=109)	日本人 (N=6)
治験実施施設で測定した末梢血中芽球数（個/μL）								
0	71 (43.3)	2 (15.4)	43 (39.4)	2 (18.2)	74 (45.7)	3 (42.9)	47 (43.1)	3 (50.0)
>0-1000	37 (22.6)	5 (38.5)	32 (29.4)	5 (45.5)	44 (27.2)	1 (14.3)	36 (33.0)	1 (16.7)
>1000- 5000	33 (20.1)	5 (38.5)	21 (19.3)	3 (27.3)	23 (14.2)	1 (14.3)	13 (11.9)	1 (16.7)
>5000-10,000	16 (9.8)	1 (7.7)	8 (7.3)	1 (9.1)	9 (5.6)	0	6 (5.5)	0
>10,000	6 (3.7)	0	4 (3.7)	0	9 (5.6)	2 (28.6)	6 (5.5)	1 (16.7)

被験者数（%）

Source：M2.7.3項 Table 11
ITT218 集団のデータカットオフ日：2014 年 10 月 2 日
ITT 集団のデータカットオフ日：2016 年 3 月 8 日
ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，Ph+：フィラデルフィア染色体陽性，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，HIDAC：高用量シタラビン，FISH：蛍光*in-situ*ハイブリダイゼーション，WBC：白血球

a. 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。
b. 3 次以上のサルベージ療法または不明な場合を含む。
c. 中央検査機関での FISH 法検査結果（BCR-ABL ≥7%）または治験実施施設の検査結果，もしくは既往歴（中央検査機関での FISH 法検査結果または治験実施施設の検査結果がいずれも不明な場合）に基づいて判定。治験実施施設内での細胞遺伝学的検査で，正常，t (4;11)またはその他の結果を収集
d. 治験実施施設による Ph の状態（FISH 法を用いた中央検査機関での評価は含まれない）
e. 「混合」は主要な細胞遺伝学的結果が複数あることを指し，当該被験者に染色体異常が 5 つ以上存在するか確認することが求められた。
f. 前治療レジメン#2 を投与された被験者数を分母として算出した割合
g. 末梢血中の芽球数=（末梢血中の芽球×0.01）×（WBC×1000）

4.1.1.5. 有効性の結果

ITT218 集団または ITT 集団での全集団および日本人集団の有効性評価項目［CR/CRi 率，OS，MRD 陰性率，DoR，PFS および HSCT 施行率］の結果をそれぞれ Table 10 および Table 11 に示した。

患者報告アウトカムでは，イノツズマブ　オゾガマイシン群は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して，特に身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退に顕著な改善が認められた（M2.7.3.2.1.1.6.2.5.1 項）。

Table 10.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，全生存（OS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）

	CR+CRi		CR		CRi	
	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 109)	治験担当医師が選択した標準化学療法[h] (N = 109)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 109)	治験担当医師が選択した標準化学療法[h] (N = 109)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 109)	治験担当医師が選択した標準化学療法[h] (N = 109)
CR/CRi[a]を達成した被験者						
被験者数（%）[95%CI]	88 (80.7) [72.1, 87.7]	32 (29.4) [21.0, 38.8]	39 (35.8) [26.8, 45.5]	19 (17.4) [10.8, 25.9]	49 (45.0) [35.4, 54.8]	13 (11.9) [6.5, 19.5]
率の差 [97.5%CI]	51.4 [38.4, 64.3]		18.3 [5.2, 31.5]		33.0 [20.3, 45.8]	
p値（片側）[b]	<0.0001		0.0011		<0.0001	
MRD陰性率[c]						
被験者数	88	32	39	19	49	13
陰性率[d]（%）[95%CI]	69 (78.4) [68.4, 86.5]	9 (28.1) [13.7, 46.7]	35 (89.7) [75.8, 97.1]	6 (31.6) [12.6, 56.6]	34 (69.4) [54.6, 81.7]	3 (23.1) [5.0, 53.8]
p値（片側）[b]	<0.0001		<0.0001		0.0034	
DoR[e]						
被験者数	84	32	39	18	45	14
中央値（月）[95%CI]	5.4 [4.2, 8.0]	3.5 [2.9, 6.6]	8.0 [4.9, 10.4]	4.9 [2.9, 7.2]	4.6 [3.7, 5.7]	2.9 [0.6, 5.7]
HR[f][95%CI]	0.502 [0.303, 0.832]		0.352 [0.152, 0.813]		0.401 [0.181, 0.887]	
p値（片側）[g]	0.0031		0.0058		0.0104	
	イノツズマブ　オゾガマイシン (N = 164)		治験担当医師が選択した標準化学療法[i] (N = 162)			
OS						
中央値（月）[95%CI]	7.7 [6.0, 9.2]		6.7 [4.9, 8.3]			
HR[f]［97.5%CI］	0.770 [0.578, 1.026]					
p値（片側）[g]	0.0203					
24ヵ月生存率[95%CI]	22.6 [15.8, 30.0]		9.6 [4.8, 16.3]			
PFS						
中央値（月）[95%CI]	5.0 [3.7, 5.6]		1.8 [1.5, 2.2]			
HR[f] [97.5%CI]	0.452 [0.336, 0.609]					
p値（片側）[g]	<0.0001					
HSCT施行率						
被験者数（%）[95%CI]	71 (43.3) [35.6, 51.2]		18 (11.1) [6.7, 17.0]			
率の差 [95%CI]	32.2 [23.2, 41.2]					

Table 10.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，全生存（OS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団）

	CR+CRi		CR		CRi	
	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 109)	治験担当医師が選択した標準化学療法[h] (N = 109)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 109)	治験担当医師が選択した標準化学療法[h] (N = 109)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 109)	治験担当医師が選択した標準化学療法[h] (N = 109)
p値（片側）[b]	<0.0001					

Source：M2.7.3 項 Table 23, Table 27, Table 36, Table 43

CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，EAC：評価項目判定委員会，MRD：微小残存病変，OS：全生存，HR：ハザード比，PFS：無増悪生存，HSCT：造血幹細胞移植，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

CR/CRi（EAC 判定）および MRD 陰性率は 2014 年 10 月 2 日のデータカットオフ日に基づく。DoR，OS，PFS および HSCT 施行率は 2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ日に基づく。

a. EAC により CR は，骨髄中芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失で示される白血病の消失，造血能の完全な回復［血小板数 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失（C1），CRi は，骨髄中芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失で示される白血病の消失，造血能の不完全な回復［血小板数 100×10^9/L 未満および好中球絶対数 1×10^9/L 未満］および C1 と定義した。
b. カイ二乗検定
c. MRD 陰性は単核細胞 10^4 個中に異常細胞 1 個未満と定義した（フローサイトメトリー法による中央検査機関の判定）。
d. MRD 陰性の被験数と，EAC の判定による CR または CRi を達成した被験者数の比率として定義した。
e. DoR は，治験担当医師の評価により最初の CR/CRi 達成日から PFS イベントの発生日までの期間または，PFS イベントが認められなかった場合は打ち切り日までと定義した。
f. 層別 Cox 回帰を用いて推定した。
g. 無作為割り付け時の層別因子を用いた層別ログランク検定
h. 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。

Table 11.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，全生存（OS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団，日本人集団）

	CR+CRi		CR		CRi	
	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 11)	治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 6)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 11)	治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 6)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 11)	治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 6)
CR/CRi[a]を達成した被験者						
被験者数（%） [95%CI]	8 (72.7) [39.0, 94.0]	2 (33.3) [4.3, 77.7]	3 (27.3) [6.0, 61.0]	0 [0.0, 45.9]	5 (45.5) [16.7,76.6]	2 (33.3) [4.3, 77.7]
率の差 [97.5%CI]	39.4 [-19.0, 81.6]		27.3 [-30.9, 73.4]		12.1 [-44.8, 61.1]	
MRD陰性率[b]						
被験者数	8	2	3	0	5	2
陰性率[c]（%） [95%CI]	6 (75.0) [34.9, 96.8]	0 [0.0, 84.2]	3 (100) [29.2, 100]	- [-, -]	3 (60.0) [14.7, 94.7]	0 [0.0, 84.2]
DoR[d]						
被験者数	9	2	3	0	6	2
中央値（月）[95%CI]	5.8 [0.7, 8.8]	1.6 [0.3, 2.9]	13.4 [5.2, 13.4]	- [-, -]	4.5 [0.7, 8.8]	1.6 [0.3, 2.9]
HR[e] [95%CI]	0.145 [0.020, 1.045]		- [-, -]		0.229 [0.032, 1.656]	
	イノツズマブ　オゾガマイシン (N = 13)		治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 7)			
OS						
中央値（月）[95%CI]	7.7 [2.7, 13.4]		5.3 [1.5, -]			
HR[e] [97.5%CI]	1.492 [0.405, 5.496]					
24ヵ月生存率 [95%CI]	- [-, -]		42.9 [9.8, 73.4]			
PFS						
中央値（月）[95%CI]	4.6 [1.3, 7.7]		1.7 [1.1, 3.7]			
HR[e] [97.5%CI]	0.346 [0.093, 1.290]					
HSCT施行率						
被験者数（%）[95%CI]	8 (61.5) [31.6, 86.1]		1 (14.3) [0.4, 57.9]			
率の差 [95%CI]	47.3 [10.2, 84.3]					

Table 11.　血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CR 率，CRi 率，全生存（OS），微小残存病変（MRD）陰性率，寛解持続期間（DoR），無増悪生存（PFS）および HSCT 施行率の要約：B1931022 試験（ITT218 集団，ITT 集団，日本人集団）

	CR+CRi		CR		CRi	
	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 11)	治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 6)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 11)	治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 6)	イノツズマブ オゾガマイシン (N = 11)	治験担当医師が選択した標準化学療法[f] (N = 6)

Source：M2.7.3 項 Table 24, Table 28, Table 44，日本人追加解析（5.3.5.3.2）Table 14.2.4.1.5.122.JP（2016 年 3 月 8 日）

CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，EAC：評価項目判定委員会，MRD：微小残存病変，OS：全生存，HR：ハザード比，PFS：無増悪生存，HSCT：造血幹細胞移植，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF 製剤（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，ITT：intent-to-treat，ITT218：intent-to-treat for the initial 218 patients randomized

CR/CRi（EAC 判定）および MRD 陰性率は 2014 年 10 月 2 日のデータカットオフ日に基づく。DoR，OS，PFS および HSCT 施行率は 2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ日に基づく。

a. EAC により CR は，骨髄中芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失で示される白血病の消失，造血能の完全な回復［血小板数 100×10^9/L 以上かつ好中球絶対数 1×10^9/L 以上］および髄外病変の消失（C1），CRi は，骨髄中芽球が 5%未満かつ末梢血中の白血病芽球の消失で示される白血病の消失，造血能の不完全な回復［血小板数 100×10^9/L 未満および好中球絶対数 1×10^9/L 未満］および C1 と定義した。

b. MRD 陰性は単核細胞 10^4 個中に異常細胞 1 個未満と定義した（フローサイトメトリー法による中央検査機関の判定）。

c. MRD 陰性の被験数と，EAC の判定による CR または CRi を達成した被験者数の比率として定義した。

d. DoR は，治験担当医師の評価により最初の CR/CRi 達成日から PFS イベントの発生日までの期間または，PFS イベントが認められなかった場合は打ち切り日までと定義した。

e. 非層別 Cox 回帰を用いて推定した。

f. 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。

4.1.1.5.1. 血液学的完全寛解（CR+CRi）率

データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点の ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率を主要解析とした。

ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率は，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群と比べて統計的に有意で，臨床的に意義のある改善が認められた［それぞれ 80.7%，29.4%（CR+CRi 率の差 51.4%，97.5%CI : 38.4%, 64.3%），p<0.0001（片側）］（Table 10）。EAC 判定による CR 率および CRi 率でも同様の傾向がみられた（M2.7.3.2.1.1.6.3 項）。Cycle 別（Cycle 1 および Cycle 2）の EAC 判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 72.7%（64/88 例）および 23.9%（21/88 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 90.6%（29/32 例）および 3.1%（1/32 例）であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.1.1.1 項）。

CR+CRi 率の EAC 判定および治験担当医師判定は一致性が高かった。CR+CRi 率の EAC 判定と治験担当医師判定が一致しなかった被験者は 14 例（6.4%）であり，群別の内訳はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 5 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9 例であった。CR+CRi 率の EAC 判定と治験担当医師判定の間にはいずれの群でも差は認められなかった［イノツズマブ　オゾガマイシン群 : p=0.3750，治験担当医師が選択した標準化学療法群 : p=1.000（ともに両側）］（M2.7.3.2.1.1.6.1.1.2 項）。

ベースライン時の内因性要因（初回寛解の DoR，年齢，人種，性別，細胞遺伝学，末梢血中芽球数および骨髄中芽球数）および外因性要因（サルベージ療法，細胞減少療法，直近の治療に対する反応，HSCT 施行歴および地域）に関係なく，両群の EAC 判定による CR+CRi 率の差には同様の傾向が認められた（M2.7.3.2.1.1.6.1.1.6 項）。

<日本人集団>

ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率は，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群と比べて高かった［それぞれ 72.7%, 33.3%（CR+CRi 率の差 39.4%, 97.5%CI : -19.0%，81.6%）］。EAC 判定による CR 率および CRi 率でも同様の傾向が見られた（M2.7.3.2.1.1.6.1.1.1.1 項）。

4.1.1.5.1.1. 感度分析

4.1.1.5.1.1.1. ITT218 集団

データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点で，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 13 例が無作為割り付けしたものの，治験薬の投与を受けなかった。そのため EAC 判定による CR+CRi 率の感度分析を mITT218 集団で実施するとともに，これらの 13 例すべての中止例を寛解例と仮定した場合の感度分析を実施した。さらに，これらの 13 例が EAC 判定による CR+CRi 率の解析に及ぼす影響を軽減するために，重み付けカイ二乗検定およびロジスティック回帰を用いた多重代入法による感度分析も実施した。いずれの感度分析の結果でも主要解析の結果と同様，イノツズマブ　オゾガマイシン群の EAC 判定による CR+CRi 率は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて統計的に有意であり臨床的に意義のある改善を示した。感度分析の詳細は，M2.7.3.2.1.1.6.1.1.4 項に示した。

2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点の ITT 集団および ITT218 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率は，2014 年 10 月 2 日のデータカットオフ時点の ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率と同様の改善がみられた。2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点の ITT218 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 77.1%（95% CI：68.0%, 84.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 29.4%（95% CI：21.0%, 38.8%）であった［CR+CRi 率の差 47.7%，p<0.0001（片側）］（M2.7.3 項 Table 12）。

4.1.1.5.1.1.2. ITT 集団

データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 73.2%（95%CI：65.7%, 79.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 30.9%（95% CI：23.9%, 38.6%）であった［CR+CRi 率の差 42.3%（97.5% CI：31.1%, 53.5%），p<0.0001（片側）］（M2.7.3.2.1.1.6.1.1.1.2 項）。層別因子［初回寛解の DoR（水準：12 ヵ月未満，12 ヵ月以上），サルベージ療法（水準：1 次サルベージ，2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）］別の治験担当医師判定による CR+CRi 率は，いずれの部分集団でもイノツズマブ　オゾガマイシン群で同様の改善が認められた（M2.7.3.2.1.1.6.1.1.3 項）。

4.1.1.5.1.2. 細胞遺伝学的状態別および CD22 陽性白血病芽球の割合別の血液学的完全寛解（CR+CRi）率

データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点の ITT218 集団での細胞遺伝学的状態別（治験実施施設による判定）の EAC 判定による CR+CRi 率を以下に要約した（M2.7.3 項 Table 20）。

分裂中期分析で正常が 20 以上の被験者

- 分裂中期分析で正常が 20 以上の被験者（イノツズマブ　オゾガマイシン群 20 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 20 例）では，EAC 判定による CR+CRi 率はイノツズマブ　オゾガマイシン群では 19 例（95.0%，95%CI：75.1%, 99.9%）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 6 例（30.0%，95%CI：11.9%, 54.3%）であった。CR+CRi 率の差は 65.0%であった［97.5%CI：39.6%, 90.4%，p<0.0001（片側）］（総括報告書 Table 14.2.1.1.8.1）。

Ph+の被験者

- Ph+ALL 患者（イノツズマブ　オゾガマイシン群 14 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 18 例）では，EAC 判定による CR+CRi 率はイノツズマブ　オゾガマイシン群では 11 例（78.6%, 95%CI：49.2%, 95.3%）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 8 例（44.4%, 95%CI：21.5%, 69.2%）であった。CR+CRi 率の差は 34.1%であった［97.5%CI：-1.8%, 70.1%, p=0.0550（片側）］（総括報告書 Table 14.2.1.1.8）。

t (4;11)を有する被験者

- t (4;11)を有する被験者（イノツズマブ　オゾガマイシン群 3 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 6 例）では，EAC 判定による CR+CRi 率はイノツズマブ　オゾガマイシン群では 1 例（33.3%，95%CI：0.8%, 90.6%）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 2

例（33.3%, 95%CI：4.3%, 77.7%）であった。CR+CRi 率の差は 0.0%であった［97.5%CI：-74.7%, 74.7%，p=0.7619（片側）］（総括報告書 Table 14.2.1.1.8）。

データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点の ITT218 集団での CD22 陽性白血病芽球割合（中央検査機関判定）と EAC 判定による CR+CRi 率，CR 率および CRi 率との関連性について CD22 陽性白血病芽球の割合別（90%以上，70%以上 90%未満，70%未満）の部分解析を行った（M2.7.3 項 Table 18）。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：部分集団によらず EAC 判定による CR+CRi 率は 66%以上であった。EAC 判定による CR+CRi 率は，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上および 70%以上 90%未満の被験者で類似していた［それぞれ 82.4%（61/74 例），81.0%（17/21 例）］。CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満の被験者は 3 例のみで，そのうち CR+CRi 達成者（EAC 判定）は 2 例であった。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上，70%以上 90%未満および 70%未満の被験者の EAC 判定による CR+CRi 率は，それぞれ 36.5%（23/63 例），16.7%（2/12 例）および 33.3%（4/12 例）であった。

<日本人集団>

ITT218 集団での CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者の EAC 判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 57.1%（4/7 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 50.0%（2/4 例）であった。CD22 陽性白血病芽球の割合が 70%未満の被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例のみで，この 1 例は CR/CRi を達成した（M2.7.3 項 Table 19）。

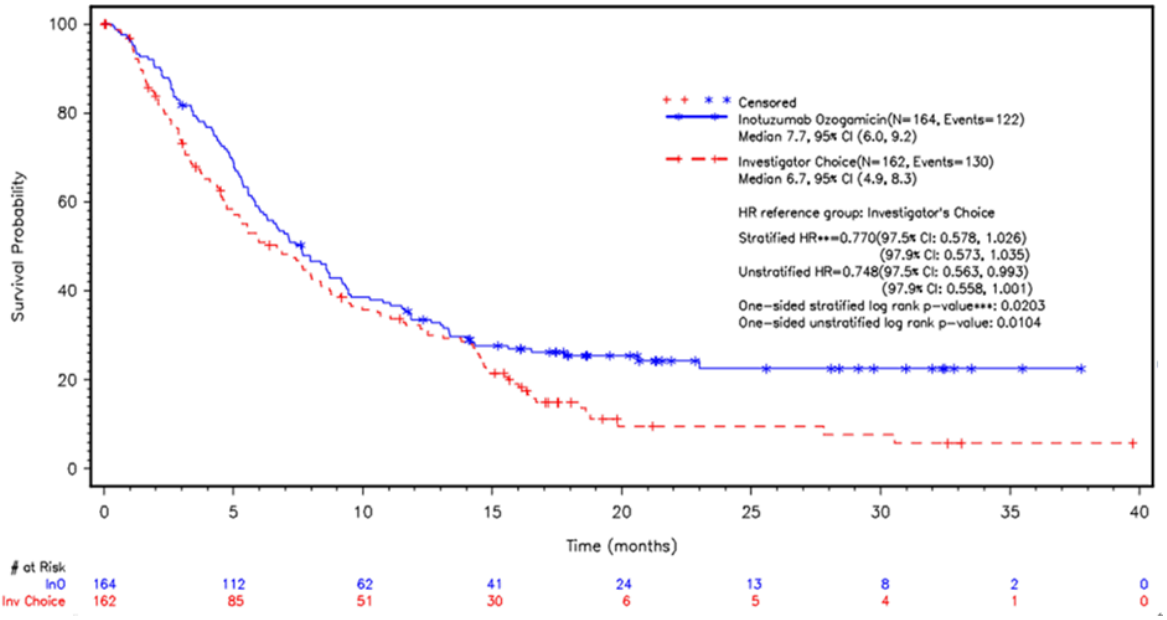
4.1.1.5.2. 全生存（OS）

OS は無作為割り付け日から死亡日（死因を問わない）までの期間と定義した。死亡日が確認できなかった場合は生存が確認できた最終日で打ち切りとした。

OS の主要解析は ITT 集団での層別因子（初回寛解の DoR，サルベージ療法，無作為割り付け時の年齢）を用いた層別解析とした。ITT 集団での層別 HR は 0.770［97.5%CI：0.578，1.026，p=0.0203（片側）］であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡のリスクが治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて全体で 23%低下した。両群間の差に統計的な有意差は認められなかった［事前に規定した 2 回の中間解析について調整した p 値（片側）の境界値 0.0104 を超えた］（M2.7.3.2.1.1.6.3 項）。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 7.7 ヵ月および 6.7 ヵ月，24 ヵ月生存率は，それぞれ 22.6%および 9.6%であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.2 項）。データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で OS を追跡調査中の被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 39 例（23.8%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 15 例（9.3%）であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.1 項）。

ITT 集団での OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4 に示した。

Figure 4.　全生存（OS）の Kaplan-Meier 曲線：B1931022 試験（ITT 集団）



Source：M2.7.3 項 Figure 2
**層別 Cox 比例ハザードモデルに基づいた。層別因子は初回寛解の DoR（水準：12 ヵ月未満，12 ヵ月以上），サルベージ療法（水準：1 次サルベージ，2 次サルベージ），年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）とする。
***片側層別ログランク検定から得た。層別因子は初回寛解の DoR（水準：12 ヵ月未満，12 ヵ月以上），サルベージ療法（水準：1 次サルベージ，2 次サルベージ），年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）とする。
治験担当医師が選択した標準化学療法群では，事前に規定した化学療法レジメン（FLAG，MXN/Ara-C または HIDAC）から 1 レジメンを選択した。
#at Risk：リスクを有する被験者数，InO：イノツズマブ　オゾガマイシン群，Inv Choice：治験担当医師が選択した標準化学療法群，ITT：intent-to-treat，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/Ara-C：ミトキサントロンおよびシタラビン，DoR：寛解持続期間

<日本人集団>

ITT 集団での死亡例は，20 例中 17 例（85.0%）であった。死亡例の群別の内訳は，イノツズマブ オゾガマイシン群で 13 例中 12 例（92.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 7 例中 5 例（71.4%）であり，被験者数が少なかったことから 97.5%CI は広く，非層別 HR は 1.492（97.5%CI：0.405，5.496）であった。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.7 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.3 ヵ月であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.2 項）。ITT 集団での OS の Kaplan-Meier 曲線を M2.7.3 項 Figure 3 に示した。

4.1.1.5.2.1. 層別因子，ベースライン特性およびベースライン後特性別の全生存（OS）

層別因子，ベースライン特性およびベースライン後特性別の OS の部分集団解析を行った。

より良好な予後が得られる可能性のある被験者を特定するためには部分集団解析のためのベースライン特性の選択が最も重要であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.4 項）。

層別因子

- ITT 集団では，層別因子［初回寛解の DoR（水準：12 ヵ月未満，12 ヵ月以上），サルベージ療法（水準：1 次サルベージ，2 次サルベージ），無作為割り付け時の年齢（水準：55 歳未満，55 歳以上）など］別のすべての部分集団で，イノツズマブ　オゾガマイシン群の OS は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べておおむね良好であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.4.1 項）。

ベースライン特性

- 全般的に，良好な予後因子を有する被験者で予後が良かった。以下のベースライン特性をもつ部分集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の OS は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて統計的に有意に延長した［非層別 p<0.025（片側）］（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.4.2 項）。：初回寛解の DoR（12 ヵ月以上），サルベージ療法（1 次サルベージ），年齢（55 歳未満），Ph-，性別（男性），HSCT 施行歴（なし），地域（欧州），CD22 陽性白血病芽球の割合（90%以上），末梢血中芽球数（0 μL），ヘモグロビン（10 g/dL 以上）

- CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%未満の被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群間の OS に差は認められなかった［非層別 HR=1.284（97.5%CI：0.711, 2.318），p=0.8295（片側）］。被験者数が少なく（71 例），CI の幅が広いことから，90%未満の CD22 陽性白血病芽球の割合が OS に及ぼす影響について結論づけることはできなかった（M2.7.3 項 Figure 4）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，大きく予後の改善がみられた部分集団は認められなかった。

t (4;11)などの混合系統白血病（MLL）遺伝子再構成を有する被験者

- t (4;11)を有する被験者：イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群ともに予後は概して不良であった。

- Ph+ALL 患者：ITT 集団での Ph+ALL 患者（治験実施施設による検査）は 50 例であり，群別の内訳はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 22 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 28 例であった。このうち，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点までに死亡した被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 81.8%（18 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 78.6%（22 例）であった。非層別 HR は 0.989（97.5%CI：0.484, 2.020）であり，OS の中央値はそれぞれ 8.7 ヵ月および 7.7 ヵ月であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.6.1）。

Cox 比例ハザードモデル解析

- ITT 集団での多変量解析（共変量としてベースライン時の特性を含む）より，イノツズマブ　オゾガマイシン群で有意であった特性［p<0.05（両側）］は次のとおりであった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.4.2 項）：サルベージ療法（予後が良い水準：1 次サルベージ療法），血小板数（予後が良い水準：100×10^9/L 以上），ヘモグロビン（予後が良い水準：10 g/dL 以上），

初回寛解の DoR（連続量，長いほど予後が良い），CD22 陽性白血病芽球の割合（予後が良い水準：90%以上）。ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球については，CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の方が 90%未満より死亡リスクが低かった（CD22 陽性白血病芽球の割合をカテゴリ変数として解析した場合）が，連続変数として解析した場合は死亡リスクとの有意な関連性は認められなかったことに留意する必要がある（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.9）。

- ITT 集団での多変量解析（共変量としてベースライン時およびベースライン後特性を含む）より，イノツズマブ　オゾガマイシン群で有意であった特性［p<0.05（両側）］は次のとおりであった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.4.2 項）：ベースラインのヘモグロビン（予後が良い水準：10 g/dL 以上），治験薬投与後の HSCT 施行（予後が良い水準：あり），MRD の状態（予後が良い水準：陰性）。

4.1.1.5.2.2. 細胞遺伝学的状態別および CD22 陽性白血病芽球の割合別の全生存（OS）

CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%以上の被験者が，ITT 集団の大部分を占めた［イノツズマブ　オゾガマイシン群 75.4%（107/142[a]例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 72.1%（93/129[a]例）］（M2.7.3 項 Table 35）。イノツズマブ　オゾガマイシン群または治験担当医師が選択した標準化学療法群のいずれも，CD22 陽性白血病芽球の割合と CR/CRi 達成および MRD 陰性との間に明らかな関連性は認められなかった。CD22 陽性白血病芽球の割合と有害な細胞遺伝学的因子の発現は互いに関連することが知られている。例えば，MLL 遺伝子再構成を伴う再発および化学療法難治性前駆 B 細胞性の小児および若年成人 ALL 患者では，CD22 陽性白血病芽球の割合が低いことが確認されている [73]。このような所見は，MLL 遺伝子再構成を有する ALL 成人患者では CD22 陽性白血病芽球の発現が減少していたのに対し，他の細胞遺伝学的異常を有する ALL 成人患者ではそのような CD22 陽性白血病芽球の減少はみられなかった [51,55]。さらに，MDACC が実施した IIR（2009-0872）より，t (4;11)のような MLL 遺伝子再構成を有する ALL 患者ではイノツズマブ　オゾガマイシン投与による良好な OS は得られないことが示されている [74]。

この公表文献と同様に，B1931022 試験では CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%未満の被験者では，t (4;11)を含む MLL 遺伝子再構成陽性の発現率が高かった。また，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群のいずれにおいても，MLL 遺伝子再構成が陽性の B 細胞性 ALL 患者は，MLL 遺伝子再構成が陰性の B 細胞性 ALL 患者よりも予後が不良であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.4.1 項）。MLL 遺伝子再構成が陽性の ALL 患者では，CD22 陽性白血病芽球の割合とは関係なく，両群間の OS に差は認められなかった（Assessment of Potential Correlations between CD22 Expression and Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Following Treatment with Inotuzumab Ozogamicin – Updated Report）。

CD22 陽性白血病芽球の発現が低いことは，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べてイノツズマブ　オゾガマイシン群による潜在的な OS 延長効果が小さかったこととの明らかな関係

[a] 分母は，CD22 陽性白血病芽球が欠測の被験者を除いた例数

性に，このような被験者が有する有害な細胞遺伝学的因子の発現率が高かったことが少なくとも部分的に影響していたと考えられる（4.1.1.5.2.1 項）。

4.1.1.5.2.3. CR/CRi 達成別および造血幹細胞移植（HSCT）施行の有無別の全生存（OS）

CR/CRi 達成者の治験薬投与後の HSCT 施行の有無別（ITT 集団）

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：CR/CRi 達成者では，HSCT 施行者（69 例）の HSCT 非施行者（51 例）に対する層別 HR は 0.595 であった［97.5%CI：0.341，1.040，p=0.0178（片側）］。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，CR/CRi 達成後，HSCT 施行者ではそれぞれ 13.4 ヵ月および 40.5%，HSCT 非施行者ではそれぞれ 7.2 ヵ月および判定不能であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.5 項）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CR/CRi 達成者では，HSCT 施行者（21 例）の HSCT 非施行者（29 例）に対する層別 HR は 0.219 であった［97.5%CI：0.079，0.607，p=0.0002（片側）］。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，CR/CRi 達成後，HSCT 施行者ではそれぞれ 16.5 ヵ月および 27.2%，HSCT 非施行者ではそれぞれ 7.7 ヵ月および判定不能であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.5 項）。

CR/CRi 未達成者の治験薬投与後の HSCT 施行の有無別（ITT 集団）

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：CR/CRi 未達成者では，HSCT 施行者（8 例）の HSCT 非施行者（36 例）に対する層別 HR は 0.190 であった［97.5%CI：0.047，0.776，p=0.0018（片側）］。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，HSCT 施行者でそれぞれ 8.5 ヵ月および 25.0%，HSCT 非施行者でそれぞれ 2.2 ヵ月および 0%であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.5 項）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CR/CRi 未達成者では，HSCT 施行者（12 例）の HSCT 非施行者（100 例）に対する層別 HR は 0.037 であった［97.5%CI：0.004，0.361，p<0.0001（片側）］。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，HSCT 施行者でそれぞれ 27.8 ヵ月および 57.8%，HSCT 非施行者でそれぞれ 3.9 ヵ月および 1.8%であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.5 項）。

4.1.1.5.2.3.1. CR/CRi 達成者の造血幹細胞移植（HSCT）有無別および微小残存病変（MRD）陰性の有無別の全生存（OS）

CR/CRi 達成後，治験薬投与後の HSCT 施行者の MRD 陰性の有無別（ITT 集団）

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：CR/CRi 達成後の HSCT 施行者で，MRD 陰性であった被験者（53 例）と陰性ではなかった被験者（13 例）の層別 HR は 0.871［97.5%CI：0.343，2.214，p=0.3703（片側）］であった。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 17.8 ヵ月および 45.6%，11.9 ヵ月および 30.8%であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.6）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CR/CRi 達成後の HSCT 施行者で，MRD 陰性であった被験者（9 例）と陰性ではなかった被験者（10 例）の層別 HR は 0.296［97.5%CI：0.043，2.021，p=0.0672（片側）］であった。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 16.5 ヵ月および 0%，14.4 ヵ月および 26.7%であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.6）。

CR/CRi 達成後，治験薬投与後の HSCT 非施行者の MRD 陰性の有無別（ITT 集団）

- イノツズマブ　オゾガマイシン群： CR/CRi 達成後の HSCT 非施行者で，MRD 陰性であった被験者（39 例）と陰性ではなかった被験者（9 例）の層別 HR は 0.654［97.5%CI：0.217, 1.973, p=0.1926（片側）］であった。OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 8.0 ヵ月および 10.7%，5.7 ヵ月および評価不能（24 ヵ月まで継続した被験者なし）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.6）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CR/CRi 達成後の HSCT 非施行者で，MRD 陰性であった被験者（10 例）と陰性ではなかった被験者（16 例）の層別 HR は 1.229［97.5%CI：0.204, 7.406, p=0.6019（片側）］であった。OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 8.0 ヵ月および評価不能（24 ヵ月まで継続した被験者なし），7.7 ヵ月および評価不能（24 ヵ月まで継続した被験者なし）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.6）。

4.1.1.5.2.3.2. CR/CRi 達成者の微小残存病変（MRD）陰性の有無別および造血幹細胞移植（HSCT）施行の有無別の全生存（OS）

CR/CRi 達成後，MRD 陰性であった被験者の治験薬投与後の HSCT 施行の有無別（ITT 集団）

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：CR/CRi を達成し，MRD 陰性であった被験者での HSCT 施行者（53 例）と非施行者（39 例）の非層別 HR は 0.478［97.5%CI：0.264, 0.867，p=0.0022（片側）］であった。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 17.8 ヵ月および 45.6%，8.0 ヵ月および 10.7%であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.5）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CR/CRi を達成し，MRD 陰性であった被験者での HSCT 施行者（9 例）と非施行者（10 例）の非層別 HR は 0.354［97.5%CI：0.095, 1.321, p=0.0333（片側）］であった。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 16.5 ヵ月および 0%，8.0 ヵ月および評価不能（24 ヵ月まで継続した被験者なし）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.5）。

CR/CRi 達成後，MRD 陰性ではなかった被験者の治験薬投与後の HSCT 施行の有無別（ITT 集団）

- イノツズマブ　オゾガマイシン群：CR/CRi を達成し，MRD 陰性ではなかった被験者での HSCT 施行者（13 例）と非施行者（9 例）の非層別 HR は 0.307［97.5%CI：0.089, 1.057, p=0.0120（片側）］であった。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 11.9 ヵ月および 30.8%，5.7 ヵ月および評価不能（24 ヵ月まで継続した被験者なし）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.5）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群：CR/CRi を達成し，MRD 陰性ではなかった被験者での HSCT 施行者（10 例）と非施行者（16 例）の非層別 HR は 0.316［97.5%CI：0.106, 0.947, p=0.0067（片側）］であった。また，OS の中央値および 24 ヵ月生存率は，それぞれ 14.4 ヵ月および 26.7%，7.7 ヵ月および評価不能（24 ヵ月まで継続した被験者なし）であった（総括報告書補遺 Table 14.2.2.7.5）。

4.1.1.5.2.4. 全生存（OS）の探索的追加解析

4.1.1.5.2.4.1. 制限付き平均生存時間（RMST）

RMST 法は，比例ハザード性の仮定が満たされない場合に治療効果を推定するための補助的な手法である[75,76,77]。この方法では，両群の被験者に対して truncation time τ（本解析では最大の追跡期間）までの制限した期待生存期間を評価する。

本治験の OS は無作為割り付けから 15 ヵ月時点で 2 群の生存曲線が離れる傾向が認められていることから，比例ハザード性の仮定からの乖離が示唆されている。そこで，探索的追加解析として RMST に基づく解析を行った。本解析では truncation time τとして 37.7 ヵ月を設定した。この解析では, 本治験の 2 つの群それぞれの追跡期間の最大値のうち小さい方の値として 37.7 ヵ月の打ち切り時点（τ）を選択した（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.1 項）。

ITT 集団での RMST 法を用いた OS の解析の結果は M2.7.3 項 Table 26 に示した。OS の RMST は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13.87 ヵ月（標準誤差：1.10），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.93 ヵ月（標準誤差 : 0.85）であり，37.7 ヵ月までの平均余命はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 3.93 ヵ月（95%CI：1.21，6.65 ヵ月）延長した［p=0.0023（片側）］（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.1 項）。

4.1.1.5.2.5. 競合リスクの解析

OS の標準的な定義では，すべての死亡をイベントとみなしている。しかし，死亡の原因は様々である。主な注目すべき事象として，再発または進行に起因する死亡のハザードを評価する場合，再発または進行以外の原因による死亡は競合リスクとみなす。競合リスクが認められる場合に通常用いられる time-to-event 解析では，結果に偏りがみられるか，解釈不能となるおそれがある。そのような場合，イベント発現率の推定には，累積発現関数を用いる必要がある。したがって，ITT 集団，ITT 集団での治験薬投与後の HSCT 施行者および ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の OS について, Kaplan-Meier 法に基づく生存関数および累積発現関数に基づいて解析した。これらの解析では，再発または進行による死亡を主な注目すべき事象とし，再発または進行以外の原因による死亡を競合リスクとした（M2.7.3.1.3.3.1.3.2.3.2 項）。

4.1.1.5.2.5.1. 再発または進行による死亡のハザード

ITT 集団では，再発または進行による死亡（他の原因による死亡を打ち切りとした場合）の OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13.3 ヵ月（95%CI：11.1，23.0 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 8.4 ヵ月（95%CI : 6.0，12.2 ヵ月）であった。層別 HR は 0.632［97.5%CI：0.446，0.896，p=0.0014（片側）］であり，これはイノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡リスクが，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて全体で 37%低下することを示唆している。24 ヵ月生存率は，それぞれ 38.1%（95%CI : 27.9%，48.2%）および 18.1%（95%CI : 10.2%，27.8%）であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.2 項）。

再発または進行による死亡の OS の要約を総括報告書補遺 Figure 14.2.2.16.1（ITT 集団），Table 14.2.2.16.2 および Figure 14.2.2.16.2（ITT 集団，治験薬投与後の HSCT 施行者），Table 14.2.2.16.3 および Figure 14.2.2.16.3（ITT 集団，治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）に示した。

4.1.1.5.2.5.2. 再発または進行による死亡のハザード（他の原因による死亡は競合リスク）

治験担当医師判定による再発または進行による死亡の累積発現率の要約を総括報告書補遺 Table 14.2.2.17.1 に示した。

ITT 集団では，再発または進行による死亡の OS に関する層別 HR は 0.585［95%CI : 0.434, 0.788, p=0.0004（両側）］であった。24 ヵ月時点の死亡の累積発現率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 47.97%（95%CI：39.47%, 55.97%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 68.11%（95%CI：59.08%, 75.56%）であった。

死亡の累積発現率の要約を総括報告書補遺 Figure 14.2.2.17.1 および Table 14.2.2.17.1（ITT 集団），Figure 14.2.2.17.2 および Table 14.2.2.17.2（ITT 集団，治験薬投与後の HSCT 施行者），Figure 14.2.2.17.3 および Table 14.2.2.17.3（ITT 集団，治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）に示した。また，層別因子の共変量で調整した死亡の累積発現率の要約を Table 14.2.2.18.1（ITT 集団），Table 14.2.2.18.2（ITT 集団，治験薬投与後の HSCT 施行者）および Table 14.2.2.18.3（ITT 集団，治験担当医師判定による CR/CRi 達成者）に示した。

4.1.1.5.2.5.2.1. 全生存（OS）期間の他の打ち切り

HSCT 施行日で打ち切りとした OS

HSCT が OS に及ぼす潜在的な影響を評価するために，ITT 集団での HSCT 施行日を打ち切りとした OS の感度分析を実施した（治験薬投与後に HSCT を施行した場合）。打ち切り基準は M2.7.3.1.3.3.1.3.2.3.3 項に，HSCT 施行日で打ち切りとした OS 期間の Kaplan-Meier 曲線は M2.7.3 項 Figure 5 に示した。

ITT 集団での層別 HR は 0.735［97.5%CI：0.521，1.038，p=0.0221（片側）］であり，これはイノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡リスクが，治験担当医師が選択した標準化学療法と比べて全体で 26%低下することを示唆している。非層別 HR は 0.757［97.5%CI：0.542，1.059，p=0.0309（片側）］であった。OS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 6.7 ヵ月（95%CI : 5.3, 8.7 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5.5 ヵ月（95%CI：4.5，6.9 ヵ月）であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.3 項）。

ITT 集団での 24 ヵ月生存率はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 22.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 9.6%であり，HSCT 施行日で打ち切りとした場合はそれぞれ 7.4%および 3.5%であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.3 項）。

HSCT 施行日で打ち切りとした場合および打ち切りとしなかった場合の 24 ヵ月生存率の相違は，HSCT 移行の OS 延長に対する効果を支持している。HSCT 施行日で打ち切りとした場合の結果は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の生存率が，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて良好であることを示した（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.3 項）。

次治療開始で打ち切りとした OS

追加の寛解導入療法を受けたのは，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 49 例（29.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 84 例（51.9%）であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.3 項）。

すべての追加の全身療法（寛解導入療法，前処置，維持療法，強化療法，地固め療法）として，blinatumomab は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 9 例（5.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群の 20 例（12.3%），TKI はそれぞれ 4 例（2.4%）および 16 例（9.9%）に投与された（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.3 項）。

Blinatumomab の投与日で打ち切りとした OS の層別 HR は 0.740［97.5%CI：0.548，1.000，p=0.0120（片側）］であった（M2.7.3.2.1.1.6.1.2.6.3 項）。

4.1.1.5.2.6. 死亡例の有効性の叙述

死亡例の有効性に関する叙述および解析結果は Efficacy Narratives for Patients Who Died During Study および Analysis of Efficacy Narratives for Patients Who Died During Study に示した。有効性の叙述では，死亡時または死亡前後の事象および死因となった可能性のある事象を述べた。

被験者の大多数は，死亡時に再発または進行が認められた［イノツズマブ　オゾガマイシン群 71.3%（87/122 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 83.8%（109/130 例）］。その他の死因または死亡時の主な合併症として報告された因子は，感染症，VOD，出血および移植片対宿主病（GVHD）であった。

CR/CRi 達成後の HSCT 移行者のうち，死亡時に寛解していた被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 41 例中 16 例（39.0%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 15 例中 3 例（20.0%）であった。一方，死亡時に寛解していなかった被験者は，それぞれ 41 例中 17 例（41.5%）および 15 例中 11 例（73.3%）であった。死因は，感染症，VOD，出血および GVHD であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群での HSCT 施行例で認められた最も重大な毒性は，継続的または致死的な VOD/SOS であり，重度の感染症に伴い発現する場合が多かった。

4.1.1.5.2.7. 全死亡（OS）と血液学的完全寛解（CR+CRi）率の群間差の考察

ITT 集団での OS と CR+CRi に違いが認められたのは，以下に示す複数の要因により，OS の評価が複雑になったためと考える（M2.7.3.2.1.1.6.3 項）。

<u>追加の寛解導入療法や HSCT を含む次治療を受けた被験者の割合の不均衡</u>

イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で，追加の寛解導入療法や HSCT を含む次治療を受けた被験者の割合に不均衡があったことが，OS の解析を複雑にした可能性がある。再発または難治性の ALL 患者の予後は悪く，HSCT が唯一治癒を目指せる治療選択肢であり，OS に最も影響のある介入因子である。治験担当医師が選択した標準化学療法群（84 例，51.9%）では，イノツズマブ　オゾガマイシン群（49 例，29.9%）に比べ，治験薬投与後に追加の寛解導入療法（blinatumomab，イノツズマブ　オゾガマイシン，TKI など）を受けた被験者が多かった。そのため，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，追加の寛解導入療法で CR/CRi を達成し，HSCT の施行に至る機会が増えたと考えられる。次治療実施後に HSCT 施行に至った被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群（6 例）と比べて治験担当医師が選択した標準化学療法群（15 例）で多かった（M2.7.3.2.1.1.6.3 項）。

MRD 陰性および HSCT 施行率の影響

イノツズマブ　オゾガマイシン群での CR+CRi 率は 73.2%（120/164 例）と高かったが，CR/CRi を達成した被験者の中には，予後不良因子を持つ被験者や再発のリスクが高い被験者も含まれていた。そのため，CR/CRi を達成した被験者で長期生存が得られた被験者がいた一方で，生存期間が短かった被験者もおり，OS 期間は短期から長期まで被験者ごとに異なっていた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により最も長期生存を示す可能性が高い患者集団は，CR/CRi を達成し，MRD 陰性となり，HSCT 施行に至った集団（32.3%，53/164 例）であった。

4.1.1.5.3. 微小残存病変（MRD）

データカットオフ日（2014 年 10 月 2 日）時点の ITT218 集団での EAC 判定による CR/CRi 達成者を MRD（中央検査機関判定）の主要解析とした（M2.7.3.2.1.1.6.2.1.1 項）。

- CR/CRi 達成者（EAC 判定）：MRD 陰性であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 78.4%（69/88 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 28.1%（9/32 例）であった［p<0.0001（片側）］（Table 10）。MRD 陰性であった被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて 2.8 倍高かった。

- CR 達成者（EAC 判定）：MRD 陰性であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 89.7%（35/39 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 31.6%（6/19 例）であった［p<0.0001（片側）］（Table 10）。

- CRi 達成者（EAC 判定）：MRD 陰性であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 69.4%（34/49 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 23.1%（3/13 例）であった［p=0.0034（片側）］（Table 10）。

また，ベースライン時の CD22 陽性白血病芽球の割合と MRD 陰性の有無との関連性は認められなかった（M2.7.3.2.1.1.6.2.1.4.1 項）。

<日本人集団>

ITT218 集団での EAC 判定による CR/CRi 達成後，MRD 陰性であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 75.0%（6/8 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0%（0/2 例）であった（Table 11）。

4.1.1.5.3.1. ITT 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成後，MRD 陰性であった被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 76.7%（92/120 例）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 38.0%（19/50 例）であった［p<0.0001（片側）］（M2.7.3.2.1.1.6.2.1.2 項）。

4.1.1.5.4. 寛解持続期間（DoR）

データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の ITT218 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR を解析した。

- CR/CRi 達成者（治験担当医師判定）：データカットオフまでにイベント（CR/CRi 達成後の再発，全身健康状態の低下による投与中止または死亡のいずれか早い方）を発現した被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 72.6%（61/84 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 84.4%（27/32 例）であった（M2.7.3.2.1.1.6.2.2.1.1 項）。層別 HR は 0.502［95% CI：0.303, 0.832），p=0.0031（片側）］であり，DoR の中央値はそれぞれ 5.4 ヵ月および 3.5 ヵ月であった（Table 10）。

- CR 達成者（治験担当医師判定）：イベントを発現した被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 61.5%（24/39 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 83.3%（15/18 例）であった（M2.7.3 項 Table 36）。層別 HR は 0.352［95% CI：0.152, 0.813，p=0.0058（片側）］であり，DoR（治験担当医師判定）の中央値はそれぞれ 8.0 ヵ月および 4.9 ヵ月であった（Table 10）。

- CRi 達成者（治験担当医師判定）：イベントを発現した被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 82.2%（37/45 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 85.7%（12/14 例）であった（M2.7.3 項 Table 36）。層別 HR は 0.401［95% CI：0.181, 0.887，p=0.0104（片側）］であり，DoR（治験担当医師判定）の中央値はそれぞれ 4.6 ヵ月および 2.9 ヵ月であった（Table 10）。

以上より，ITT218 集団では，最良総合効果での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者，CR および CRi 達成者の DoR はいずれもイノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べて長かった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，被験者数が比較的少なく CI が重なっており，CR 達成者と CRi 達成者の DoR に大きな差は認められなかった。

治験担当医師判定による DoR のバイアスの可能性に対応するために，治験依頼者判定を用いて DoR の感度分析を実施した結果，治験担当医師判定による DoR の結果と一致していた（M2.7.3.2.1.1.6.2.2.2.1 項）。

<日本人集団>

ITT218 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者で，データカットオフまでにイベントを発現した被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 88.9%（8/9 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 100%（2/2 例）であった（M2.7.3.2.1.1.6.2.2.1.1 項）。非層別 HR は 0.145（95%CI: 0.020，1.045）で，DoR（治験担当医師判定）の中央値はそれぞれ 5.8 ヵ月および 1.6 ヵ月であった（Table 11）。

4.1.1.5.4.1. ITT 集団（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）

ITT 集団での CR/CRi 達成者で，データカットオフまでにイベントを発現した被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 70.8%（85/120 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 78.0%（39/50 例）であった。治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR の層別 HR は 0.597［95%CI: 0.400, 0.890），p=0.0052（片側）］であった。DoR（治験担当医師判定）の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5.3 ヵ月，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3.6 ヵ月であった（M2.7.3.2.1.1.6.2.2.1.2 項）。ITT 集団の結果は ITT218 集団と同様であった（4.1.1.5.4 項）。

<日本人集団>

ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi を達成し，データカットオフまでにイベントを発現した被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 90.0%（9/10 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 100%（3/3 例）であった。非層別 HR は 0.227（95%CI：0.045，1.138）であり，DoR（治験担当医師判定）の中央値は，それぞれ 5.5 ヵ月および 2.7 ヵ月であった（M2.7.3.2.1.1.6.2.2.1.2 項）。

4.1.1.5.5. 無増悪生存（PFS）

PFS は，無作為割り付け日から，死亡，PD（客観的な PD，CR/CRi 達成後の再発，全身健康状態の低下による投与中止），CR/CRi 未達成での新しい寛解導入療法の開始または HSCT 施行日のいずれか早い日までの期間と定義した（M2.7.3.1.3.2.1.8.1 項）。

主要解析であるデータカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の ITT 集団での PFS は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて，統計的に有意であり臨床的に意義のある改善を示した［層別 HR=0.452，p<0.0001（片側），中央値：それぞれ 5.0，1.8 ヵ月］（Table 10）。

<日本人集団>

ITT 集団での PFS は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べて長かった［非層別 HR=0.346，中央値：それぞれ 4.6，1.7 ヵ月］（Table 11）。

4.1.1.5.6. 造血幹細胞移植（HSCT）施行率

データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点の ITT 集団では，治験薬投与後，次治療開始前の HSCT 施行者の割合は，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群の約 4 倍高かった［それぞれ 43.3%（71/164 例），95%CI：35.6%, 51.2%，11.1%（18/162 例），95%CI：6.7%, 17.0%］。両群間の次治療開始前の HSCT 施行率の差は 32.2%であった［95%CI：23.2%, 41.2%，p<0.0001（片側）］（Table 10）。

また，ITT 集団での CR/CRi（治験担当医師判定）達成後の次治療開始前の HSCT 施行者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群 39.6%（65/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 9.9%（16/162 例）であり，HSCT 施行率の差は 29.8%であった［95%CI：21.0%, 38.5%，p<0.0001（片側）］（総括報告書補遺 Table 14.2.7.1.5）。

<日本人集団>

ITT 集団での治験薬投与後，次治療開始前の HSCT 施行者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 61.5%（8/13 例）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 14.3%（1/7 例）であった（Table 11）。

4.1.1.5.7. 患者報告アウトカム

EORTC QLQ-C30 に基づき，生活の質（QOL），機能および症状に関する項目は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で全般的に良好な傾向が認められた。2016 年 3 月 8 日のデータカットオフ時点での ITT 集団では，身体機能，日常役割

機能，社会機能および食欲減退のベースライン後のスコアは，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で顕著な改善を示した。治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で臨床的に有意に悪化した項目はなかった。この結果は EQ-5D の結果によりさらに裏付けられた。EQ-5D は両群間では臨床的な有意差は認められなかったが，EuroQol-Visual Analogue Scale（EQ-VAS）ではイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて良好な傾向が認められ，EORTC QLQ-C30 の全般的な健康状態・QOL の尺度と数値的に同程度であった（M2.7.3.2.1.1.6.2.5 項）。

患者報告アウトカムの全体的な欠測データは 20%をやや上回っていた。これらの欠測データの割合は両群間で大きな不均衡がみられ，治験担当医師が選択した標準化学療法群では約 40%で，イノツズマブ　オゾガマイシン群では約 15%であった。Missing not at random（MNAR）の傾向は，治験担当医師が選択した標準化学療法群で健康状態がより不良であったことによるものと考えられた。したがって，患者報告アウトカムの結果は，保守的でイノツズマブ　オゾガマイシンの好ましい効果を過小評価している可能性が高いと考えられた（総括報告書補遺 13.1 項）。

4.1.2. B1931010 試験

4.1.2.1. 試験デザイン

B1931010 試験の試験デザインおよび被験者の組み入れ基準は，本治験の総括報告書に示した。試験デザインの要約は M2.7.3.1.2.2 項に示した。

B1931010 試験は，再発または難治性の B 細胞性 ALL 患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシンを単剤投与する多施設共同，単群，非盲検，第 1/2 試験であった。主な組み入れ基準は，18 歳以上で，再発または難治性の CD22 陽性 ALL 患者で，本治験の第 2 相部分については 2 次以上のサルベージ療法の適応となる患者，Ph+ALL 患者については 1 剤以上の TKI による治療歴を有する患者であった。

B1931010 試験の第 1 相用量漸増コホートの治験薬の投与方法については，2.5.3.6 項に示した。本治験の第 1 相拡大コホートおよび第 2 相部分では，イノツズマブ　オゾガマイシンの RP2D である 1.8 mg/m^2/サイクルを最大 6 サイクル投与した。

4.1.2.2. 統計解析方法と解析対象集団

B1931010 試験で実施した統計解析の詳細を本治験の総括報告書，統計解析計画書および M2.7.3.1.3.3.2 項に示した。

第 1 相用量漸増コホートでは，ベイズ流の適応的な方法を用い，第 2 相部分では約 35 例（第 1 段階：12 例，第 2 段階：23 例）を組み入れることとした。第 2 相部分は，第一種の過誤確率を 0.05（片側）とし，CR+CRi 率が 20%であるという帰無仮説（H_0）および CR+CRi 率が 40%であるという対立仮説（H_A）について検出力 80%をもって検定できるよう計画した。

実際，第 1 相用量漸増コホートに 24 例が組み入れられ，イノツズマブ　オゾガマイシンの用量を漸増しながら投与した。新たな DLT が発現しなかったため，第 1 相拡大コホートに組み入れられた 13 例を対象に，イノツズマブ　オゾガマイシンの RP2D を確認した。第 2 相部分には計画どおり 35 例が組み入れられた。治験全体で組み入れられた 72 例すべての被験者が治験薬の投

与を受けた。安全性解析対象集団と ITT 集団は同一集団であり，この集団を有効性および安全性を評価するための主要な解析対象集団とした。

4.1.2.3. 被験者の内訳

治験薬の投与を受けた被験者のうち 95.8%（69/72 例）が，治験薬の投与完了以外の理由で治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は，PD または再発［41.7%（30/72 例）］および HSCT への移行［25.0%（18/72 例）］を含むその他の理由［33.3%（24/72 例）］であった（M2.7.3.3.1.2 項）。組み入れられたすべての被験者（72 例）の地域は，米国であった。

4.1.2.4. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

被験者の大部分は男性［70.8%（51/72 例）］および白人［76.4%（55/72 例）］であり，被験者全体の年齢の中央値は 45.0 歳（範囲：20～79 歳）であった。被験者全体では，本治験に組み入れられた被験者の 77.8%（56/72 例）が 2 次以上のサルベージ療法，37.5%（27/72 例）が 3 次以上のサルベージ療法を受ける予定であった。本治験の第 2 相部分では，被験者全体と比べて 2 次以上［94.3%（33/35 例）］および 3 次以上［48.6%（17/35 例）］のサルベージ療法を受ける予定の被験者の割合が高かった。治験全体では，22.2%（16/72 例）は Ph+ALL 患者であった。また，大部分の被験者(80.6%)のベースライン時の骨髄中芽球の割合が 50%以上であり[a]，約 3 分の 1［31.9%（23/72 例）］の被験者が HSCT を受けていた（M2.7.3.2.1.2.4 項）。

4.1.2.5. 有効性の結果

B1931010 試験の主要評価項目および副次評価項目の結果を Table 12 に示した。

[a] B1931010 試験総括報告書本文 11.2 項

Table 12.　有効性の主要評価項目および副次評価項目の結果：B1931010 試験（ITT 集団 [a]）

	第 2 相部分 (N=35) 1.8 mg/m^2	試験全体 (N=72) 全用量
主要評価項目		
CR/CRi 達成者数（%）[95%CI][b]	24 (68.6) [50.7, 83.2]	49 (68.1) [56.0, 78.6]
CR 達成者数（%）	10 (28.6)	23 (31.9)
CRi 達成者数（%）	14 (40.0)	26 (36.1)
CR/CRi 達成までの期間の中央値（週）（範囲）	3.6 (2.1, 13.0)	3.9 (2.1-13.0)
副次評価項目		
DoR：　DoR イベントが認められた CR/CRi 達成者数（%）	20/24 (83.3)	35/49 (71.4)
DoR 中央値（月）[95%CI]	3.8 [2.2-5.8]	4.6 [3.8, 6.6]
PFS:　PFS イベントが認められた被験者数（%）	31 (88.6)	58 (80.6)
PFS 中央値（月）[95%CI]	3.7 [2.6, 4.7]	3.9 [2.9, 5.4]
治験薬投与後の HSCT 施行者数（%）[c]	8 (22.9)	24[c] (33.3)
CR/CRi 達成後，MRD 陰性であった被験者数 [d]	18/24 (75.0)	41/49 (83.7)
OS:　死亡例数（%）	29 (82.9)	54 (75.0)
OS 中央値（月）[95%CI]	6.4 [4.5, 7.9]	7.4 [5.7, 9.2]

Source：M2.7.3 項 Table 47, Table 48, B1931010 試験総括報告書 Table 14.2.4.1, Table 14.2.5.1
CR+CRi 率：血液学的完全寛解（CR+CRi）率，CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，DoR：寛解持続期間，HSCT：造血幹細胞移植，MRD：微小残存病変，OS：全生存，PFS：無増悪生存，ITT：intent-to-treat
a. ITT 集団は，安全性解析対象集団と同一である。
b. 第 2 相部分の CR+CRi 率の 90%CI は 53.4%～81.3%であった。
c. HSCT に移行した 24 例には，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中ではなく，部分寛解を達成した 1 例および次治療開始後に寛解を達成し，HSCT を施行した 1 例が含まれていた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中に CR/CRi を達成し，HSCT を施行した被験者は 22 例（30.6%）であった。
d. MRD 陰性とは，中央検査機関のフローサイトメトリー法で単核細胞 10^4 個中に異常細胞 1 個未満と定義した。

4.1.3. 医師主導臨床試験（IIR）（MDACC 2009-0872）

MDACC IIR 2009-0872 試験は，M2.7.3.2.1.3 項に示した [65,78]。

5. 安全性の概括評価

イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性は，主にファイザー社が実施した臨床試験 11 試験でイノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 880 例を対象に検討した。臨床試験 11 試験の内訳は，再発または難治性の ALL 患者を対象とした 2 試験［B1931022 試験（データカットオフ日：2016 年 3 月 8 日）および B1931010 試験（データカットオフ日：2015 年 1 月 30 日）］および再発または難治性の NHL 患者を対象とした 9 試験であった（Table 5）。B1931010 試験では，データカットオフ日の 2015 年 1 月 30 日時点では，全ての被験者は投与中止しており，7 例が追跡期間中であった。

ファイザー社の臨床試験では，各総括報告書作成時点で最新の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を収集データのコード化の辞書として使用した（M2.7.4.1.1.2.2.2 項）。B1931022 試験では，MedDRA 18.1 版および有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3 版（M2.7.4 項 Table 5）を，B1931010 試験では，MedDRA 17.1 版および CTCAE 第 3 版を用いた。コード化に用いた MedDRA の版数は個々の試験で異なるが，有害事象用語の日本語訳には MedDRA 日本語版（MedDRA/J）18.0 版を用いた。

安全性解析対象集団は，治験に組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。

再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL を効能・効果として申請予定であることから，本 2.5.5 項では，再発または難治性の前駆 B 細胞性 ALL 患者集団を対象としてイノツズマブ　オゾガマイシンの安全性プロファイルを検討した試験である B1931022 試験および B1931010 試験から得られた安全性について主に検討した。

なお，ALL 患者の併合データ，NHL 患者を対象とした 9 試験の 3 つの区分のデータ［イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与試験 3 試験（B1931002 試験，B1931007 試験，B1931016 試験），イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブとの併用投与試験 5 試験（B1931001 試験，B1931004 試験，B1931005 試験，B1931006 試験，B1931008 試験），イノツズマブ　オゾガマイシンとリツキシマブおよび化学療法との併用投与試験 1 試験（B1931003 試験）］，IIR およびコンパッショネートユースの被験者のすべての安全性データは M2.7.4 項に要約した。

特に明記のない限り，本 2.5.5 項には，臨床試験データベース（症例報告書）に基づくデータを示した。

B1931022 試験および B1931010 試験の安全性評価には，スクリーニング期間，治験薬投与期間および追跡調査期間の評価を含めた。安全性評価項目には，有害事象および重篤な有害事象に加え，臨床検査値異常，バイタルサイン，ECOG PS，心電図および尿検査を含めた。

本 2.5.5 項では，B1931022 試験および B1931010 試験での有害事象に以下の定義を用いた。

- Cycle 1 Day 1 以降，最終投与の 42 日後までに発現したすべての治験薬との因果関係を問わない有害事象。Cycle 1 Day 1 以降に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象。無作為割り付け後 2 年以内に発現した治験薬との因果関係を問わない VOD/SOS。

ALL 患者を対象としたファイザー社の臨床試験では，治験薬との因果関係，重症度，投与群または新たな抗がん療法（HSCT 施行前の前処置を含む）の有無にかかわらず，すべての VOD/SOS を重篤な有害事象として報告することとした。ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験では，新たな抗がん療法の有無にかかわらず無作為割り付けの 2 年後まで，VOD/SOS の追加情報を収集することとした。また，B1931022 試験の治験薬投与期間中に発現した重要な肝毒性に関する有害事象および治験薬投与終了後の HSCT 施行後に発現した特定の有害事象を，HEAB が評価した。HEAB は，VOD/SOS の可能性があるすべての事象を，「VOD/SOS」，「VOD/SOS 以外の薬剤性肝障害（DILI）」または「他の種類の肝毒性」に分類した（M2.7.4.1.1.2.2.10.3 項）。また，独立した外部データモニタリング委員会（E-DMC）が，治験期間を通じて，治験全体の安全性に関する助言ならびに勧告を行うとともに，非盲検下で群ごとの安全性の累積結果を評価した。

静脈閉塞性肝疾患は，VOD，VOD/SOS および SOS といった用語で表記されるが，本 2.5.5 項では，一律「VOD/SOS」と表記した。表中では基本語「VOD（静脈閉塞性肝疾患）」，本文中では以下を指すこととした。

「VOD/SOS」：治験期間中または無作為割り付け後 2 年以内に報告された VOD/SOS（以下の二つの VOD/SOS を含む）

- 「HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS」: 治験開始後，HSCT 施行なしに発現した VOD/SOS
- 「HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS」:治験薬投与後の HSCT 施行後に発現した VOD/SOS

＜日本人集団＞

日本人被験者の安全性データは 11 試験中 6 試験（B1931022 試験，B1931007 試験，B1931016 試験，B1931005 試験，B1931008 試験および B1931003 試験）から得られた。これら 6 試験で治験薬の投与を受けた日本人被験者は 170 例（ALL 患者：19 例，NHL 患者：151 例）で，このうち，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた被験者は 126 例（ALL 患者：13 例，NHL 患者：113 例）であった（M2.7.4.1 項）。本 2.5.5 項では主に，ALL 患者対象の B1931022 試験での被験者（イノツズマブ　オゾガマイシン群 13 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群 6 例）の安全性データを示した。

5.1. 医薬品への曝露

本 2.5.5 項では，以下に示すイノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与を受けた再発または難治性の ALL 患者の全集団 236 例から得られたデータを重要な安全性データとして示した。

- B1931022 試験（国際共同試験）：データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で，イノツズマブ　オゾガマイシンの単剤投与を受けた全集団 164 例（日本人 13 例）
- B1931010 試験（外国試験）：イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた 72 例。72 例中 48 例（第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分）は，イノツズマブ　オゾガマイシン開始用量 1.8 mg/m^2/cycle を受け，CR/CRi 達成後 1.6 mg/m^2/cycle に減量した（4.1.2.1 項）。

また，B1931022 試験の治験担当医師が選択した標準化学療法群での無作為割り付け例は 162 例で，そのうち治験薬の投与を受けたのは，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）時点で 143 例であった（日本人 6 例）。

B1931022 試験および B1931010 試験の投与期間および投与サイクルを Table 13 に示した。

Table 13.　投与期間および投与サイクル：B1931022 試験，B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験					B1931010 試験
	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法				第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分 (N=48)
		FLAG (N=93)	MXN/AraC (N=33)	HIDAC (N=17)	合計 (N=143)	
投与期間（週）[a]						
中央値	8.9	0.9	1.1	1.0	0.9	10.1
最小値，最大値	0.1, 26.4	0.4, 15.6	0.4, 8.6	0.1, 9.7	0.1, 15.6	0.1, 41.1
投与開始サイクル数						
平均値	2.8	1.3	1.1	1.2	1.2	2.9
中央値（範囲）	3 (1, 6)	1 (1, 4)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 4)	3 (1, 6)
最終サイクルの被験者数（%）[b]						
Cycle 1	37 (22.6)	72 (77.4)	31 (93.9)	13 (76.5)	116 (81.1)	10 (20.8)
Cycle 2	40 (24.4)	16 (17.2)	2 (6.1)	4 (23.5)	22 (15.4)	12 (25.0)
Cycle 3	42 (25.6)	4 (4.3)	0	NA[d]	4 (2.8)	10 (20.8)
Cycle 4	19 (11.6)	1 (1.1)	0	NA[d]	1 (0.7)	10 (20.8)
Cycle 5 以上	26 (15.9)[c]	NA[d]	NA[d]	NA[d]	NA	6 (12.5)[c]

Source：M2.7.4 項 Table 7

FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，MXN/AraC：ミトキサントロン+シタラビン，NA：該当せず，N：被験者数

a　投与期間（週）=（治験薬最終投与日–治験薬初回投与日+1）/7

b　サイクル数は症例報告書の投与記録のページに記載された投与データに基づき算出した。被験者は各カラム（列）で 1 回のみカウントした。

c　B1931022 試験：イノツズマブ　オゾガマイシン群では 15 例（9.1%）が Cycle 6 を開始した。治験担当医師が選択した標準化学療法群では Cycle 5 以上を開始した被験者はいなかった。B1931010 試験：3 例（6.3%）が Cycle 6 を開始した。

d　治験実施計画書で FLAG および MXN/AraC は最大 4 サイクル，HIDAC は最大 2 サイクルの投与と規定しているため，それ以外のサイクルは「NA」と表記した。

治験実施計画書で規定された治験薬の投与サイクルは，B1931010 試験および B1931022 試験ではイノツズマブ　オゾガマイシンが最長 6 サイクル，B1931022 試験では治験担当医師が選択した標準化学療法群として FLAG または MXN/Ara-C を最長 4 サイクルおよび HIDAC が最長 2 サイクルであった。

B1931022 試験での全集団の投与期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群（8.9 週間，サイクル数の中央値は 3）の方が，治験担当医師が選択した標準化学療法群（0.9 週間，サイクル数の中央値は 1）と比較して長かった。また，治験薬の投与サイクル数の合計は，イノツズマブ オゾガマイシン群で 464 サイクル，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 176 サイクルであった。

B1931022 試験の相対用量強度（実際の用量強度／計画された用量強度）の中央値は，100.7%（範囲：57.1%～118.2%）であった[a]。イノツズマブ　オゾガマイシンの総投与量の中央値は 4.2 mg/m^2（範囲：0.8～9.6 mg/m^2）であり，1 サイクル（28 日/cycle）を超える投与を受けた被験者の用量強度の中央値は 1.6 mg/m^2/cycle（範囲：0.8～2.1 mg/m^2/cycle）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Cycle 1 を 21～28 日/cycle，Cycle 2 以降を 28 日/cycle とし，CR/CRi 達成後，1.8 mg/m^2/cycle から 1.5 mg/m^2/cycle へと減量した（M2.7.4.1.2.2.1 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の投与期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群 6.1 週（サイクル数の中央値は 2）で，治験担当医師が選択した標準化学療法で 1.1 週（サイクル数の中央値は 1）であった。イノツズマブ　オゾガマイシンの総投与量の中央値は 3.6 mg/m^2（範囲：0.79～9.46 mg/m^2）であり，1 サイクル（28 日/cycle と仮定）を超える投与を受けた被験者の用量強度の中央値は 1.4 mg/m^2/cycle（範囲：0.79～2.01 mg/m^2/cycle）であり，相対用量強度の中央値は 99.4%（範囲：77.7～112.6%）あった（M2.7.4.1.2.2.1 項）。

5.2. 有害事象の概要

B1931022 試験

B1931022 試験では，治験薬との因果関係を問わない有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群がそれぞれ 99.4%（163/164 例）および 51.2%（84/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群がそれぞれ 100%（143/143 例）および 49.7%（71/143 例）であり，いずれも投与群間で同程度であった。Grade 5 の有害事象の発現例数は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が 26 例（15.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群が 16 例（11.2%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象[イノツズマブ　オゾガマイシン群:30 例(18.3%)，治験担当医師が選択した標準化学療法群：12 例（8.4%）］および休薬に至った有害事象［イノツズマブ　オゾガマイシン群：72 例（43.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：17 例（11.9%）］の発現頻度は，いずれも治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かった（Table 14）。治験薬の投与期間の中央値は，治験担当医師が選択した標準化学療法群（0.9 週，1 サイクル）と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群（8.9 週，3 サイクル）で長かった（M2.7.4.2.1 項）が，有害事象の発現頻度については投与期間による調整は行わなかった。

[a] イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（被験者 ID 10091002）で投与過誤（Cycle 1 Day 8 で，0.5 mg/m^2 のところ，0.8 mg/m^2 を投与した）があり，最大相対用量強度は 118.17%であった（B1931022 試験総括報告書 10.2 項）。よって Cycle 1 Day 15 では，1.8 mg/m^2/cycle を超えないよう投与がなされなかった。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団（19 例）では，治験薬との因果関係を問わない有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群でそれぞれ 100%（13/13 例）および 46.2%（6/13 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 100%（6/6 例）および 66.7%（4/6 例）であった。Grade 5 の有害事象の発現例数は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3 例（23.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（16.7%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象，休薬に至った有害事象および減量に至った有害事象の発現頻度は，いずれも治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かった（Table 14）（M2.7.4.2.1 項）。

有害事象の発現状況について，全集団と日本人集団に明らかな違いは認められなかった。

B1931010 試験

B1931010 試験では，RP2D を投与された 48 例の安全性プロファイルは，全般的に試験全体の 72 例と類似していたため，試験全体（72 例）の有害事象の概要について示した（Table 14）。全被験者（72 例）に有害事象が認められ，重篤な有害事象は 51 例（70.8%），Grade 5 の有害事象は 9 例（12.5%）に認められた。B1931010 試験では試験全体の 37.5%（27/72 例）の被験者が 3 次以上のサルベージ療法（4.1.2.4 項）として治験薬の投与を受けており，B1931022 試験と比較すると，発熱性好中球減少症，肺炎などの重篤な有害事象は高頻度に認められたが，重篤な有害事象および Grade 5 の有害事象の発現頻度は概ね一致していた。B1931010 試験と比較すると B1931022 試験では，治験薬と関連がある場合または死亡に至った場合を除き，発熱性好中球減少症を重篤な有害事象として報告する必要はなかったため，重篤な有害事象としての発熱性好中球減少症の発現頻度が低くなった可能性がある（B1931022 試験：11.6%，B1931010 試験：22.2%，以下同順）。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現頻度は，B1931022 試験および B1931010 試験で同程度であった（26.8%，26.4%）。

Table 14.　有害事象の要約：B1931022 試験，B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験 全集団		B1931022 試験 日本人集団		B1931010 試験
	イノツズマブ　オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)	イノツズマブ オゾガマイシン (N=13)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=6)	イノツズマブ オゾガマイシン 試験全体 (N=72)
有害事象発現件数 [a]	2022	2104	157	86	701
治験薬と関連がある有害事象発現件数 [a]	764	978	93	70	285
有害事象発現例数	163 (99.4)	143 (100)	13 (100)	6 (100)	72 (100)
治験薬と関連がある有害事象発現例数	144 (87.8)	130 (90.9)	13 (100)	6 (100)	61 (84.7)
重篤な有害事象発現例数	84 (51.2)	71 (49.7)	6 (46.2)	4 (66.7)	51 (70.8)
治験薬と関連がある重篤な有害事象発現例数	51 (31.1)	42 (29.4)	5 (38.5)	2 (33.3)	23 (31.9)
Grade 3 または 4 の有害事象発現例数	147 (89.6)	137 (95.8)	12 (92.3)	6 (100)	57 (79.2)
Grade 3 または 4 の治験薬と関連がある有害事象発現例数	114 (69.5)	113 (79.0)	11 (84.6)	6 (100)	39 (54.2)
Grade 5 の有害事象発現例数	26 (15.9)	16 (11.2)	3 (23.1)	1 (16.7)	9 (12.5)
Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象発現例数	9 (5.5)	3 (2.1)	2 (15.4)	0	2 (2.8)
有害事象により投与を中止した例数	30 (18.3)	12 (8.4)	2 (15.4)	0	12 (16.7)
治験薬と関連がある有害事象により投与を中止した例数	15 (9.1)	7 (4.9)	1 (7.7)	0	9 (12.5)
有害事象により減量した例数	5 (3.0)	3 (2.1)	2 (15.4)	0	7 (9.7)
治験薬と関連がある有害事象により減量した例数	4 (2.4)	1 (0.7)	2 (15.4)	0	7 (9.7)
有害事象により休薬した例数	72 (43.9)	17 (11.9)	8 (61.5)	1 (16.7)	37 (51.4)
治験薬と関連がある有害事象により休薬した例数	51 (31.1)	12 (8.4)	8 (61.5)	1 (16.7)	29 (40.3)

Source：M2.7.4 項 Table 10，Table 11　　例数（%）
有害事象発現件数を除き，各欄について，被験者を投与群ごとに 1 回のみ集計した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a.　同一被験者に同一 MedDRA 基本語の有害事象が複数発現している場合，1 件として集計した。

5.2.1. 比較的よく見られる有害事象

B1931022 試験および B1931010 試験の安全性解析対象集団を対象に，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（イノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現頻度 10%以上）を Table 15 に要約した。

また B1931022 試験で日本人被験者 2 例以上に発現した，治験薬との因果関係を問わない有害事象を Table 16 に要約した。

Table 15.　治験薬との因果関係を問わない主な有害事象の発現状況（B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現頻度 10%以上）：B1931022 試験, B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験				B1931010 試験	
	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)		治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)		イノツズマブ オゾガマイシン 試験全体 (N=72)	
MedDRA 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	163 (99.4)	149 (90.9)	143 (100)	137 (95.8)	72 (100)	58 (80.6)
血小板減少症	81 (49.4)	67 (40.9)	87 (60.8)	85 (59.4)	26 (36.1)	24 (33.3)
好中球減少症	80 (48.8)	77 (47.0)	66 (46.2)	63 (44.1)	15 (20.8)	15 (20.8)
貧血	55 (33.5)	37 (22.6)	79 (55.2)	63 (44.1)	11 (15.3)	9 (12.5)
悪心	53 (32.3)	3 (1.8)	68 (47.6)	0	25 (34.7)	1 (1.4)
発熱	52 (31.7)	5 (3.0)	60 (42.0)	8 (5.6)	17 (23.6)	0
白血球減少症	47 (28.7)	44 (26.8)	54 (37.8)	53 (37.1)	2 (2.8)	2 (2.8)
頭痛	45 (27.4)	4 (2.4)	38 (26.6)	1 (0.7)	13 (18.1)	3 (4.2)
発熱性好中球減少症	44 (26.8)	44 (26.8)	77 (53.8)	77 (53.8)	22 (30.6)	19 (26.4)
疲労	42 (25.6)	4 (2.4)	24 (16.8)	3 (2.1)	13 (18.1)	0
AST 増加	37 (22.6)	7 (4.3)	16 (11.2)	5 (3.5)	19 (26.4)	2 (2.8)
GGT 増加	35 (21.3)	18 (11.0)	12 (8.4)	7 (4.9)	10 (13.9)	1 (1.4)
高ビリルビン血症	35 (21.3)	10 (6.1)	24 (16.8)	9 (6.3)	10 (13.9)	1 (1.4)
リンパ球減少症	31 (18.9)	27 (16.5)	35 (24.5)	35 (24.5)	1 (1.4)	0
下痢	30 (18.3)	1 (0.6)	55 (38.5)	1 (0.7)	12 (16.7)	1 (1.4)
便秘	28 (17.1)	0	34 (23.8)	0	17 (23.6)	1 (1.4)
嘔吐	26 (15.9)	2 (1.2)	35 (24.5)	0	20 (27.8)	2 (2.8)
ALT 増加	25 (15.2)	6 (3.7)	18 (12.6)	7 (4.9)	9 (12.5)	2 (2.8)
低カリウム血症	25 (15.2)	11 (6.7)	33 (23.1)	13 (9.1)	7 (9.7)	3 (4.2)
鼻出血	24 (14.6)	2 (1.2)	12 (8.4)	2 (1.4)	11 (15.3)	0
不眠症	24 (14.6)	0	22 (15.4)	0	3 (4.2)	0
血中 ALP 増加	22 (13.4)	3 (1.8)	10 (7.0)	0	12 (16.7)	2 (2.8)
咳嗽	22 (13.4)	0	23 (16.1)	1 (0.7)	11 (15.3)	0
VOD[a]	22 (13.4)	18 (11.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (5.6)	3 (4.2)
腹痛	21 (12.8)	3 (1.8)	27 (18.9)	2 (1.4)	4 (5.6)	1 (1.4)
食欲減退	19 (11.6)	2 (1.2)	18 (12.6)	3 (2.1)	9 (12.5)	1 (1.4)
背部痛	18 (11.0)	5 (3.0)	10 (7.0)	1 (0.7)	5 (6.9)	1 (1.4)
悪寒	18 (11.0)	0	17 (11.9)	0	7 (9.7)	0

Source：M2.7.4 項 Table 14　例数（%）

コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験）および 17.1 版（B1931010 試験），Grade は CTCAE 第 3 版に従った。日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。

ALP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，VOD：静脈閉塞性肝疾患

a　治験薬との因果関係を問わない，無作為割り付け後 2 年間に発現したすべての VOD を含む。

Table 16.　治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況（イノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現例数 2 例以上）：B1931022 試験（安全性解析対象集団：日本人集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン (N=13)		治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=6)	
MedDRA 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (100)	12 (92.3)	6 (100)	6 (100)
好中球減少症	9 (69.2)	8 (61.5)	6 (100)	6 (100)
血小板減少症	9 (69.2)	5 (38.5)	6 (100)	6 (100)
白血球減少症	6 (46.2)	5 (38.5)	5 (83.3)	5 (83.3)
リンパ球減少症	6 (46.2)	6 (46.2)	5 (83.3)	5 (83.3)
悪心	5 (38.5)	0	3 (50.0)	0
VOD[a]	5 (38.5)	4 (30.8)	1 (16.7)	1 (16.7)
ALT 増加	4 (30.8)	1 (7.7)	0	0
貧血	4 (30.8)	2 (15.4)	5 (83.3)	4 (66.7)
AST 増加	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (16.7)	0
疲労	4 (30.8)	0	3 (50.0)	0
発熱性好中球減少症	4 (30.8)	4 (30.8)	6 (100)	6 (100)
リパーゼ増加	4 (30.8)	1 (7.7)	0	0
発熱	4 (30.8)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
アミラーゼ増加	3 (23.1)	0	0	0
血中 ALP 増加	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0
GGT 増加	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
頭痛	3 (23.1)	0	0	0
高ビリルビン血症	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0
不眠症	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0
発疹	3 (23.1)	0	1 (16.7)	0
口内炎	3 (23.1)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
腹痛	2 (15.4)	0	0	0
背部痛	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
便秘	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
下痢	2 (15.4)	0	1 (16.7)	0
ほてり	2 (15.4)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (15.4)	0	0	0
低カリウム血症	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (16.7)	0
末梢性ニューロパチー	2 (15.4)	0	0	0
好中球減少性敗血症	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0
咽頭炎	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0
そう痒症	2 (15.4)	0	0	0
体重増加	2 (15.4)	0	0	0

Source：M2.7.4 項 Table 16　例数（%）
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版，Grade は CTCAE 第 3 版に従った。日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
ALP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，VOD：静脈閉塞性肝疾患，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a　治験薬との因果関係を問わない，無作為割り付け後 2 年間に発現したすべての VOD を含む。

5.2.1.1. B1931022 試験

B1931022 試験における全 Grade および Grade 3 以上の主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（イノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現頻度 10%以上）を Table 15 に要約した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 163 例（99.4%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例全例（100%）に認められた。治験薬との因果関係を問わない有害事象の器官別大分類での集計で，いずれの投与群でも発現頻度の高かったものは「血液およびリンパ系障害」（イノツズマブ　オゾガマイシン群：82.3%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：88.1%，以下同順），「胃腸障害」（72.0%，79.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（65.9%，78.3%）であった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で最も発現頻度の高かった治験薬との因果関係を問わない有害事象は血小板減少症（49.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 60.8%）で，次いで好中球減少症（48.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 46.2%）であった。その他，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（全 Grade で 20%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，貧血（33.5%），悪心（32.3%），発熱（31.7%），白血球減少症（28.7%），頭痛（27.4%），発熱性好中球減少症（26.8%），疲労（25.6%），AST 増加（22.6%），GGT 増加および高ビリルビン血症（各 21.3%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群で，貧血（55.2%），発熱性好中球減少症（53.8%），悪心（47.6%），発熱（42.0%），下痢（38.5%），白血球減少症（37.8%），頭痛（26.6%），リンパ球減少症および嘔吐（各 24.5%），便秘（23.8%）および低カリウム血症（23.1%）あった（Table 15）。主な非血液学的有害事象の大部分が Grade 1 または Grade 2 であった。

治験薬投与期間の中央値は治験担当医師が選択した標準化学療法群（1 サイクル）と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群（3 サイクル）で長かったにもかかわらず，主な有害事象の発現頻度は，全般的に治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で低かった。発現頻度 10%以上の有害事象のうち，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度が高かった有害事象（10%以上の差）は，AST 増加（イノツズマブ　オゾガマイシン群 22.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 11.2%, 以下同順）, GGT 増加（21.3%, 8.4%）および VOD/SOS（13.4%, 0.7%）であった（Table 15）。VOD/SOS の詳細は，5.3.1.3 項に示した。

発現頻度 10%以上の有害事象のうち，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度が低かった有害事象（10%以上の差）は，血小板減少症（イノツズマブ　オゾガマイシン群 49.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 60.8%，以下同順），貧血（33.5%，55.2%），発熱性好中球減少症（26.8%，53.8%），悪心（32.3%，47.6%），発熱（31.7%，42.0%），下痢（18.3%，38.5%），発疹（8.5%，18.9%）および粘膜の炎症（3.7%，14.0%）であった（Table 15）（M2.7.4.2.1.1.1.1.1 項）。

＜日本人集団＞

治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例全例（100%）, 治験担当医師が選択した標準化学療法群でも 6 例全例（100%）に認められた（Table 16）。イノツズマブ　オゾガマイシン群で最も発現頻度が高かった事象は，好中球減少症および血小板減少症（各 9 例，69.2%）であった。その他，発現頻度 20%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，白血球減少症およびリンパ球減少症（各 6 例，46.2%），悪心および VOD/SOS（各 5 例，38.5%），ALT 増加，貧血，AST 増加，疲労，発熱性好中球減少症，リパーゼ増加および発熱（各 4 例，30.8%），アミラーゼ増加，血中 ALP 増加，GGT 増加，頭痛，高ビリルビン血症，

不眠症，発疹および口内炎（各 3 例，23.1%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群で発現頻度 20%以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症，血小板減少症および発熱性好中球減少症（各 6 例，100%），白血球減少症，リンパ球減少症および貧血（各 5 例，83.3%），口内炎（4 例，66.7%），疲労，悪心および発熱（各 3 例，50.0%）であった。

5.2.1.1.1. Grade 3 または 4 の有害事象

Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 123 例（75.0%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 121 例（84.6%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で最も発現頻度が高かった有害事象は好中球減少症（47.0%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 44.1%）で，次いで血小板減少症（40.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 59.4%）であった。その他，5%以上に認められた Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，発熱性好中球減少症および白血球減少症（各 26.8%），貧血（22.6%），リンパ球減少症（16.5%），GGT 増加（11.0%），VOD/SOS（7.9%），低カリウム血症（6.7%），高ビリルビン血症および白血球数減少（各 6.1%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，発熱性好中球減少（53.8%），貧血（44.1%），白血球減少症（37.1%），リンパ球減少症（24.5%），低カリウム血症（9.1%），敗血症および菌血症（各 7.0%），白血球減少および高ビリルビン血症（各 6.3%），発熱（5.6%）であった（M2.7.4.2.1.1.1.1.1 項）。

＜日本人集団＞

Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 9 例（69.2%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 5 例（83.3%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，好中球減少症（8 例，61.5%），リンパ球減少症（6 例，46.2%），血小板減少症および白血球減少症（各 5 例，38.5%），発熱性好中球減少症（4 例，30.8%），貧血および VOD/SOS（各 2 例，15.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，好中球減少症，発熱性好中球減少症および血小板減少症（各 6 例，100%），リンパ球減少症および白血球減少症（各 5 例，83.3%），貧血（4 例，66.7%）であった。

5.2.1.1.2. Grade 5 の有害事象

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 26 例（15.9%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 16 例（11.2%）に認められた（M2.7.4.2.1.1.1.1.1 項）。

＜日本人集団＞

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3 例（23.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（16.7%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた事象は，VOD/SOS（2 例，15.4%）および好中球減少性敗血症（1 例，7.7%）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群で認められた事象は疾患進行（1 例，16.7%）であった。

5.2.1.1.3. Cycle 1 における有害事象

B1931022 試験では，投与期間の中央値はイノツズマブ　オゾガマイシン群（3 サイクル）の方が，治験担当医師が選択した標準化学療法群（1 サイクル）と比較して長かったため，Cycle 1 における両群の有害事象を評価することにより，同じ期間での安全性の比較を行った。Cycle 1 における治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 156 例（95.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 143 例（100%）に認められた。Cycle 1 での Grade 3 または 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 122 例（74.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 122 例（85.3%）に認められた。また，Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，それぞれ 10 例（6.1%），14 例（9.8%）に認められた（M2.7.4.2.1.1.1.1.3 項）。

＜日本人集団＞

Cycle 1 における治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例全例（100%），治験担当医師が選択した標準化学療法群でも 6 例全例（100%）に認められた。発現頻度 20%以上の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では好中球減少症および血小板減少症（各 8 例，61.5%），リンパ球減少症（6 例，46.2%），白血球減少症（5 例，38.5%），貧血，発熱性好中球減少症，悪心，疲労および発熱（各 4 例，30.8%），ALT 増加，AST 増加および頭痛（各 3 例，23.1%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，発熱性好中球減少症，好中球減少症および血小板減少症（各 6 例，100%），貧血，白血球減少症およびリンパ球減少症（各 5 例，83.3%），疲労，悪心および口内炎（各 3 例，50.0%），発熱，食欲減退，体重減少および脱毛症（各 2 例，33.3%）であった。Grade 3 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 46.2%（6/13 例）に認められ，治験担当医師が選択した標準化学療法群では認められなかった。Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 38.5%（5/13 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 83.3%（5/6 例）に認められた。Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 1 例（好中球減少性敗血症），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 1 例（疾患進行）に認められた（M2.7.4.2.1.1.1.1.3 項）。

全サイクルおよび Cycle 1 における有害事象の種類や発現頻度の傾向について，全集団と日本人集団に明らかな違いは認められなかった。

5.2.1.2. B1931010 試験

全被験者（72 例）における発現頻度の高かった有害事象（B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade で発現頻度 10%以上）の要約を Table 15 に示した。器官別大分類での集計で発現頻度の高かったものは「胃腸障害」（65.3%），「臨床検査」（58.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（56.9%）および「血液およびリンパ系障害」（55.6%）であった。

治験薬との因果関係を問わない有害事象はすべての被験者（72 例）に認められ，最も発現頻度の高かった有害事象は血小板減少症（36.1%）で，次いで悪心（34.7%）であった。その他に 20%以上の頻度で認められた有害事象は，発熱性好中球減少症（30.6%），嘔吐（27.8%），AST 増加（26.4%），便秘および発熱（各 23.6%）および好中球減少症（20.8%）であった。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない有害事象は 58 例（80.6%）に認められた。最も発現頻度の高かった有害事象は血小板減少症（33.3%）で，次いで発熱性好中球減少症（26.4%）であった。その他に 5%以上の頻度で認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（20.8%），貧血（12.5%），ヘモグロビン減少（11.1%），白血球数減少（9.7%），好中球数減少および血小板数減少（各 8.3%），疾患進行および肺炎（各 6.9%）および高血圧（5.6%）であった。

第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分（48 例）における有害事象のうち，器官別大分類での集計で発現頻度の高かったもの（全 Grade で発現頻度 20%以上）は，「胃腸障害」（60.4%），「臨床検査」（56.3%），「血液およびリンパ系障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 52.1%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（39.6%），「代謝および栄養障害」（37.5%），「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」および「神経系障害」（各 35.4%），「皮膚および皮下組織障害」（27.1%）および「肝胆道系障害」（20.8%）であった（M2.7.4.2.1.1.1.2 項）。

B1931010 試験での有害事象の発現頻度は，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群と比べて若干差がみられたが（血小板減少症，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，白血球減少症および不眠症は B1931022 試験で頻度が高く，嘔吐は B1931010 試験で頻度が高かった），B1931010 試験で認められた有害事象の種類は，B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群で認められたものと類似していた（Table 15）。

5.2.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象および治験薬と関連がある重篤な有害事象の概要は，M2.7.4.2.1.3 項に示し，Grade 5 の有害事象は，5.2.3 項に示した。

5.2.2.1. B1931022 試験

B1931022 試験での治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，イノツズマブ オゾガマイシン群（51.2%）と治験担当医師が選択した標準化学療法群（49.7%）で同程度であった（M2.7.4 項 Table 23）。

器官別大分類別の集計では，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群ともに「感染症および寄生虫症」で発現頻度が最も高かった（イノツズマブ　オゾガマイシン群 23.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 27.3%，以下同順）。「血液およびリンパ系障害」（12.8%，20.3%）は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度が 5%以上低かった。「胃腸障害」および「肝胆道系障害」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イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5%以上発現頻度が高かった［「胃腸障害」：イノツズマブ　オゾガマイシン群 10.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 4.2%（以下同順），「肝胆道系障害」：14.0%，2.8%］。「胃腸障害」の主なものは腹痛（1.8%，0.7%）であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群で多く発現した「肝胆道系障害」の主なものは VOD/SOS（13.4%，0.7%）であった。治験実施計画書に従い，VOD/SOS は Grade にかかわらずすべて重篤な有害事象として報告されることとなっていた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた VOD/SOS 22 例のうち，17 例は治験薬投与後の HSCT 施行後に発現したものであった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は，VOD/SOS（13.4%），発熱性好中球減少症（11.6%）および肺炎（6.1%）であった。主な治験薬と関連がある重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（7.9%）および VOD/SOS（12.2%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群の主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は，発熱性好中球減少症（18.9%）および敗血症（7.0%）であり，主な治験薬と関連がある重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（16.8%）であった。B1931022 試験では，治験薬と関連がある場合または死亡に至った場合を除き，発熱性好中球減少症を重篤な有害事象として報告する必要がなかった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度が高かった重篤な有害事象（発現頻度の差が 2%以上）は，VOD/SOS（イノツズマブ　オゾガマイシン群：13.4%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群：0.7%, 以下同順）および肺炎（6.1%, 0%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度が低かった有害事象（発現頻度の差が 2%以上）は，発熱性好中球減少症（11.6%, 18.9%），敗血症（2.4%，7.0%），呼吸不全（11.6%，18.9%），真菌性肺炎，高ビリルビン血症および低血圧（各 0%，2.1%）であった。

Grade 3 または 4 の重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 53 例（32.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 54 例（37.8%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で最も発現頻度が高かった Grade 3 または 4 の重篤な有害事象は好中球減少症（イノツズマブ　オゾガマイシン群：11.6%, 治験担当医師が選択した標準化学療法群：18.9%, 以下同順），次いで VOD/SOS（7.9%，0.7%）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群でこの他に 5%以上の頻度で認められた Grade 3 または 4 の重篤な有害事象はなく，治験担当医師が選択した標準化学療法群でこの他に 5%以上の頻度で認められた Grade 3 または 4 の重篤な有害事象は敗血症（5.6%）のみであった。Grade 5 の重篤な有害事象は，5.2.3.1.1 項に示した。

Cycle 1 における治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 44 例（26.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 64 例（44.8%）に認められた。主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で発熱性好中球減少症（7.3%），VOD/SOS，疾患進行および肺炎（各 2.4%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群で発熱性好中球減少症（17.5%），敗血症（5.6%），呼吸不全（3.5%），疾患進行（2.8%），発熱，高ビリルビン血症，好中球減少性敗血症，真菌性肺炎および硬膜下血腫（各 2.1%）であった（M2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

<日本人集団>

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 6 例（46.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 4 例（66.7%）に認められた。2 例以上に認められた事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では VOD/SOS（5 例）および好中球減少性敗血症（2 例）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では 2 例以上に認められた事象はなかった（M2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

5.2.2.2. B1931010 試験

B1931010 試験では 72 例中 51 例（70.8%）に治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が認められ，23 例（31.9%）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた。B1931010 試験では，24 例が治験薬投与終了後に HSCT を施行した。治験薬投与後の HSCT 施行後に，重篤な有害事象が 5 例（20.8%）に認められ，このうち治験薬と関連がある重篤な有害事象は 3 例（12.5%）であった。

重篤な有害事象の器官別大分類別の集計では，「血液およびリンパ系障害」（27.8%）で最も発現頻度が高かった。主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は，発熱性好中球減少症（22.2%），肺炎および疾患進行（各 6.9%），腹水および VOD/SOS（各 5.6%）であった。VOD/SOS が発現した 4 例中 2 例は治験薬投与後の HSCT 施行後の発現であった。主な治験薬と関連がある重篤な有害事象（発現頻度 5%以上）は，発熱性好中球減少症（9.7%），腹水および VOD/SOS（各 5.6%）であった（M2.7.4.2.1.3.1.2 項）。

5.2.3. 死亡

本 2.5.5 項で要約した死亡には，Grade 5 の有害事象として報告されたものを含めた。ALL 患者および NHL 患者を対象としたファイザー社の臨床試験全体では，イノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 880 例中 80 例（9.1%）に Grade 5 の有害事象が認められ，ALL 患者を対象とした B1931022 試験では 26 例，B1931010 試験では 9 例に認められた。Grade 5 の有害事象のうち治験担当医師により治験薬と関連があると判断されたのは 21 例（26.2%）であり，B1931022 試験では 9 例，B1931010 試験では 2 例であった。これら Grade 5 の有害事象の多くは肝毒性および感染症，もしくはそのいずれか一方を伴い，HSCT 施行後に発現する場合が多かった（M2.7.4.2.1.2 項）。

5.2.3.1. B1931022 試験

5.2.3.1.1. Grade 5 の有害事象

B1931022 試験では，Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 26 例（15.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 16 例（11.2%）に認められた。Grade 5 の有害事象の器官別大分類の集計で最も多かったものは「一般・全身障害および投与部位の状態」［イノツズマブ　オゾガマイシン群：164 例中 9 例（5.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：143 例中 7 例（4.9%），以下同順］，次いで「感染症および寄生虫症」［それぞれ 8/164 例（4.9%），7/143 例（4.9%）］であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で最も発現頻度が高かった Grade 5 の有害事象は疾患進行（8/164 例，4.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 5/143 例，3.5%）であった。その他，2 例以上に認められた Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では VOD/SOS（5 例，3.0%），肺炎（3 例，1.8%）および敗血症（2 例，1.2%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では呼吸不全（3 例，2.1%），敗血症および多臓器不全（各 2 例，1.4%）であった（M2.7.4.2.1.2.1 項）。Cycle 1 における Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 10 例（6.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 14 例（9.8%）に認められた（M2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 9 例（5.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 3 例（2.1%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた Grade 5 の有害事象は，治験薬投与後の同種 HSCT 施

行後に発現した VOD/SOS 5 例，Cycle 5 Day 8 終了後の腸管虚血および敗血症性ショック，Cycle 3 Day 15 終了後の急性呼吸窮迫症候群, Cycle 5 Day 1 終了後の肺炎, Cycle 5 Day 8 完了後で HSCT 施行後の多臓器不全各 1 例であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群では 143 例中 3 例（2.1%）に，Grade 5 の治験薬と関連がある有害事象が認められ（頭蓋内出血，多臓器不全および肺感染／呼吸不全），いずれの事象も治験薬投与期間中に発現した（M2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

なお，イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT 施行後に発現し死亡に至った 9 例の重篤な有害事象については，安全性データベースのみへの報告であり，これらの事象は，治験実施計画書で規定された HSCT 施行後の事象の報告基準を満たしていなかったため，臨床試験データベースには含まれなかった（すなわち, 治験薬と関連があると判断された事象はなかった）（M2.7.4.2.1.3.1.1 項）。

5.2.3.1.2. 死亡

B1931022 試験での治験期間中または治験薬投与終了後に認められた死亡例は, イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 122 例（74.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 121 例（84.6%）であった。この解析では，臨床試験データベース中のすべての死亡を対象にし，本試験の原疾患による死亡または有害事象の定義を満たさない疾患による死亡（治験薬の最終投与後 42 日以降に発現した VOD/SOS 以外の事象による死亡および治験薬と関連がない死亡）を含めた。本試験の原疾患による死亡は，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に比べて少なかった［それぞれ 75 例（45.7%），95 例（66.4%）］。

治験薬の毒性による死亡がイノツズマブ　オゾガマイシン群で 8 例（4.9%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2 例（1.4%）に報告された。

- イノツズマブ　オゾガマイシン群では，5 例（3.0%）が治験薬投与後の HSCT 施行後に発現した VOD/SOS により死亡，1 例（0.6%）が急性呼吸窮迫症候群により死亡，1 例（0.6%）が治験薬投与後の HSCT 施行後の多臓器不全により死亡，1 例（0.6%）が肺炎により死亡した（M2.7.4 項 Table 20）。

- 治験担当医師が選択した標準化学療法群では，1 例（0.7%）がシタラビンおよびフルダラビンの毒性により死亡, 1 例（0.7%）が肺感染および呼吸不全により死亡した（M2.7.4 項 Table 20）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で 46 例（28.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 23 例（16.1%）が「その他」の死因により死亡した。高頻度でみられた「その他」の死因は，両群ともに感染であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群：20 例（12.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群：11 例（7.7%）］（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 63, Listing 16.2.7.4）。

5.2.3.1.3. 治験薬投与終了後に造血幹細胞移植（HSCT）を施行した被験者の死亡

5.2.3.1.3.1. 造血幹細胞移植（HSCT）施行後の死亡および再発以外の死亡

5.2.3.1.3.1.1. 治験薬投与終了後に造血幹細胞移植（HSCT）を施行したすべての被験者

治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の HSCT 施行後の死亡および再発以外の死亡について Table 17 に要約した。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では，164 例中 77 例（47.0%）が治験薬投与終了後に HSCT を施行し，そのうち 46 例（59.7%）が HSCT 施行後に死亡した。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，162 例中 33 例（20.4%）が治験薬投与終了後に HSCT を施行し，そのうち 19 例（57.6%）が HSCT 施行後に死亡した。HSCT を施行した被験者の再発以外の死亡例数は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 77 例中 30 例（39.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では 33 例中 9 例（27.3%）であった。移植後 100 日までの死亡率（イノツズマブ　オゾガマイシン群 26.0%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 6.1%，以下同順）および移植後 12 ヵ月までの死亡率（55.8%，36.1%）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の方が，治験担当医師が選択した標準化学療法群に比べて高かったが，HSCT 施行後の死亡の頻度は両群で同程度であった（59.7%，57.6%）（M2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

Table 17.　治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の移植後の死亡および再発以外の死亡：B1931022 試験（ITT 集団）

	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=162)
治験薬投与終了後の HSCT 施行例数	77 (47.0)	33 (20.4)
移植後死亡		
移植後死亡例数 [a]	46 (59.7)	19 (57.6)
移植後 100 日までの死亡率（95%CI）	25.97 (17.61, 37.31)	6.06 (1.55, 22.12)
移植後 12 ヵ月までの死亡率（95%CI）	55.84 (45.18, 67.09)	36.07 (21.68, 55.91)
移植後再発以外の死亡		
移植後再発以外の死亡例数（競合リスク調整後）[a,b]	30 (39.0)	9 (27.3)
移植後 100 日までの再発以外の死亡率（95%CI）	20.78 (12.52, 30.49)	6.06 (1.05, 17.85)
移植後 12 ヵ月までの再発以外の死亡率（95%CI）	37.66 (26.87, 48.40)	18.80 (7.44, 34.12)

Source：M2.7.4 項 Table 21　　例数（%）
治験担当医師は標準化学療法群（FLAG，MXN/Ara-C，HIDAC）から 1 つを選択した。
死因は複数報告されている場合がある。
CI：信頼区間，CR：完全寛解，CRi：血球数の回復を伴わない完全寛解，FLAG：フルダラビン，シタラビン，G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子），HIDAC：高用量シタラビン，HSCT：造血幹細胞移植，ITT：intent-to-treat，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，MXN/AraC：ミトキサントロン+シタラビン
a　HSCT 施行例数を用いて死亡率を計算した。
b　競合リスクを CR/CRi 達成後の再発による死亡と定義した。競合リスクイベント発現後の事象は死亡率（累積発現率）の計算に含めなかった

5.2.3.1.3.1.2. 造血幹細胞移植（HSCT）の前処置の種類およびドナータイプごとの HSCT 施行後の死亡

治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の HSCT 施行後の死亡および HSCT 施行後の再発以外の死亡について，前処置の種類およびドナータイプごとに Table 18 に要約した。死亡率は部分集団により異なっていた。

Table 18.　治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者の HSCT 施行後の死亡および再発以外の死亡（前処置の種類およびドナータイプごと）：B1931022 試験（ITT 集団）

	HSCT 施行後の死亡		HSCT 施行後の再発以外の死亡	
部分集団	イノツズマブ オゾガマイシン	治験担当医師が選択した標準化学療法	イノツズマブ オゾガマイシン	治験担当医師が選択した標準化学療法
HSCT の前処置				
骨髄破壊的前処置				
被験者数	48	13	48	13
移植後の死亡，n (%)[a]	27 (56.3)	9 (69.2)	19 (39.6)	5 (38.5)
骨髄非破壊的前処置				
被験者数	23	4	23	4
移植後の死亡，n (%)[a]	14 (60.9)	2 (50.0)	10 (43.5)	0
ドナータイプ				
適合血縁者				
被験者数	21	11	21	11
移植後の死亡，n (%)[a]	13 (61.9)	7 (63.6)	12 (57.1)	4 (36.4)
代替ドナー				
被験者数	56	18	56	18
移植後の死亡，n (%)[a]	33 (58.9)	9 (50.0)	18 (32.1)	4 (22.2)

Source: B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.2.2.8.3.1，Table 14.2.2.8.3.3，Table 14.2.2.8.4.1，Table 14.2.2.8.4.3
死因について複数の理由が報告されている場合がある。
HSCT：造血幹細胞移植，ITT：intent-to-treat
a.　各部分集団の HSCT 施行例数を用いて死亡率を計算した。

5.2.3.1.3.2. 死亡の原因

死因が原疾患であった被験者の割合は，イノツズマブ　オゾガマイシン群［46 例中 16 例（34.8%）］の方が，治験担当医師が選択した標準化学療法群［19 例中 11 例（57.9%）］に比べて低かった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT 施行後に認められた主な死亡の原因は，感染症 8 例（17.4%），治験薬の毒性 6 例（13.0%）で，治験薬の毒性には VOD/SOS 5 例が含まれた。その他，3 例以上に認められた死亡理由は，ALL 治療の毒性（治験薬によるもの以外）4 例（8.7%），心臓障害，GVHD，一般・全身障害および呼吸障害／呼吸不全各 3 例（各 6.5%）であった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群で HSCT 施行後に認められた死亡の原因は，感染症 3 例（15.8%），ALL 治療の毒性（治験薬によるもの以外）2 例（10.5%），GVHD，呼吸障害／呼吸不全およびその他各 1 例（各 5.3%）であった（M2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

＜日本人集団＞

B1931022 試験において Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 3 例（23.1%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。認められた事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，好中球減少性敗血症 1 例，VOD/SOS 2 例であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，疾患進行 1 例であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群の VOD/SOS については，治験薬と関連があると判断された。

治験期間中または治験薬投与終了後に認められた死亡例は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 12 例（92.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 5 例（83.3%）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた死亡の原因は，原疾患 8 例（61.5%），VOD/SOS 2 例（15.4%），GVHD，播種性ムコール症および好中球減少性敗血症各 1 例（各 7.7%）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群で認められた死亡の原因は，原疾患 4 例（66.7%），敗血症性ショック 1 例（16.7%）であった（M2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

5.2.3.2. B1931010 試験

B1931010 試験では，72 例中 9 例（12.5%）に Grade 5 の有害事象が認められ，内訳は疾患進行 5 例（6.9%），VOD/SOS，肺炎，敗血症性ショックおよびステノトロフォモナス性敗血症各 1 例（各 1.4%）であった（安全性追加解析 Table 14.3.1.2.9.2.210）。2 例（2.8%）に Grade 5 の治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められ，内訳は治験薬投与期間中に発現した敗血症性ショックおよび HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS であった（M2.7.4.2.1.2.1.2 項）。

5.2.4. 治験薬の投与中止，減量または休薬

5.2.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与の中止決定には多くの理由が関与しているため，有害事象を理由に投与を中止した被験者数と投与中止に至った有害事象が発現した被験者数は異なっている（M2.7.4.2.1.4.1.1 項）。

B1931022 試験

B1931022 試験で，治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 30 例（18.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 12 例（8.4%）に認められた（Table 19）。

治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 18 例（11.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 10 例（7.0%）に認められた（M2.7.4.2.1.4.1.2.1 項）。

<日本人集団>

イノツズマブ　オゾガマイシン群の 13 例中 2 例（15.4%）に治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象が認められた。認められた事象は好中球減少性敗血症および GGT 増加（各 1 例，7.7%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，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（M2.7.4.2.1.4.1.2.1 項）。

B1931010 試験

B1931010 試験で，治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，72 例中 12 例（16.7%）に認められ（Table 19），このうち 9 例（12.5%）は治験薬と関連があると判断された。第 1 相拡大コホート＋第 2 相部分の 48 例のうち 8 例（16.7%）が治験薬との因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与中止に至り，6 例（12.5%）が治験薬と関連がある有害事象により治験薬の投与中止に至った（M2.7.4.2.1.4.1.2.1 項）。

Table 19.　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）：B1931022 試験および B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	B1931022 試験		B1931010 試験
基本語	イノツズマブ オゾガマイシン (N=164)	治験担当医師が選択した標準化学療法 (N=143)	イノツズマブ オゾガマイシン 治験全体 (N=72)
全有害事象	30 (18.3)	12 (8.4)	12 (16.7)
肺炎	5 (3.0)	0	0
血小板減少症	3 (1.8)	0	0
敗血症	2 (1.2)	1 (0.7)	0
VOD	2 (1.2)	0	1 (1.4)
AST 増加	2 (1.2)	0	1 (1.4)
GGT 増加	2 (1.2)	0	1 (1.4)
高ビリルビン血症	2 (1.2)	0	0
腹水	1 (0.6)	0	2 (2.8)
発熱性好中球減少症	0	3 (2.1)	0

Source：M2.7.4 項 Table 26　　例数（%）
B1931022 試験：被験者 11651004 は高ビリルビン血症のため治験を中止したが，本事象は治験治療下で発現した事象ではないため，本 Table には含まれていない（治験薬最終投与後 42 日以降に発現し，治験薬と関連なしと判断された）。
コーディング辞書：MedDRA 18.1 版（B1931022 試験）および 17.1 版（B1931010 試験），日本語訳は MedDRA/J 18.0 を用いた。
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，VOD：静脈閉塞性肝疾患

5.2.4.2. 治験薬の減量または休薬に至った有害事象

治験薬の休薬

B1931022 試験で治験薬の休薬に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 72 例（43.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 17 例（11.9%）に認められた（M2.7.4.2.1.4.2.1 項）。

B1931010 試験で治験薬の休薬に至った有害事象は 72 例中 37 例（51.4%）に認められた（M2.7.4.2.1.4.2.2 項）。

治験薬の減量

B1931022 試験で治験薬の減量に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 5 例（3.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 3 例（2.1%）に認められた（M2.7.4.2.1.4.2.1 項）。

B1931010 試験で治験薬の減量に至った有害事象は 72 例中 7 例（9.7%）に認められた（M2.7.4.2.1.4.2.2 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験で治験薬の休薬に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンで 13 例中 8 例（61.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。休薬に至った有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では血小板減少症（4 例，30.8%），好中球減少症（3 例，23.1%），高ビリルビン血症（2 例，15.4%），アミラーゼ増加，GGT 増加，リパーゼ増加，好中球減少性敗血症および咽頭炎（各 1 例，7.7%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では血小板減少症（1 例，16.7%）であった。

B1931022 試験で治験薬の減量に至った治験薬との因果関係を問わない有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 2 例（15.4%）に認められ，治験担当医師が選択した標準化学療法群では認められなかった。イノツズマブ　オゾガマイシン群において，減量に至った有害事象は，好中球減少症および血小板減少症（各 1 例，7.7%）であった（M2.7.4.2.1.4.2.1 項）。

5.3. 特に注目すべき有害事象

本項では特に注目すべき有害事象について情報を集約した。これらの事象は，イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験における安全性および忍容性の情報に基づいて特定された。本項では，主に ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験のデータで示し，NHL 患者を対象とした試験（特に単剤投与試験）および非臨床試験データを補足した（M2.7.4.2.1.5 項）。

特に注目すべき有害事象の評価には，有害事象名をグループ化した集積用語を用いて集計した結果を用いた。集積用語は，事象名の後に（集）を付して表記した。

特に注目すべき有害事象は以下のとおりである。

- 肝毒性（VOD/SOS を含む）（5.3.1 項）
- 骨髄抑制／血球減少症（5.3.2 項）
    - 感染症（独立したリスクではなく，骨髄抑制および血球減少症の合併症と判断される）（5.3.2.1 項）
    - 出血（独立したリスクではなく，骨髄抑制および血球減少症の合併症と判断される）（5.3.2.2 項）
- Infusion reaction（5.3.3 項）
- 腫瘍崩壊症候群（5.3.4 項）
- 間質性肺疾患（M2.7.4.2.1.5.7 項）
- 炎症性消化管事象（M2.7.4.2.1.5.8 項）

- 膵炎（M2.7.4.2.1.5.9 項）
- 第 2 原発性悪性疾患（M2.7.4.2.1.5.10 項）
- 生殖発生毒性（授乳を含む妊娠中の薬物曝露）（M2.7.4.2.1.5.11 項）
- 神経毒性（M2.7.4.2.1.5.12 項）
- 腎毒性（M2.7.4.2.1.5.13 項）

この評価には，特に注目すべき有害事象の解析に加えて，関連する臨床検査値，QT 延長を含む心電図検査結果など他の安全性評価についても必要に応じて検討した（M2.7.4.3 項, M2.7.4.4 項）。

特に注目すべき有害事象に関して，イノツズマブ　オゾガマイシンを投与した被験者の有害事象の種類および発現頻度は，B1931022 試験，B1931010 試験，ALL 患者の併合データおよび NHL 患者の併合データ（単剤投与試験）で類似していた。B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で，有害事象の種類および発現頻度は，肝毒性（VOD/SOS を含む）を除き，概ね同様であった。B1931022 試験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イノツズマブ　オゾガマイシン群で投与期間の中央値が長かったが，有害事象の発現頻度については投与期間による調整は行わなかった（投与期間の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が 3 サイクル，治験担当医師が選択した標準化学療法群が 1 サイクル）（M2.7.4.2.1.5 項）。

5.3.1. 肝毒性（VOD/SOS を含む）

臨床試験および非臨床試験の肝毒性（VOD/SOS を含む）は，ゲムツズマブオゾガマイシンなど細胞毒素カリケアマイシンを含有するその他の ADC で報告されている。非臨床試験において，肝毒性は標的抗原に結合する ADC および結合しない ADC のいずれにおいても認められたことから，肝毒性は標的非依存的であると考えられた（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.1 項）。イノツズマブ　オゾガマイシン投与によって，重度の，生命を脅かす，あるいは死亡に至った VOD/SOS が認められた。VOD/SOS は B1931022 試験において，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で発現頻度が高い最も重要な肝毒性であった。

5.3.1.1. 肝毒性の有害事象

B1931022 試験での肝毒性（集）の発現頻度は，全 Grade でイノツズマブ　オゾガマイシン群が 50.6%（83/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群が 34.3%（49/143 例）であり，Grade 3 以上はそれぞれ 29.3%（48/164 例），14.7%（21/143 例）であった（M2.7.4.2.1.5.1.2.1.1 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた主な肝毒性（集）（発現頻度 5%以上）は，AST 増加（22.6%），GGT 増加および高ビリルビン血症（各 21.3%），ALT 増加（15.2%），血中 ALP 増加および VOD/SOS（各 13.4%），低アルブミン血症（6.1%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，高ビリルビン血症（16.8%），ALT 増加（12.6%），AST 増加（11.2%），GGT 増加（8.4%）および血中 ALP 増加（7.0%）であった。

肝機能検査値に関する有害事象（AST/ALT 増加）の発現頻度は，全 Grade で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かったが，大部分の有害事象は Grade 1 または Grade 2 であった（M2.7.4.2.1.5.1.3.1 項）。Grade 3，4 または 5 の有害事象として報告された VOD/SOS は，主に重度または重篤な肝障害であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群の方が，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して，発現頻度および重症度は高かった（5.3.1.3 項，M2.7.4.2.1.5.1.2.1.1.1 項，M2.7.4.2.1.5.1.6 項）。

主な Grade 3 以上の肝毒性（集）は，GGT 増加［イノツズマブ　オゾガマイシン群 18 例（11.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 7 例（4.9%），以下同順］，高ビリルビン血症［10 例（6.1%），9 例（6.3%）］および VOD/SOS［18 例（11.0%），1 例（0.7%）］であった。Grade 5 の肝毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5 例（3.0%）に VOD/SOS が認められ，治験担当医師が選択した標準化学療法群では認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.2.1.1.1 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団で肝毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 9 例（69.2%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 2 例（33.3%）に認められた。主な肝毒性（集）（2 例以上に発現）はイノツズマブ　オゾガマイシン群では VOD/SOS 5 例（38.5%），AST 増加および ALT 増加各 4 例（各 30.8%），GGT 増加，高ビリルビン血症および血中 ALP 増加各 3 例（各 23.1%）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 2 例以上に発現した肝毒性（集）はなかった。

Grade 3 以上の肝毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 5 例（38.5%）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（16.7%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，Grade 3 以上の肝毒性（集）5 例のうち 4 例が VOD/SOS であった。

Grade 5 の肝毒性（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 2 例に認められた VOD/SOS であった（M2.7.4.2.1.5.1.2.1.1.1 項）。

5.3.1.1.1. 肝毒性に関するベースラインおよびベースライン後の要因の影響

B1931022 試験では，肝毒性発現のリスク因子に関する単変量解析および多変量解析（両側 $p<0.05$）を実施した。その結果，HSCT 施行歴，肝疾患や肝炎の既往のある被験者またはベースラインでの末梢血中の総芽球数が 1000/μL 以下である被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与中または投与後に Grade 3 以上の肝毒性（集）を発現するリスクが高いことが示された（M2.7.4.2.1.5.1.5.3 項）。

上記の単変量解析および多変量解析ではないが，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合と肝毒性（集）の発現との関連について検討した結果，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合が「90%以上の被験者」および「70%以上 90%未満の被験者」では，肝毒性（集）の発現頻度および重症度は同程度であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群の全 Grade での肝毒性（集）の発現頻度は，「90%以上の被験者」で 51.4%，「70%以上 90%未満の被験者」で 50.0%であり，Grade 3 以上では，「90%以上の被験者」で 31.8%，「70%以上 90%未満の被験者」で 33.3%であった。Grade 5 の肝毒性（集）は，「90%以上の被験者」で 5 例に認められた（いずれも VOD/SOS）。治験担当医師が選択した標準化学療法群の肝毒性（集）の全 Grade での発現頻度は，「90%以上

の被験者」で 32.9%，「70%以上 90%未満の被験者」で 40.0%であった。Grade 3 以上の肝毒性（集）の発現頻度は，「90%以上の被験者」で 14.1%，「70%以上 90%未満の被験者」で 20.0%であった。Grade 5 の肝毒性（集）は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.5.1.5 項）。

HSCT 施行後に認められる VOD/SOS の発現に対するベースラインおよびベースライン後の特性の影響については 5.3.1.3.2.1 項に示した。

5.3.1.2. 肝機能検査値異常

ALL 患者を対象とした試験，NHL 患者を対象とした単剤投与試験およびリツキシマブとの併用試験で Hy's Law は認められなかった。リツキシマブおよび化学療法［R-CVP（リツキシマブ，シクロホスファミド，ビンクリスチン，prednisone）または R-GDP（リツキシマブ，ゲムシタビン，シスプラチン，デキサメタゾン）］との併用試験である B1931003 試験では，Hy's Law が 2 例に確認され，HEAB で DILI またはその可能性があると評価された（M2.7.4.2.1.5.1.4 項）。

B1931022 試験での全 Grade の AST 増加の発現頻度は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かったが（イノツズマブ　オゾガマイシン群：73.5%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：38.7%，以下同順），Grade 3 および Grade 4 の異常値の発現頻度については，両投与群で同程度であった（Grade 3：4.9%，3.6%，Grade 4：0.6%，2.2%）。

全 Grade の ALT 増加の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で同程度であり（イノツズマブ　オゾガマイシン群：49.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群：47.1%，以下同順），Grade 3 でも両群で同程度であった（4.9%，5.7%）。また Grade 4 の ALT 増加は両群ともに認められなかった。

総ビリルビン増加の発現頻度は，両群で同程度であった（全 Grade：各 36.2%，
Grade 3：4.9%，5.0%，Grade 4：0.6%，1.4%）。

AST 増加および総ビリルビン増加は，Cycle 1～5 までイノツズマブ　オゾガマイシン群でサイクルごとに増加が認められた（M2.7.4.2.1.5.1.3.1 項）。増加の程度は臨床的に重要ではないが，この増加は蓄積効果を示唆している。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団において，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，ALT 増加は 46.2%（6/13 例），AST 増加は 61.5%（8/13 例）および総ビリルビン増加は 23.1%（3/13 例）に認められた。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，ALT 増加は 66.7%（4/6 例），AST 増加は 33.3%（2/6 例）および総ビリルビン増加は 16.7%（1/6 例）に認められた。Grade 3 以上の異常値はイノツズマブ　オゾガマイシン群のみに認められ，Grade 3 の ALT 増加および AST 増加が各 7.7%（各），Grade 4 の総ビリルビン増加が 7.7%（1/13 例）であった（M2.7.4.2.1.5.1.3.1 項）。

肝機能検査値異常の発現状況について，全集団と日本人集団に明らかな違いは認められなかった。

5.3.1.3. 静脈閉塞性肝疾患（VOD/SOS）

ファイザー社の臨床試験では，VOD/SOS はすべて重篤な有害事象として報告された。ALL 患者を対象とした B1931022 試験および B1931010 試験では，その後の抗がん治療（HSCT 施行を含む）に関わらず，無作為割り付けから 2 年以内に発現した VOD/SOS を報告できるように，治験実施計画書に規定した。

ALL または NHL 患者を対象としたファイザー社の臨床試験でイノツズマブ　オゾガマイシンが投与された 880 例中 34 例（3.9%）に重篤な有害事象である VOD/SOS が認められた。B1931022 試験では 164 例中 22 例（13.4%），B1931010 試験では 72 例中 4 例（5.6%）に VOD/SOS が認められた（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.1 項）。

B1931022 試験では，データカットオフ日（2016 年 3 月 8 日）以降に VOD/SOS 4 例が報告された（イノツズマブ　オゾガマイシン群：2 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群：2 例）。これらの VOD/SOS については，データカットオフ日以降の報告のため B1931022 試験総括報告書には示しておらず，叙述は M2.7.4.2.1.5.1.6.2.5 項に示した。この 4 例の VOD/SOS の発現によりイノツズマブ　オゾガマイシンに関する全般的な安全性評価が変わることはないと考えられた。

VOD/SOS はイノツズマブ　オゾガマイシン投与中または投与直後に発現したものもあったが，多くは治験薬投与終了後の HSCT 後に発現した（Table 20，5.3.1.3 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団での VOD/SOS は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 5 例（38.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 1 例（16.7%）に認められた（Table 20，M2.7.4.2.1.5.1.6.2 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群での VOD/SOS の発現頻度は，全集団（13.4%，22/164 例）と比較して日本人集団（38.5%，5/13 例）で高かった。

Table 20.　イノツズマブ　オゾガマイシン投与期間中または HSCT 後に認められた VOD の発現頻度：B1931022 試験および B1931010 試験（安全性解析対象集団）

	VOD 発現頻度								
	HSCT 施行なしで発現した VOD[a]			HSCT 施行ありで発現した VOD[b]			VOD		
		被験者			被験者			被験者	
	すべての被験者[c]	HSCT 施行歴なし[d]	HSCT 施行歴あり[e]	すべての被験者[f]	HSCT 施行歴なし[g]	HSCT 施行歴あり[h]	すべての被験者[c]	HSCT 施行歴なし[d]	HSCT 施行歴あり[e]
B1931022 試験（全集団）									
イノツズマブ	5/164 (3.0%)	3/135 (2.2%)	2/29 (6.9%)	17/77 (22.1%)	12/66 (18.2%)	5/11 (45.5%)	22/164 (13.4%)	15/135 (11.1%)	7/29 (24.1%)
オゾガマイシン									
治験担当医師が選択した標準化学療法	0	0	0	1/32 (3.1%)	1/26 (3.8%)	0	1/143 (0.7%)	1/117 (0.9%)	0
B1931022 試験（日本人集団）									
イノツズマブ	1/13 (7.7%)	0	1/4 (25.0%)	4/9 (44.4%)	2[j]/6 (33.3%)	2[k]/3 (66.7%)	5/13 (38.5%)	2/9 (22.2%)	3/4 (75.0%)
オゾガマイシン									
治験担当医師が選択した標準化学療法	0	0	0	1/3 (33.3%)	1/1 (100%)	0	1/6 (16.7%)	1/4 (25.0%)	0
B1931010 試験									
試験全体	2[i]/72 (2.8%)	2/49 (4.1%)	0	2/24 (8.3%)	2/20 (10.0%)	0	4/72 (5.6%)	4/49 (8.2%)	0

Source：M2.7.4 項 Table 35　　例数（%）

VOD と判定された被験者の中には，HEAB が VOD と判断しなかった 3 例が含まれる。治験担当医師により VOD と判断された被験者に加え，HEAB により上記の表に含まれない 4 例が確認された。これら 7 例についての詳細は M2.7.4 項 Table 37 脚注参照。

HSCT：造血幹細胞移植，VOD：静脈閉塞性肝疾患，HEAB：肝毒性に関する外部評価委員会

a　イノツズマブ　オゾガマイシンの投与期間中または治験薬投与終了後（次治療の開始前）および HSCT を施行した被験者における前処置／HSCT 施行前に発現した VOD。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与終了後に次治療の抗がん療法（維持療法など）下で発現した事象については，HSCT を施行しなかった被験者および HSCT 施行前に発現した事象のみを含む（HSCT 施行なしで発現した VOD）。

b　イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に HSCT を施行した被験者に発現した VOD

c　分母=イノツズマブ　オゾガマイシン投与を受けた合計被験者数

d　分母=治験薬投与前に HSCT 施行歴がない被験者数

e　分母=治験薬投与前に HSCT 施行歴がある被験者数

f　分母=治験薬投与前に HSCT 施行歴がなく，治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者（すなわち HSCT を 1 回施行した被験者）および治験薬投与前および治験薬投与後に HSCT を施行した被験者（すなわち HSCT を 2 回施行した被験者）の数

g　分母=治験薬投与前に HSCT 施行歴がなく，治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者（すなわち HSCT を 1 回施行した被験者）の数

h　分母=治験薬投与前および治験薬投与終了後に HSCT を施行した被験者（すなわち HSCT を 2 回施行した被験者）の数

i　ポナチニブによる維持療法後，追跡調査期間中に 1 例が VOD を発現した。

j　治験薬投与終了後の HSCT を施行後に，日本人被験者 1 例が VOD で死亡した（被験者 ID 10081002）。

k　治験薬投与終了後の HSCT を施行後に，日本人被験者 1 例が VOD で死亡した（被験者 ID 10721004）。

5.3.1.3.1. HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群 164 例中 5 例（3.0%）に HSCT 施行なしで発現した VOD が認められた。VOD の発現頻度は，治験薬投与前に HSCT 施行歴のある被験者と比較して，HSCT 施行歴のない被験者で低かった（それぞれ 6.9%および 2.2%）。いずれの被験者においてもイノツズマブ　オゾガマイシン投与から VOD が発現するまでの間に他の ALL の治療は行われていなかった。（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.3 項）。

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシンの最終投与から HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS の発現までの最長期間は 57 日であった（M2.7.4.2.1.5.1.6.3 項）。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団で，HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 1 例（7.7%）に認められたが，治験担当医師が選択した標準化学療法群では認められなかった。この 1 例は，治験薬投与前の HSCT 施行歴を有していた（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.3 項）。

B1931010 試験では，72 例中 2 例（2.8%）に HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS が認められた。1 例はイノツズマブ　オゾガマイシン投与から VOD/SOS 発現までの間にポナチニブによる ALL の維持療法が行われ，疾患進行および肺炎による死亡時に VOD/SOS は回復していなかった。他の 1 例は defibrotide[a]による VOD/SOS の治療を受け，VOD/SOS の回復後は HSCT を施行し寛解した。HSCT 施行後の肝毒性の再発はなかった（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.3 項）。

5.3.1.3.2. HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS

B1931022 試験

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 164 例中 77 例（47.0%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 143 例中 32 例（22.4%）が HSCT を施行した。イノツズマブ　オゾガマイシン群の 77 例中 17 例（22.1%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 32 例中 1 例（3.1%）では，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に VOD/SOS が認められた（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.4 項）。イノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行後に発現した 17 例の VOD/SOS のうち 5 例は VOD/SOS により死亡，6 例は回復，さらに別の 6 例は他の原因による死亡時に VOD/SOS は未回復であった（6 例の内訳は，急性呼吸窮迫症候群および多臓器不全による死亡：1 例，虚血性心疾患および心筋梗塞による死亡：1 例，多臓器不全および敗血症性ショックによる死亡：1 例，GVHD による死亡：1 例，HSCT 施行時に再発した多臓器不全による死亡：1 例，多臓器不全による死亡：1 例）。治験担当医師が選択した標準化学療法群では，HSCT 施行なしで VOD/SOS が発現した被験者はいなかった（M2.7.4.2.1.5.1.6.5 項）。

HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS が認められた被験者のうち死亡に至ったのは，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 17 例中 15 例（88.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1

[a] 国内未承認薬

例中 1 例（100%，敗血症による死亡）であった。HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS が認められた被験者の移植後 100 日までの死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 64.7%（95%CI：43.0%，85.5%）であった。治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例は移植後 100 日までに死亡した（M2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 9 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群の 3 例が HSCT を施行した。HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 9 例中 4 例（44.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例中 1 例（33.3%）に認められた。そのうち，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS により 1 例が死亡した（M2.7.4.2.1.5.1.6.2.4 項）。

B1931010 試験

B1931010 試験では，24 例が治験薬投与終了後に HSCT を施行し，このうち 2 例（8.3%）に VOD が報告された。1 例は VOD により死亡し，1 例の VOD は回復した（M2.7.4.2.1.5.1.6.5 項）。

5.3.1.3.2.1. HSCT 施行後の VOD/SOS 発現に対するベースラインおよびベースライン後の特性の影響

B1931022 試験でのイノツズマブ　オゾガマイシン投与後の HSCT 施行例数は 77 例と限られたが，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現のリスク因子を明らかにするために単変量解析（両側 p<0.05）およびステップワイズ法による多変量解析（両側 p<0.05）を実施した。

本解析から，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，アルキル化剤 2 剤の前処置［多変量解析でのオッズ比：7.577，95%CI：1.697，33.843（p=0.008），単変量解析でのオッズ比：6.600，95%CI：1.618，26.917（p=0.009）］および年齢 55 歳以上［多変量解析でのオッズ比：4.804，95%CI：1.048，22.029（p=0.043），単変量解析でのオッズ比：3.500，95%CI：1.075，11.398（p=0.038）］が，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクを増加させることが示唆された。

単変量解析では統計的に有意ではなかったが，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクを増加させる可能性のあるその他の要因には，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前の肝疾患または肝炎の既往歴［オッズ比：2.531，95%CI：0.806，7.950（p=0.112）］，2 次以上のサルベージ療法［オッズ比：2.477，95%CI：0.788，7.787（p=0.121）］および治験薬投与サイクル数の増加［オッズ比：1.483，95%CI：0.950，2.316（p=0.083）］があった。被験者数が少ないことから，以上の解析結果は探索的なものと考える（M2.7.4.2.1.5.1.7.2 項）。

単変量解析およびステップワイズ法による多変量解析の共変量には含めなかったが，VOD/SOS の既往歴または重篤な肝疾患（肝硬変，結節性再生性過形成，活動性肝炎など）が認められる被験者は，VOD/SOS 発現を含め，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後の肝疾患増悪のリスクを高める可能性がある [79]。

5.3.1.3.3. VOD/SOS の予防および治療

VOD/SOS が疑われた場合，各地域における標準的な支持療法で治療された。VOD/SOS には確立した予防法または治療法はなく，イノツズマブ　オゾガマイシン投与に関連した VOD/SOS に対

しても標準的な治療が行われた。VOD/SOS 発症および重症化の軽減を目的として，治験担当医師の判断で，ウルソデオキシコール酸[80,81]および defibrotide[82]が投与された。なお，ウルソデオキシコール酸はその他の疾患に対しても処方された。

B19310022 試験では，治験薬投与期間中に，イノツズマブ　オゾガマイシン群（164 例）で 47 例（28.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群（143 例）で 16 例（11.2%）［HSCT 前処置後にそれぞれ 164 例中 52 例（67.5%），143 例中 10 例（31.3%）］がウルソデオキシコール酸の投与を受けた。ウルソデオキシコール酸の投与と VOD/SOS 発現または転帰には関連がないと考えられた（M2.7.4.2.1.5.1.6.6.3 項）。

B19310022 試験の VOD/SOS 発現例数はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 22 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例であった。VOD/SOS 発現例のうち defibrotide はイノツズマブ　オゾガマイシン群の 11 例（50.0%）に投与されたが，治験担当医師が選択した標準化学療法群の 1 例には投与されなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の VOD/SOS 発現例 22 例のうち，HSCT 施行なしで VOD/SOS が発現したのは 5 例で，このうち defibrotide の投与を受けたのは 1 例であった。この 1 例の VOS/SOS（Grade 3）は回復したが，defibrotide の投与を受けなかった 4 例の VOS/SOS は未回復（その他の理由による死亡時）であった。一方，HSCT 施行後に VOD/SOS が発現したのは 17 例で，このうち defibrotide の投与を受けたのは 10 例（58.8%）であった。VOD/SOS が回復したのは 3 例で，未回復が 4 例（その他の理由で死亡時），他の 3 例は VOD/SOS により死亡した。HSCT 施行後に VOD/SOS が発現し，defibrotide の投与を受けた 10 例中 2 例は HSCT 施行後 100 日目の時点で生存していたが，8 例は HSCT 施行後 100 日以内に死亡した。死亡した 8 例の死因は，治験薬毒性（3 例），原疾患，多臓器不全，敗血症，虚血性心疾患および多臓器不全を伴う急性呼吸窮迫症候群（各 1 例）であった。HSCT 施行後に VOD/SOS が発現し，defibrotide 投与を受けなかった 7 例（41.1%）の VOD/SOS の転帰は，回復 3 例，未回復 2 例，死亡 2 例であった。Defibrotide 投与を受けなかった 7 例中 3 例は VOD/SOS 発現後 100 日以内に死亡し，4 例は VOD/SOS 発現後 100 日目時点で生存していた。

治験担当医師が選択した標準化学療法群の VOD/SOS 発現例 1 例は，HSCT 施行後に VOD/SOS が発現し，defibrotide の投与は受けず，VOD/SOS は未回復であった（VOD/SOS 発現から 100 日以内に敗血症性ショックにより死亡）。

ウルソデオキシコール酸は肝毒性の発現および重症化の軽減を目的として，多くの患者に予防的に投与され，defibrotide は VOD/SOS の治療を目的として投与されたが，B1931022 試験はウルソデオキシコール酸の予防的投与および defibrotide の VOD/SOS に対する治療効果を評価するデザインではなかった。HSCT 施行後の VOD/SOS 発現例は限られているが，Grade 3 または 4 の VOD/SOS が発現しても，defibrotide の投与により一部の VOD/SOS 発現例に回復が認められた。一方，defibrotide の投与を受けなかった被験者では VOD/SOS の回復は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.6.6.1 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団でのウルソデオキシコール酸の予防的投与例は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 12 例，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 5 例であった。また，VOD/SOS

治療のための defibrotide 投与例は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 1 例のみであった（M2.7.4.2.1.5.1.6.6.2 項）。

5.3.1.3.3.1. 肝毒性に関する外部評価委員会（HEAB）による評価

B1931022 試験では，HEAB が治験期間を通して重要な肝毒性を評価した。B1931022 試験では 22 例の VOD/SOS 発現例が治験担当医師によって特定され，そのうち 19 例が HEAB によりそれぞれ「possible」（4 例），「probable」（8 例），「definite」（7 例）の VOD/SOS と判定された。これら以外の 3 例は HEAB により VOD/SOS に相当しないと判定された。VOD/SOS に相当しないと判定された 3 例のうち，2 例は肝内性胆汁うっ滞性疾患，1 例が肝内性胆汁うっ滞性疾患および非アルコール性脂肪性肝炎（肝生検に基づく）と評価された。また，治験担当医師が VOD/SOS ではないと評価した 4 例は HEAB により「possible」の VOD/SOS と評価された（M2.7.4.2.1.5.1.6.4 項）。

＜日本人集団＞

B1931022 試験の日本人集団で HEAB による評価の対象であった事象は，19 例中 9 例（47.4%）の 12 件であった。投与群別では，HEAB の評価を受けた被験者の割合は治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かった［各 13 例中 8 例（61.5%）および 6 例中 1 例（16.7%）］。

HEAB による評価を受けた事象で VOD/SOS 以外の主な事象は他の肝疾患／事象であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 3 例（23.1%）に認められた。HEAB により VOD/SOS 発現例と評価された被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 6 例（46.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（16.7%）であった。

治験担当医師が VOD/SOS と評価した 5 例中 4 例は，HEAB で少なくとも「possible」の VOD/SOS と判定されたが，1 例（被験者 ID 10051001）は VOD/SOS に相当しないと判定された。また，治験担当医師が VOD/SOS ではないと判定した 2 例は HEAB により「possible」の VOD/SOS と判定された（M2.7.4.2.1.5.1.6.4 項）。

5.3.1.4. 肝毒性（VOD/SOS を含む）に関する全体の結論

B1931022 試験では，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群の両群で肝毒性（集）が認められたが，イノツズマブ　オゾガマイシン群でより高頻度に認められた。トランスアミナーゼ上昇は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群でより高頻度に認められたが，トランスアミナーゼ上昇の多くは Grade 1 および Grade 2 であり，Grade 3 および Grade 4 の発現頻度は両群で類似していた。ALL 患者を対象とした試験で Hy's Law は認められなかった。

B1931022 試験で，唯一認められた Grade 5 の肝毒性（集）である VOD/SOS の発現頻度は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高かった。イノツズマブ　オゾガマイシン投与後の VOD/SOS のリスクは，治験薬投与終了後の HSCT 施行後に高かった。B1931022 試験および B1931010 試験で，治験薬投与終了後の HSCT 施行後の VOD/SOS により死亡したのはイノツズマブ　オゾガマイシン群の 6 例であった。

曝露-反応関係に関する薬物動態解析において，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露量および治験薬投与終了後の HSCT 施行は，HEAB 評価による VOD/SOS を予測する上で統計的に有意な（それぞれ p=0.0424 および p=0.0026）独立のリスク因子であることが明らかになった。他の肝関連の評価指標（総ビリルビン増加，肝関連事象の集積用語に該当する有害事象，AST 増加，ALT 増加または治験担当医師の判定による VOD/SOS）または血液学的評価指標（好中球減少症，血小板減少症）のいずれも有意な曝露-反応関係は示されなかった（PMAR-EQDD-B193a-DP4-205-Supplement）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群で Grade 3 以上の肝毒性（集）（5.3.1.1 項）発現のリスク因子は，HSCT 施行歴，肝疾患，肝炎の既往歴およびベースラインの末梢血中芽球数 1000/μL 以下であった（M2.7.4.2.1.5.1.5.3 項）。

HSCT へ移行した被験者では，アルキル化剤 2 剤による前処置および高齢（55 歳以上）は，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスクが増加すると考えられる。また，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現リスク増加の要因となるその他の因子は，HSCT 施行歴，治験薬投与前の肝疾患または肝炎の既往歴，2 次以上のサルベージ療法，治験薬投与サイクル数の増加および HSCT 施行前の総ビリルビン値（基準値上限以上）であった（M2.7.4.2.1.5.1.7.2 項）。

VOD/SOS 発現リスクがあるため，特に HSCT 施行後には VOD/SOS の徴候として，総ビリルビン値の上昇，肝腫大（疼痛を伴う場合がある），急激な体重増加，腹水の有無を観察する。総ビリルビン値のみの確認では，VOD/SOS 発現リスクを有する患者をすべて特定することはできないため，全患者を対象として，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前後に肝機能検査を実施する。肝機能検査値異常が認められる患者には，頻回の肝機能検査および肝毒性の徴候・症状に関して観察する。HSCT を施行する患者に対しては，HSCT 施行後 1 ヵ月間は，頻回に肝機能検査を実施し，それ以降は実施頻度を下げてモニタリングを行う。肝機能検査値が上昇した場合，イノツズマブ　オゾガマイシンの休薬，減量，または投与中止等の適切な処置を実施する。

VOD/SOS の既往歴のある患者，重度の肝疾患（肝硬変，結節性再生過形成，活動性肝炎等）がのある患者には，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前に，ベネフィット・リスクについて慎重に考慮する。このような患者にイノツズマブ　オゾガマイシンを投与した場合，VOD/SOS の徴候・症状を注意深く観察し，VOD/SOS の徴候・症状が認められた場合には投与を中止する。

また，VOD/SOS が発現した場合には，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を中止し，適切な処置を行う。

＜日本人集団＞

B1931002 試験の日本人集団で，イノツズマブ　オゾガマイシン群で VOD/SOS（治験担当医師による評価）を発現した被験者 5 例について，各被験者の有する VOD/SOS のリスク因子を Table 21 に示した。HSCT 施行なしで VOD/SOS を発現した被験者（被験者 ID 10051001）および HSCT 施行後に VOD/SOS を発現した被験者（被験者 ID 10081002，10701001，10701004 および 12721004）のいずれも，1 つ以上の VOD/SOS のリスク因子を有していた。

Table 21.　イノツズマブ　オゾガマイシン群で発現した VOD:B1931022 試験（日本人集団）

被験者 ID	性別	年齢	肝関連病歴（治験開始時の状態）	HSCT 施行歴	サルベージ療法次数	治験薬の投与サイクル数	HSCT に対する前処置	治験薬投与後の HSCT 施行直前の総ビリルビン値（治験実施施設基準値上限	VOD の転帰
10051001	男性	4[redacted]	**肝脾腫大（継続中），L-アスパラギナーゼ治療による肝障害（継続中）**	**あり**	2 次	単回投与	治験開始前：CY/TBI(12 Gy)	NA	未回復
10081002	男性	4[redacted]	なし	なし	1 次	**Cycle 4 Day 1**	治験薬投与後：CY/TBI(12 Gy)	**2.07 mg/dL** (1.2 mg/dL)	死亡
10701001	女性	3[redacted]	**脂肪肝（継続中）**	**あり**	2 次	Cycle 3 Day 1	治験開始前：エトポシド/CY/TBI（12 Gy） 治験薬投与後 : FLU/MEL/TBI（4 Gy）	0.8 mg/dL (1.2 mg/dL)	未回復
10701004	男性	**6**[redacted]	**ALT 増加（継続中）**	なし	1 次	2 サイクル	治験薬投与後：FLU/MEL/TBI(4 Gy)	0.6 mg/dL (1.2 mg/dL)	回復
12721004	女性	4[redacted]	**脂肪肝（継続中），肝 GVHD および DILI（継続中）**	**あり**	2 次	Cycle 2 Day 1	治験開始前 : CY/TBI（12 Gy） 治験開始前（2 回目）: FLU/BU 治験薬投与後（3 回目）：**FLU/MEL/ラニムスチン**	0.7 mg/dL (1.0mg/dL)	死亡

Source：M2.7.4 項 Table 36
各被験者の VOD 発現のリスク因子を**太字**で示した。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，BU：ブスルファン，CY：シクロホスファミド，DILI：薬剤性肝障害，FLU：フルダラビン，GVHD：移植片対宿主病，Gy：グレイ，HSCT：造血幹細胞移植，MEL：メルファラン，NA：該当せず，TBI：全身放射線照射，VOD：静脈閉塞性肝疾患

5.3.2. 骨髄抑制／血球減少症

B1931022 試験の全集団において，骨髄抑制／血球減少症（集）の発現頻度［イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 82.9%（136/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 89.5%（128/143 例）］は，投与期間の中央値の違い（イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 3 サイクル，治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 1 サイクル）にもかかわらず両群間で類似していた。Grade 3 以上の骨髄抑制／血球減少症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 81.1%（133/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 88.1%（126/143 例）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群での Grade 3 以上の主な骨髄抑制／血球減少症（集）（発現頻度 20%超）は，好中球減少症（イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 47.0%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 44.1%，以下同順），血小板減少症（40.9%，59.4%），白血球減少症（26.8%，37.1%），発熱性好中球減少症（26.8%，53.8%）および貧血（22.6%，44.1%）であった。

Grade 5 の骨髄抑制／血球減少症（集）としてイノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（0.6%）に好中球減少性敗血症が認められた。治験担当医師が選択した標準化学療法群では認められなかった。

発熱性好中球減少症は両群において，最も発現頻度が高い重篤な有害事象（イノツズマブ　オゾガマイシン群 : 11.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群 : 18.9%，以下同順），最も発現頻度が高い治験薬と関連がある重篤な有害事象（7.9%，16.8%），最も発現頻度が高い Cycle 1 の治験薬と関連がある重篤な有害事象（5.5%，15.4%）として報告された（M2.7.4.2.1.5.3.1 項）。

治験薬の投与中止に至った骨髄抑制／血球減少症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3 例に認められた（M2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

骨髄抑制／血球減少症（集）の発現と同様に Grade 3 および Grade 4 の血液学的検査値異常も両群で高頻度に認められた。Grade 3 の血液学的検査値異常は概して治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べてイノツズマブ　オゾガマイシン群で高く［血小板数減少（14.7%，4.2%），好中球数減少（22.7%，11.9%），リンパ球減少症（43.6%，19.1%）］，Grade 4 の血液学的検査値異常は，イノツズマブ　オゾガマイシン群と比べて治験担当医師が選択した標準化学療法群で高かった［血小板数減少（62.0%, 94.4%），好中球数減少（63.2%, 73.9%），リンパ球減少症（27.6%, 71.0%）］（M2.7.4.3.1.1 項）。

骨髄抑制に起因した，感染症（発熱性好中球減少症および敗血症を含む重篤な感染症）および出血も，両群で高頻度に認められた（5.3.2.1 項，5.3.2.2 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシンの骨髄抑制または血球減少の作用により，イノツズマブ　オゾガマイシン投与による感染症のリスクは増加したが，骨髄抑制は，各国の標準治療に従い，管理された。原疾患および化学療法歴は，骨髄抑制の重症度に影響を及ぼすため感染症のリスク要因であった。

イノツズマブ　オゾガマイシンを投与する患者に対しては，イノツズマブ　オゾガマイシン投与前後に全血算のモニタリング，イノツズマブ　オゾガマイシン投与期間中は骨髄抑制作用に起因する感染症，出血の徴候や他の有害事象を観察すること。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団で，骨髄抑制／血球減少症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 84.6%（11/13 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群のすべて（6/6 例）の被験者に認められた。

Grade 3 以上の事象も，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 84.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群のすべての被験者に認められた。

Grade 5 の事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例（7.7%）に認められた好中球減少性敗血症であった（M2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

5.3.2.1. 感染症

B1931022 試験では，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して投与期間が長期であったにもかかわらず，全 Grade の感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，48.8%（80/164 例）に報告され，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 76.9%（110/143 例）に報告された。Grade 3 以上（Grade 5 を含む）の感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では 28.7%（47/164 例）に，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 55.2%（79/143 例）に報告された。全 Grade の主な感染症（集）（発現頻度 5%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では肺炎 (7.9%) であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，菌血症 (9.8%)，敗血症および肺炎（各 8.4%），副鼻腔炎および真菌性肺炎（各 5.6%）であった。

Grade 3 または 4 の感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 39 例（23.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 72 例（50.3%）に報告された。主な Grade 3 または 4 の感染症（集）（発現頻度 2%以上）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で肺炎（4.3%），菌血症（3.7%），好中球減少性敗血症およびブドウ球菌性菌血症（各 2.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で菌血症（7.0%），肺炎（4.2%），好中球減少性敗血症（4.2%）およびブドウ球菌性菌血症（2.1%）であった。

Grade 5 の感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 8 例（4.9%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 7 例（4.9%）に報告された。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた Grade 5 の感染症（集）は，肺炎 3 例，敗血症 2 例，好中球減少性敗血症，敗血症性ショックおよびシュードモナス性敗血症が各 1 例であった。Cycle 2 Day 15 を完了した後に肺炎が認められた 1 例および Cycle 5 Day 8 を完了した後に肺血性ショックを認めた 1 例を除く他の 6 例では上記の致死的な感染症が発現する前のイノツズマブ　オゾガマイシン投与回数は 1 回または 2 回のみであった。

治験担当医師が選択した標準化学療法群で認められた Grade 5 の感染症（集）は，敗血症 2 例，クレブシエラ性菌血症，シュードモナス菌性肺炎，敗血症性ショック，全身性真菌症および肺感染が各 1 例であった。2 サイクル投与されたシュードモナス菌性肺炎が認められた被験者を除き，感染症による死亡例はいずれも治験担当医師が選択した標準化学療法を 1 サイクル受けた後に発現した（M2.7.4.2.1.5.3.1 項）。

感染症に対して推奨される予防法については，骨髄抑制に関する推奨事項に記載した（5.3.2 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団で感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 6 例（46.2%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 4 例（66.7%）に認められた。主な感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で好中球減少性敗血症および咽頭炎（各 2 例，15.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で菌血症，歯周炎，肺炎，前立腺腫瘍および敗血症（各 1 例，16.7%）であった。

Grade 3 以上の感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4 例（30.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例（50.0%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 以上の感染症（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では好中球減少性敗血症（2 例）で，治験担当医師が選択した標準化学療法群では 2 例以上に発現した事象はなかった。

Grade 5 の感染症（集）としてイノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例に好中球減少性敗血症が認められた（M2.7.4.2.1.5.3.1 項）。

5.3.2.2. 出血

B1931022 試験で，出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 55 例（33.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 42 例（29.4%）に報告された。最も高い頻度で報告された有害事象は鼻出血であった（各 14.6%，8.4%）。出血（集）の多くは，重症度が軽度から中等度であった（Grade 1 および Grade 2）。Grade 3 以上の出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 10 例（6.1%）および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 8 例（5.6%）に報告された。

Grade 3 の出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，鼻出血 2 例（1.2%），血尿，胃腸出血，出血性胃炎および上部消化管出血各 1 例（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，硬膜下血腫 2 例（1.4%），鼻出血，処置後出血および硝子体出血各 1 例（0.7%）であった。

Grade 4 の出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で，頭蓋内出血および腸間膜出血各 1 例（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群では，鼻出血および硬膜下血腫各 1 例（0.7%）であった。

Grade 5 の出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 1.2%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0.7%に認められた。Grade 5 の出血（集）の内訳は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では胃腸出血（ダサチニブおよびビンクリスチンによるサルベージ療法後の進行性の白血病および敗血症の状態であった），腹腔内出血および出血性ショック（白血病性浸潤を示した肝生検の術時合併症），治験担当医師が選択した標準化学療法群では頭蓋内出血が認められた。

B1931022 試験で出血を発現した被験者のうち，出血の発現前 1 週間以内に Grade 3 の血小板数減少が認められたのはイノツズマブ　オゾガマイシン群で 6.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 2.8%であった。同様に出血の発現前 1 週間以内に Grade 4 の血小板数減少が認められたのは，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 12.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 19.6%であった。

B1931022 試験で Grade 3 または 4 の血小板数減少を発現した被験者のうち，Grade 3 または 4 の血小板数減少の発現後 1 週間以内の出血イベントが，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 20.8%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 20.6%に認められた（M2.7.4.2.1.5.4 項）。

出血に対して推奨される予防法については，骨髄抑制に関する推奨事項に記載した（5.3.2 項）。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団での出血（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 4 例（30.8%）に認められ，いずれも Grade 1 であった（M2.7.4.2.1.5.4.1 項）。

5.3.3. Infusion reaction

Infusion reaction（集）は，治験薬の注射に時間的に関連する反応の有害事象を検索するために，治験薬の注射開始から注射終了後 1 暦日以内に発現したものに限定した。

B1931022 試験で，infusion reaction（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 53 例（32.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 63 例（44.1%）に認められた。イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群で最も発現頻度の高かった infusion reaction（集）は，発熱［それぞれ 21 例（12.8%）および 36 例（25.2%）］であった。基本語の infusion reaction は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 3 例（1.8%）に発現し，治験担当医師が選択した標準化学療法群での発現はなかった。基本語の過敏症はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 1 例（0.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1 例（0.7%）に発現した。アナフィラキシーは両群ともに発現はなかった。

Infusion reaction（集）の低血圧は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7 例（4.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 8 例（5.6%）に認められた。Grade 3 以上の低血圧は，イノツズマブ　オゾガマイシン群では認められず，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，Grade 4 の低血圧が 1 件認められた。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では Infusion reaction（集）による投与中止は認められなかった。また，イノツズマブ　オゾガマイシン群のほぼ全例が，コルチコステロイド，アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンまたはその他の抗ヒスタミン薬の事前投薬を受けた（M2.7.4.2.1.5.5.1 項）。

Infusion reaction（集）は管理可能であり，標準的な前投与を行うことで，治験薬投与が制限されることはなかった。Infusion reaction（集）を軽減するために，本剤投与前に，副腎皮質ステロイド，解熱鎮痛剤および抗ヒスタミン剤の投与が推奨される。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団での infusion reaction（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13 例中 5 例（38.5%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6 例中 3 例（50.0%）に報告された。発現頻度の高かった infusion reaction（集）（いずれか 2 例以上に発現）は，発熱［イノツズマブ　オゾガマイシン群 2 例（15.4%），治験担当医師が選択した標準化学療法群 2 例（33.3%）］

およびほてり（イノツズマブ　オゾガマイシン群のみ 2 例，15.4%）であった。重症度は，いずれも Grade 1 または 2 であった（M2.7.4.2.1.5.5.1 項）。

5.3.4. 腫瘍崩壊症候群

B1931022 試験で，腫瘍崩壊症候群（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 4 例（2.4%，Grade 2：1 例，Grade 3：2 例，Grade 4：1 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 3 例（2.1%，Grade 2：1 例，Grade 3：1 例）に報告された。Grade 4 の事象はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 1 例に報告された（B1931022 試験総括報告書補遺 Table 14.3.1.7.11.3）。この事象は，治験担当医師は Grade 4 と報告したが，CTCAE 第 3 版の Grade 基準には合致しておらず，発現後，投与は一時中断されたが，投与量の変更はなかった。Grade 5 の腫瘍崩壊症候群（集）は認められず，腫瘍崩壊症候群（集）と関連する治験薬の投与中止は認められなかった。腫瘍崩壊症候群（集）に関連する腎毒性は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.6.1 項）。

腫瘍崩壊症候群（集）の徴候および症状を観察し，標準的な治療を行うことが推奨される。

<日本人集団>

B1931022 試験の日本人集団での腫瘍崩壊症候群（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例に報告された。重症度は Grade 3 であった（M2.7.4.2.1.5.6.1 項）。

5.3.5. QT 間隔延長

B1931022 試験での，QTc 間隔延長（集）は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 164 例中 5 例（3.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 143 例中 3 例（2.1%）に認められた。Grade 4 または 5 の QTc 間隔延長（集）は，いずれの投与群においても認められず，QTc 間隔延長（集）により投与中止に至った被験者もいなかった。

イノツズマブ　オゾガマイシン群では 3 例に心電図 QT 間隔延長が発現した。1 例は心臓に病歴がある被験者で，うっ血性心不全の発現に伴い Grade 2 の QTcF 間隔延長が認められた。1 例は Grade 1 の QTc 間隔延長を発現したが，心臓関連の有害事象を伴うことなく回復した。1 例は Grade 2 の QTc 間隔延長を発現したが，心臓関連の有害事象を伴わなかった（回復状況不明）。いずれも治験薬と関連はなかった。また，Grade 3 の失神が 1 例に，Grade 2 の心室性頻脈が 1 例に認められたが，いずれも QT 間隔延長は認められなかった。

ICH E14 ガイドライン [83] に従い重要と考えられる以下の事象は認められなかった（M2.7.4.4.2.4.1 項）。

- 心細動，意識消失，心突然死，突然死，トルサード ド ポアント，心室性不整脈，心室細動，痙攣，心室粗動

B1931022 試験および B1931010 試験で，イノツズマブ　オゾガマイシン投与を受けた ALL 患者で，QTcF 最大値が 500 msec を上回った被験者は認められなかった（M2.7.4.4.2.2 項）。曝露量と QTc 間隔および中心傾向の解析を 3.4.1.2 項に示した。B1931022 試験の ALL 患者では，ベースラインからの QTcF 間隔について中心傾向を解析した結果，QTcF 間隔に対する両側 90%CI の上限値はイノツズマブ　オゾガマイシン群で 21.1 msec（Cycle 4 Day 1，投与 1 時間後），治験担当医

師が選択した標準化学療法群で 21.2 msec（Cycle 2 Day 1，投与 1 時間後）であった（M2.7.4.4.2.2.1 項）。

QTc 間隔延長の既往歴または素因のある患者，QTc 間隔延長を起こすことが知られている薬剤の投与を受けている患者および電解質異常が認められる患者に本剤を投与する場合には，投与前および投与中に心電図および電解質検査を定期的に実施し，患者の状態を十分に観察すること。

5.4. 臨床検査値およびその他の観察項目

血液学的検査の結果は M2.7.4.3.1 項，生化学的検査の結果は M2.7.4.3.2 項に示した。また肝機能検査値異常についての考察を 5.3.1.2 項に示した。

5.5. 特別な患者集団および状況下における安全性

イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性に対する内因性要因および外因性要因の影響は M2.7.4.5 項に示した。B1931022 試験の安全性データに対する内因性要因（年齢，人種，性別，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合，腎機能障害，肝機能障害，フィラデルフィア染色体）および外因性要因（HSCT 施行歴，サルベージ療法，地理的要因）が及ぼす影響について検討した。これらの検討の結果，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与方法は，内因性要因および外因性要因によらないと判断した。

母集団薬物動態解析を実施し，イノツズマブ　オゾガマイシンの薬物動態に対する内因性要因（年齢，人種，性別，体表面積，ベースラインの CD22 陽性白血病芽球割合，腎機能障害，肝機能障害）および外因性要因（サルベージ療法，放射線療法歴）の影響を評価した。再発または難治性の ALL 患者および NHL 患者 736 例のデータに基づき母集団薬物動態解析を実施し，さらに 765 例のデータに基づく追加解析も実施した。これらの結果，ALL 患者では，体表面積はイノツズマブ　オゾガマイシンのクリアランスに影響を与える有意な共変量として特定された。したがって，体表面積に基づいた投与法は適切と考える。ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合はイノツズマブ　オゾガマイシンの体内動態の統計的に有意な変動要因として検出されたが，薬物動態への影響は臨床的には重要ではないと考えられた（3.3.1 項，M2.7.2.3.6 項）。

5.5.1. 内因性要因

5.5.1.1. 年齢

ファイザー社で実施したイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験 11 試験では，18 歳未満の被験者は組み入れなかった。B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，年齢別の比較を「65 歳未満と 65 歳以上」および「55 歳未満と 55 歳以上」の 2 つの区分で検討した。被験者の多くは，65 歳未満（134/164 例，81.7%）であった。HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS を除き，有害事象，重篤な有害事象および有害事象による投与中止の発現頻度は，2 つの年齢区分で類似していた。

イノツズマブ　オゾガマイシン群の VOD/SOS の発現頻度は，65 歳以上で 30 例中 5 例（16.7%），65 歳未満で 134 例中 17 例（12.7%），HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS はそれぞれ 2 例（6.7%）および 3 例（2.2%），HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS はそれぞれ 14 例（10.4%）および 3 例（10.0%）であった。ただし，治験薬投与後に HSCT に移行した 65 歳以上の被験者は 6 例のみであった（M2.7.4.2.1.5.1.5.1.1 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群のすべての年齢群で，毒性の管理が可能であった。これらの結果から，年齢に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量の調整は必要ないと考えた。

5.5.1.2. 人種

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，大部分の被験者は白人（112/164 例，68.3%）であった。黒人（4 例，2.4%）およびアジア人（31 例，18.9%）の被験者は極めて少なかった（M2.7.4.5.1.2 項）。人種別の肝毒性のリスク因子の分析は，M2.7.4.2.1.5.1.5.1.3 項に示した。

5.5.1.3. 性別

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，164 例中 91 例（55.5%）が男性であった。有害事象の発現頻度は，男性（100%）および女性（59/60 例，98.6%）で類似していた。Grade 3 または 4 の有害事象の発現頻度は，男性（73.6%）および女性（76.7%）で類似していた。また，死亡（Grade 5 の有害事象）の発現頻度は，男性（15.4%）および女性（16.4%）で類似していた。重篤な有害事象および有害事象による投与中止の発現頻度は，性別で類似していた。これらの結果から，性別によるイノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量の調節は必要ないと考えた（M2.7.4.5.1.3 項）。

5.5.1.4. ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合

最近の B 細胞性 ALL に関する文献 [84] と同様に，B1931022 試験および B1931010 試験で，99%超の被験者の CD22 白血病芽球は陽性であった。ベースラインの CD22 陽性白血病芽球の割合が 90%未満の被験者は限られていたが，両群ともに CD22 陽性白血病芽球の割合と有害事象の発現頻度に明らかな関連性は認められなかった（M2.7.4.5.1.4 項）。

5.5.1.5. 腎機能障害

ALL 患者を対象とした試験では，血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍超または血清クレアチニン値を問わずクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満の患者は組み入れなかった。B1931022 試験では，腎機能障害の程度に関係なく有害事象の発現頻度は類似していた。また，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，中等度の腎機能障害例（10 例）または重度の腎機能障害例（発現なし）は，ともに被験者数が少なく意義のある結論を導けなかったが，主な有害事象の発現頻度は腎機能障害の程度を問わず類似していた（M2.7.4.5.1.5.3 項）。これらの結果および母集団薬物動態解析の結果（M2.7.4.5.1.5.2 項）から，腎機能障害の程度に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量の調節は必要ないと考えた。

5.5.1.6. 肝機能障害

ALL 患者を対象とした試験では，十分な肝機能を有する患者（ジルベール症候群を除き，総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下，ならびに AST および ALT が基準値上限の 2.5 倍以下と定義した）を組み入れた。臓器機能異常が腫瘍に起因すると判断される場合には，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下かつ AST および ALT が基準値上限の 2.5 倍以下でなければならないこととした。B1931022 試験での有害事象の発現頻度および臨床検査の結果は，正常の肝機能例と軽度の肝機能障害例で類似していた。B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，中等度の肝機能障害例（2 例）および重度の肝機能障害例（発現なし）は，ともに被験者数が少なかったため意義のある結論が導けなかった（M2.7.4.5.1.6.3 項）。これらの結果から，総ビリルビンが

基準値上限の 1.5 倍以下, ならびに AST および ALT が基準値上限の 2.5 倍以下で定義された肝機能障害例に対しイノツズマブ　オゾガマイシンの開始用量の調節は必要ないと考えた。ジルベール症候群または溶血の場合を除き，各投与前に総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍以下，ならびに AST および ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以下に回復するまで本剤を休薬し，回復しない場合は本剤の投与を中止することとした。

5.5.1.7. フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では, 22/164 例（13.4%）が Ph+ALL 患者であった。Ph+ALL 患者数は限られていたが，主な有害事象の種類および発現頻度は，全集団および Ph+ALL 患者集団で類似していた（M2.7.4.5.1.7 項）。

5.5.2. 外因性要因

5.5.2.1. HSCT 施行歴

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行歴ありの被験者は 17.7%（29/164 例），HSCT 施行歴なしの被験者は 82.3%（135/164 例）であった。HSCT 施行歴ありの被験者は 29 例と限られていたが，イノツズマブ　オゾガマイシン群の有害事象の発現頻度は HSCT 施行歴ありおよびなしの被験者で類似していた（HSCT 施行歴あり：100%，HSCT 施行歴なし：99.3%，以下同順）。Grade 5 の有害事象の発現頻度は，HSCT 歴ありの被験者が HSCT 施行歴なしの被験者と比べて高かった（24.1%，14.1%）。HSCT 施行歴なしの被験者に比べて HSCT 施行歴ありの被験者で発現頻度が 10%以上高かった有害事象は，VOD/SOS（全 Grade：24.1%，11.1%，Grade 3 または 4：17.2%，5.9%）および発疹（全 Grade：20.7%，5.9%，Grade 3 または 4：ともに発現なし）であった（M2.7.4.5.2.1 項）。HSCT 施行後の VOD/SOS のリスク因子を特定するために実施した単変量解析および多変量解析の結果を 5.3.1.3.2.1 項に要約した。

5.5.2.2. サルベージ療法

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群では，111/164 例（67.7%）が 1 次サルベージ療法，51/164 例（31.1%）が 2 次サルベージ療法を受けた。有害事象の発現頻度は，1 次サルベージ療法例（111/111 例，100%）および 2 次サルベージ療法例（50/51 例，98.0%）で同程度であった。また，Grade 5 の有害事象の発現頻度は，1 次サルベージ療法例（15.3%）および 2 次サルベージ療法例（15.7%）で同程度であった（M2.7.4.5.2.2.1 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシン群に対して，Grade 3 以上の肝毒性（集）発現に関する単変量解析を行った結果，HSCT 施行歴（なしに対してあり，オッズ比 2.772，95%CI：1.214，6.330），サルベージ療法（1 次に対して 2 次以上：オッズ比 2.289，95%CI：1.125，4.655），肝疾患や肝炎の既往歴（なしに対してあり，オッズ比 5.816，95%CI：2.773，12.199），肝障害（正常に対して軽度／中等度／重度, オッズ比 2.184, 95%CI: 1.050, 4.547）および末梢血中の総芽球数（1000/μL 以下に対して 1000/μL 超，オッズ比 0.409，95%CI：0.186，0.903）で関連が認められた［$p<0.05$（両側）］。

ステップワイズ変数選択法を用いた多変量解析の結果，サルベージ療法および肝機能障害が除かれ，もう 1 つの因子としてベースラインの末梢血中の総芽球数が追加され，最終モデルとした［HSCT 施行歴（なしに対してあり，オッズ比 3.205，95%CI：1.262，8.140，総芽球数（1000/μL 以下に対して 1000/μL 超，オッズ比 0.257，95%CI：0.099，0.666）および肝疾患や肝炎の既往（な

しに対してあり，オッズ比 7.317，95%CI：3.193，16.768），p<0.05（両側）］。したがって，HSCT 施行歴のある被験者，ベースラインの末梢血中の総芽球数が 1000/μL 以下の被験者または治験開始前の肝疾患や肝炎の既往のある被験者では，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与中または投与後に Grade 3 以上の肝毒性（集）を発現するリスクが高いことが，本解析の結果から示された。治験担当医師が選択した標準化学療法群においては，単変量解析および多変量解析のいずれによっても，Grade 3 以上の肝毒性（集）とベースライン因子との間に統計的に有意な関連は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.5.3 項）。

2 次サルベージ療法例は，1 次サルベージ療法例に比べて肝毒性（集）の発現頻度が高かったが（それぞれ 41.2%，23.4%），多変量解析では統計的に有意な関連性は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.1.5.2.1 項）。

5.5.2.3. 地域

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の地域別の被験者数は，北米 75/164 例（45.7%），欧州 61/164 例（37.2%），アジア 26/164 例（15.9%），その他の地域（オーストラリア）2/164 例（1.2%）であった（M2.7.4.5.2.3 項）。

イノツズマブ　オゾガマイシンの投与方法は，地域によらず同一とした。

5.5.3. 妊婦および授乳時の使用

受胎能，妊娠または授乳へのイノツズマブ　オゾガマイシンの影響に関する臨床試験は実施していない。妊娠，授乳婦，男性および妊娠の可能性がある女性で本試験の期間中および治験薬の投与中止後 3 ヵ月間に有効な避妊法を使用することに同意しない場合は，ALL 試験に組み入れなかった。

動物を用いた毒性試験から，イノツズマブ　オゾガマイシン投与により男性および女性の生殖能力および胎児に影響を及ぼす可能性が示唆された。なお，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与を受けた妊婦のデータはなく，ALL 患者を対象とした臨床試験では，女性被験者または男性被験者の女性パートナーからの妊娠の報告はなかった。

効果の高い避妊法を使用する期間は，全身曝露のクリアランスに要する時間と，感受性が高い雄性および雌性の生殖細胞のクリアランスの時間に基づいている。女性の休眠状態の濾胞から排卵へと活性化する期間は約 180～210 日間（6～7 ヵ月間）であり [85,86]，男性の精子形成と精巣上体への移行期間は約 90 日間（3 ヵ月間）である [87,88]。イノツズマブ　オゾガマイシンの半減期は 12.3 日であった（PMAR EQDD-B193a-DP4-564-Supplement）。有効な避妊法を使用する期間は，イノツズマブ　オゾガマイシンの半減期の 5 倍である 61.5 日間に，女性の場合は 180 日間，男性の場合は 90 日間を加え，イノツズマブ　オゾガマイシン投与中の妊娠可能な女性は最終投与から少なくとも 241.5 日間（8 ヵ月間）となり，妊娠可能な女性パートナーがいるイノツズマブ　オゾガマイシン投与中の男性は最終投与から少なくとも 151.5 日間（5 ヵ月間）となる。

ヒト乳汁へのイノツズマブ　オゾガマイシンの移行，母乳による授乳中の乳児への影響，または母乳の産生に対する影響についての情報は得られていない（M2.7.4.5.4 項）。

5.5.4. 過量投与

これまでにイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験に参加した再発または難治性 ALL 患者からの過量投与の報告はない。イノツズマブ　オゾガマイシンの過量投与には，特異的な治療法または解毒剤はないため，一般的な支持療法を実施する（M2.7.4.5.5 項）。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. ベネフィット

国際共同第 3 相試験（B1931022 試験）の結果から，再発または難治性の ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床的なベネフィットが示された。また，外国第 1/2 相試験（B1931010 試験）の結果からも，再発または難治性の ALL 患者に対するイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床的なベネフィットが支持された。

再発または難治性の ALL 患者の予後は悪く，HSCT を施行することが唯一，治癒を目指す治療選択肢である。CR/CRi は，再発または難治性の ALL に対する治療効果を評価するために重要な評価項目であり，通常，CR/CRi を達成できなかった患者の生存期間は短く，予後は不良である。非寛解期の HSCT の治療成功率は低率であること，移植前の 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[32]。したがって，再発または難治性の ALL の治療では，いち早く CR/CRi，MRD 陰性を達成し，HSCT を施行することが重要である。再発または難治性の ALL 患者を対象にした B1931022 試験において, CR+CRi 率は, 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群と比較して統計的に有意な改善を示した。OS 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群と比べて延長した。その他の副次評価項目の MRD 陰性，DoR，PFS，および HSCT 施行でも，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群と比較して改善が認められ，患者報告アウトカムでも，身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退について，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群と比較してスコアが改善した。

<u>血液学的完全寛解（CR+CRi）率</u>

ITT218 集団の EAC 判定による CR+CRi 率は，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群と比較して統計的に有意で臨床的に意義のある改善を示した［それぞれ 80.7%，29.4%（CR+CRi 率の差 51.4%），p<0.0001（片側）］。ITT218 集団の治験担当医師判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 77.1%（95%CI：68.0%，84.6%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 29.4%（95%CI：21.0%，38.8%）であった。また，ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 73.2%（95%CI：65.7%，79.8%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 30.9%（95%CI：23.9%，38.6%）であり，ITT218 集団および ITT 集団（326 例）の治験担当医師判定による CR+CRi 率でも，ITT218 集団の EAC 判定による CR+CRi 率と同様の改善が認められた。

日本人集団でも全集団と同様に，CR+CRi 率は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で高く，ITT218 集団での EAC 判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 72.7%（95%CI：39.0%，94.0%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 33.3%（95%CI：4.3%, 77.7%）であった［CR+CRi 率の差 39.4%（97.5%CI：-19.0%，81.6%）］。ITT218 集団の治験担当医師判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 81.8%（95%CI：48.2%，97.7%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 33.3%（95%CI：4.3%，77.7%）であり，ITT 集団での治験担当医師判定による CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 76.9%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で 42.9%であった［CR+CRi 率の差 34.1%（97.5%CI：-18.3%，76.0%）］。日本人集団でも，全集団と同様に，ITT218 集団お

よびITT集団の治験担当医師判定によるCR+CRi率は，ITT218集団のEAC判定によるCR+CRi率と同様の改善が認められた。

全生存（OS）

OSは，ITT集団での主要解析［ITT集団での無作為割り付け時の層別因子（初回寛解のDoR，サルベージ療法，無作為割り付け時の年齢）を用いた層別解析］では，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群と比べて延長し，層別解析のHRは0.770（97.5%CI：0.578，1.026）であった。これはイノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡リスクが，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて全体で23%低下することを示唆している。層別ログランク検定に基づいたp値は0.0203であり，両群の群間差に統計的有意差は認められなかった［事前に規定した2回の中間解析について調整したp値（片側）の境界値0.0104を超えた］。なお，本治験で長期生存の指標として使用した24ヵ月生存率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で22.6%，治験担当医師が選択した標準化学療法群で9.6%であった。

日本人集団では，ITT集団での2016年3月8日のデータカットオフ日時点の死亡例は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で13例中12例（92.3%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で7例中5例（71.4%）であった。被験者数が少なかったことから97.5%CIは広く，非層別HRは1.492（97.5%CI：0.405，5.496）であった。

微小残存病変（MRD）陰性率

EAC判定によるCR/CRi達成者のMRD陰性率は，ITT218集団での主要解析で，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群と比べて統計的に有意な改善が認められた［イノツズマブ　オゾガマイシン群78.4%，治験担当医師が選択した標準化学療法群28.1%，陰性率の差50.3%，p<0.0001（片側）］。ITT集団での治験担当医師判定によるCR/CRi達成者のMRD陰性率も同様であった［イノツズマブ　オゾガマイシン群76.7%，治験担当医師が選択した標準化学療法群38.0%，陰性率の差38.7%，p<0.0001（片側）］。

日本人集団では，ITT218集団のEAC判定によるCR/CRi達成者のMRD陰性率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で75.0%（6/8例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で0%（0/2例）であった。ITT集団での治験担当医師判定によるCR/CRi達成者のMRD陰性率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で70.0%（7/10例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で33.3%（1/3例）であった。

寛解持続期間（DoR）

治験担当医師判定によるCR/CRi達成者のDoRは，ITT218集団での主要解析では，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群と比べて長かった［DoRの中央値：それぞれ5.4ヵ月，3.5ヵ月，層別HR=0.502，p=0.0031（片側）］。ITT集団での治験担当医師判定によるCR/CRi達成者のDoRでも同様であった［DoRの中央値：それぞれ5.3ヵ月，3.6ヵ月，層別HR=0.597，p=0.0052（片側）］。

日本人集団でも，治験担当医師判定によるCR/CRi達成者のDoRは，ITT218集団の解析でイノツズマブ　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群と比べて長かった［DoR

の中央値：それぞれ 5.8 ヵ月，1.6 ヵ月，非層別 HR=0.145（95% CI：0.020，1.045 ヵ月）］。ITT 集団での治験担当医師判定による CR/CRi 達成者の DoR でも同様であった［DoR の中央値：それぞれ 5.5 ヵ月，2.7 ヵ月，非層別 HR=0.227（95%CI：0.045，1.138）］。

無増悪生存（PFS）

ITT 集団の PFS は，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群と比べて，統計的に有意な延長を示した［層別 HR=0.452，p<0.0001（片側），中央値：それぞれ 5.0 ヵ月，1.8 ヵ月］。

日本人集団でも，ITT 集団での PFS の中央値は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 4.6 ヵ月（95%CI：1.3，7.7 ヵ月），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 1.7 ヵ月（95%CI：1.1，3.7 ヵ月）であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて，延長を示した［非層別 HR=0.346，（97.5%CI：0.093，1.290）］。

造血幹細胞移植（HSCT）施行率

治験薬投与後の次治療開始前の HSCT 施行率は，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群に比べて約 4 倍高かった［それぞれ 43.3%（71/164 例），11.1%（18/162 例），HSCT 施行率の差 32.2%，p<0.0001（片側）］。

日本人集団でも，治験薬投与後の次治療開始前の HSCT 施行率は，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群に比べて高かった［それぞれ 8/13 例（61.5%），1/7 例（14.3%）］。

患者報告アウトカム

EORTC QLQ-C30 に基づき，QOL，機能および症状に関する項目は，概して，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で良好な傾向が認められた。ITT 集団では，身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退のベースライン後のスコアは，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で良好な傾向を示した。

ITT 集団での CR+CRi 率と OS の群間差の考察

ITT 集団の CR+CRi 率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群（73.2%）で治験担当医師が選択した標準化学療法群（30.9%）と比べ 42.3%高かった。一方，OS では，イノツズマブ　オゾガマイシン群の死亡リスクは治験担当医師が選択した標準化学療法群と比べて 23%の低下であった（HR=0.770）。

ITT 集団での CR+CRi 率と OS 結果に違いが認められたのは，以下に示す複数の要因により，OS の評価が複雑になったためと考える。

追加の寛解導入療法や HSCT を含む次治療を受けた被験者の割合の不均衡：

イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群で，追加の寛解導入療法やHSCTを含む次治療を受けた被験者の割合に不均衡があったことが，OSの解析を複雑にした可能性がある。再発または難治性のALL患者の予後は悪く，HSCTが唯一治癒を目指せる治療選択肢であり，OSに最も影響のある介入因子である。

治験担当医師が選択した標準化学療法群（84例，51.9%）では，イノツズマブ　オゾガマイシン群（49例，29.9%）に比べ，治験薬投与後に追加の寛解導入療法（blinatumomab，イノツズマブ　オゾガマイシン，TKIなど）を受けた被験者が多かった。そのため，治験担当医師が選択した標準化学療法群では，追加の寛解導入療法でCR/CRiを達成し，HSCTの施行に至る被験者が多かったと考えられる。次治療実施後にHSCT施行に至った被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群（6例）と比べて治験担当医師が選択した標準化学療法群（15例）で多かった。

MRD陰性およびHSCT施行率の影響：

イノツズマブ　オゾガマイシン群でのCR+CRi率は73.2%（120/164例）と高かったが，CR/CRiを達成した被験者の中には，予後不良因子を持つ被験者や再発のリスクが高い被験者も含まれていた。そのため，CR/CRiを達成した被験者で長期生存が得られた被験者がいた一方で，生存期間が短かった被験者もおり，OS期間は短期から長期まで被験者ごとに異なっていた。イノツズマブ　オゾガマイシンの投与により最も長期生存を示す可能性が高い患者集団は，CR/CRiを達成し，MRD陰性となり，HSCT施行に至った集団（32.3%，53/164例）であった。

移植後の再発以外の原因による死亡率：

HSCTは，ALL患者の長期生存および根治の可能性を高めるという正の側面を持つ一方で，様々な合併症を伴う治療法であり，移植関連死亡や長期的なQOLの低下のリスクという負の側面を伴う[89]。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，VOD/SOSを含めた移植関連死（再発以外の原因による死亡）が早期の段階（100日目まで）で確認されたことも，CR/CRiとOSの結果の解離の要因の1つであったと考えられた。なお，治験担当医師が選択した標準化学療法群に関しては，本治験の治験担当医師が選択した標準化学療法群のOSは過去に報告されたhistorical data（中央値：2.2～5.7ヵ月）[90]と比較して良い結果であったこと，および治験担当医師が選択した標準化学療法群におけるVOD/SOSの発現頻度は，これまでに報告されているHSCT後のVOD/SOS発現頻度（8%～14%）[91,92]に比べて低かったことも留意すべきである。

<u>B1931010試験</u>

B1931010試験（B1931022試験と比較して前治療歴が多いALL患者を含む）の結果は，B1931022試験の結果を支持するものであった。B1931010試験でも，B1931022試験と同様に，CR/CRi達成に基づくイノツズマブ　オゾガマイシンの臨床的ベネフィットが示され，再発または難治性ALL患者に対して，イノツズマブ　オゾガマイシンが標準化学療法と比較して高い臨床的ベネフィットを有することが支持された。

6.1.1. ベネフィットのまとめ

B1931022試験の結果から，CR+CRi率，MRD陰性率，DoR，PFS，HSCT施行率および患者報告アウトカム（身体機能，日常役割機能，社会機能および食欲減退）はイノツズマブ　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群と比較して改善が認められた。また，OS も，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群と比べて延長した。B1931022 試験と比較して前治療歴が多い ALL 患者を含む B1931010 試験の結果も，B1931022 試験の結果を支持するものであった。以上から，イノツズマブ　オゾガマイシンは，治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して，優れた有効性プロファイルを示すことが確認できた。日本人集団でも，OS を除き全集団と同様の傾向が認められたことから，日本人集団でも全集団と同様に，イノツズマブ　オゾガマイシンは，治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して，優れた有効性プロファイルが期待できると考える。

6.2. リスク

推奨された用法・用量において，イノツズマブ　オゾガマイシンは適切に管理することで忍容可能な安全性プロファイルを示した。生命を脅かす可能性のある，または致死的な VOD/SOS は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与中または投与後に発現した最も重要で重篤な有害事象であった。VOD/SOS の多くは，イノツズマブ　オゾガマイシン投与終了後の HSCT 施行後に発現し，アルキル化剤 2 剤の前処置，HSCT 施行前の施設基準値上限を上回る総ビリルビン値，HSCT 施行歴，高齢（年齢 55 歳以上），肝疾患または肝炎の既往歴，複数のサルベージ療法歴，複数の治療サイクルの施行は，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現のリスクを高めると考えられた。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンによる治療後に HSCT を施行する患者で，HSCT 施行歴のある患者，高齢者，肝疾患や肝炎の既往歴のある患者，複数のサルベージ療法歴のある患者，HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上の患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察し，VOD/SOS の徴候や症状の発現に注意することが重要である。また，HSCT を施行する患者へのイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨投与期間は 2 サイクルまでとする（2 サイクルまでに CR/CRi および MRD 陰性を達成しない場合は 3 サイクルまで投与継続できる）。HSCT を施行する患者は，2 種類のアルキル化剤を含む前処置を避けることが推奨される。B1931022 試験の安全性プロファイルは，B1931010 試験の安全性プロファイルからも支持された。

6.2.1. 有害事象

イノツズマブ　オゾガマイシン群の方が治験担当医師が選択した標準化学療法群よりも投与期間が長かった（それぞれ中央値 8.9 週，0.9 週）にも関わらず，B1931022 試験で認められた主な有害事象（20%以上）の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群の方が低かった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（20%以上）は，血小板減少症，好中球減少症，貧血，悪心，発熱，白血球減少症，頭痛，発熱性好中球減少症，疲労，AST 増加，GGT 増加および高ビリルビン血症であった。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（10%以上）の発現頻度は，全般的に治験担当医師が選択した標準化学療法群よりもイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が低かった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（10%以上）は，好中球減少症，血小板減少症，発熱性好中球減少症，白血球減少症，貧血，リンパ球減少症，GGT 増加および VOD/SOS であった。

Grade 5 の有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 26/164 例（15.9%）に認められ，このうち 9/164 例（5.5%）は治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連がある Grade 5 の事象

は，VOD/SOS（5 例），腸管虚血および敗血症性ショック，急性呼吸窮迫症候群，肺炎ならびに多臓器不全（各 1 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 30/164 例（18.3%）に認められ，このうち 15 例（9.1%）は治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連がある投与中止に至った主な有害事象（2 例以上に認められたもの）は，肺炎，血小板減少症，VOD/SOS，GGT 増加および高ビリルビン血症であった。

B1931022 試験の日本人集団でも，治験薬の投与期間は，イノツズマブ　オゾガマイシン群が治験担当医師が選択した標準化学療法群よりも長かった（それぞれ中央値 6.1 週，1.1 週）。イノツズマブ　オゾガマイシン群の日本人集団で 13 例中 3 例以上（20%以上）に認められた治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，悪心，VOD/SOS，ALT 増加，貧血，AST 増加，疲労，発熱性好中球減少症，リパーゼ増加，発熱，アミラーゼ増加，血中 ALP 増加，GGT 増加，頭痛，高ビリルビン血症，不眠症，発疹および口内炎であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（10%以上）は，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，VOD/SOS，貧血，発熱性好中球減少症および好中球減少性敗血症であった。

B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の日本人集団で，Grade 5 の有害事象は 3 例（23.1%）（好中球減少性敗血症 1 例，VOD/SOS 2 例）に認められ，このうち 2 例（VOD/SOS）は治験薬と関連があると判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（15.4%）（好中球減少性敗血症および GGT 増加 各 1 例）に認められ，このうち 1 例（GGT 増加）は治験薬と関連があると判断された。

<u>VOD/SOS</u>

B1931022 試験で治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較してイノツズマブ　オゾガマイシン群で最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は VOD/SOS であった。B1931022 試験での VOD/SOS の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 13.4%（22/164 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 0.7%（1/143 例）であった。また，治験薬の投与期間中または投与後の HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群と治験担当医師が選択した標準化学療法群でそれぞれ 3.0%（5/164 例）および 0%であり，HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS の発現頻度は，それぞれ 22.1%（17/77 例）および 3.1%（1/32 例）であった。

B1931022 試験の日本人集団で VOD/SOS の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 38.5%（5/13 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 16.7%（1/6 例）であり，全集団と比較して，発現頻度が高かった。治験薬の投与期間中または投与後の HSCT 施行なしで発現した VOD/SOS の発現頻度は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 7.7%（1/13 例）であり，治験担当医師が選択した標準化学療法群では認められなかった。HSCT 施行なしで VOD/SOS を発現したイノツズマブ　オゾガマイシン群の 1 例は，HSCT 施行歴および治験開始時に肝脾腫大と L-アスパラギナーゼ治療による肝障害を有していた。B1931022 試験の日本人集団で，治験薬投与後に HSCT を施行した被験者は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 9 例および治験担当医師が選択した標準化学療法群で 3 例であった。HSCT 施行ありで発現した VOD/SOS の発現頻度は，イノ

ツズマブ　オゾガマイシン群で 44.4%（4/9 例），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 33.3%（1/3 例）であった。イノツズマブ　オゾガマイシン群で HSCT 施行後に VOD/SOS を発現した 4 例は，いずれも VOD/SOS のリスク因子を有していた［複数の治療サイクルの施行および HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上が 1 例，HSCT 施行歴および治験開始時の脂肪肝が 1 例，高齢（65 歳）および治験開始時の ALT 増加が 1 例，HSCT 施行歴，アルキル化剤 2 剤の前処置および治験開始時の脂肪肝，肝 GVHD および DILI が 1 例］。

曝露と安全性評価項目（好中球減少症，血小板減少症，ALT 増加，AST 増加，総ビリルビン増加，VOD/SOS，および肝関連事象の集積用語に該当する有害事象）との関係

母集団薬物動態／薬力学解析を行い，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露と安全性評価項目（好中球減少症，血小板減少症，ALT 増加，AST 増加，総ビリルビン増加，VOD/SOS，および肝毒性関連の有害事象）との関係を検討した結果，HEAB 判定による VOD/SOS とイノツズマブ オゾガマイシンの曝露との間に統計的に有意な曝露-反応関係が認められた（p=0.0424）。また，治験薬投与後の HSCT も VOD/SOS の有意な予測因子であった。複数の共変量が統計的に有意（p<0.05）な因子として組み込まれた最終モデルにおいて，イノツズマブ　オゾガマイシンの曝露と HEAB 判定による VOD/SOS 以外の肝毒性（総ビリルビン増加，肝関連事象の集積用語に該当する有害事象，AST 増加，ALT 増加，治験担当医師の判定による VOD/SOS）または血液学的毒性（好中球減少症および血小板減少症）の間には，統計的に有意（p<0.05）な正の曝露-反応関係は認められなかった。

肝毒性に対する外因性要因／内因性要因の影響

HSCT 施行歴，肝疾患や肝炎の既往歴，ベースラインの末梢血中の芽球数低値は，イノツズマブ オゾガマイシン投与後の VOD/SOS を含む Grade 3 以上の肝毒性の発現のリスクを高めると考えられた。また，VOD/SOS の既往歴，重篤な肝疾患は，イノツズマブ　オゾガマイシン投与後に肝疾患を増悪させる恐れや，VOD/SOS の発現のリスクを高める可能性がある。

VOD/SOS の多くは，イノツズマブ　オゾガマイシン投与終了後の HSCT 施行後に発現し，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現のリスクを高めると考えれらる因子は，アルキル化剤 2 剤の前処置，HSCT 施行前の施設基準値上限を上回る総ビリルビン値，HSCT 施行歴，高齢（年齢 55 歳以上），肝疾患または肝炎の既往歴，複数のサルベージ療法歴，複数の治療サイクルの施行であった。VOD/SOS を発現した日本人患者でも，HSCT の既往歴，高齢，複数の治療サイクルの施行，肝疾患の既往，アルキル化剤 2 剤の前処置，HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上等の因子を有しており，VOD/SOS のリスク因子は日本人患者でも全集団と同様であると考えられる。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンによる治療後に HSCT を施行する患者で，HSCT 施行歴のある患者，高齢者，肝疾患やまたは肝炎の既往歴のある患者，複数のサルベージ療法歴のある患者，HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上の患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察し，VOD/SOS の徴候や症状の発現に注意することが重要である。また，HSCT を施行する患者では，イノツズマブ　オゾガマイシンの推奨投与期間は 2 サイクルまでとする（2 サイクルまでに CR/CRi および MRD 陰性を達成しない場合は 3 サイクルまで投与継続できる）。HSCT を施行する患者は，2 種類のアルキル化剤を含む前処置を避けることが推奨される。HSCT の施行予定の有無によらず，HSCT 施行歴，VOD/SOS の既往歴のある患者，重度の肝疾患のある患者は，肝疾患を増悪させる恐れや，VOD/SOS の発現のリ

スクが高いと考えられるため，肝障害や VOD/SOS の徴候や症状を注意深く観察することが重要である。

その他の特に注目すべき有害事象

感染症および出血を含む骨髄抑制／血球減少症は，標準的な治療，あるいはイノツズマブ　オゾガマイシンの投与中止，休薬および用量調節により管理可能であった。QT 間隔を延長する可能性のある併用薬（制吐剤，抗真菌薬など），電解質異常，併発疾患の悪化など，イノツズマブ　オゾガマイシンとは別の要因が影響した可能性はあるものの，ベースラインからの QTcF 間隔の中心傾向について解析した結果，イノツズマブ　オゾガマイシン群および治験担当医師が選択した標準化学療法群のいずれも，QTcF 間隔はベースラインから 10 msec 以上増加した（両側 90%CI の上限値はそれぞれ 21.1 msec，21.2 msec）。したがって，QT 延長の素因のある患者，QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者，電解質障害のある患者に本剤を投与する場合は，定期的に心電図および電解質検査を行い，患者の状態を十分に観察することが重要である。

HSCT 施行後の死亡

B1931022 試験で，HSCT 施行後の死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群［59.7%（46/77 例）］と治験担当医師が選択した標準化学療法群［57.6%（19/33 例）］で同程度であったが，再発以外の原因による死亡率はイノツズマブ　オゾガマイシン群の方が高く，再発による死亡率は治験担当医師が選択した標準化学療法群の方が高かった。HSCT 施行後 100 日までの再発以外の原因による死亡率は，イノツズマブ　オゾガマイシン群で 21%（95% CI：13%，30%），治験担当医師が選択した標準化学療法群で 6%（95% CI：1%，18%）と推定された。イノツズマブ　オゾガマイシン群で VOD/SOS のために死亡した被験者は 5 例，HSCT 施行後の死亡時に VOD/SOS が未回復であった被験者は 6 例であり，イノツズマブ　オゾガマイシン群では，HSCT 施行後の死亡率に対して VOD/SOS の影響が最も大きかった。

6.2.2. 重要なリスク

イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験における安全性および忍容性の情報に基づいて特定された特に注目すべき有害事象［肝毒性（VOD/SOS を含む），骨髄抑制および血球減少症，感染症，出血，infusion reaction，腫瘍崩壊症候群，間質性肺疾患，炎症性消化管事象，膵炎，第 2 原発性悪性腫瘍，生殖発生毒性，神経毒性および腎毒性（5.3 項，M2.7.4.2.1.5 項）］のうち，VOD/SOS および重篤な肝毒性，骨髄抑制/血球減少症（感染症および出血を含む）を重要な特定されたリスク，間質性肺疾患，炎症性消化管事象，膵炎，神経毒性，腎毒性，生殖発生毒性，第 2 原発性悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

Infusion reaction および腫瘍崩壊症候群は，以下に示す理由から重要な特定されたリスクもしくは重要な潜在的リスクとはしなかった。

Infusion reaction：B1931022 試験および B1931010 試験で認められた infusion reaction の多くは軽度または中等度（Grade 1 または Grade 2）であり，Grade 4 または Grade 5 の infusion reaction は認められなかった。また，infusion reaction により投与中止に至った被験者はいなかった。B1931022 試験の日本人集団のイノツズマブ　オゾガマイシン群で infusion reaction が認められたのは 5 例（38.5%）であり，Grade 3 以上の事象はなかった。Infusion reaction の発現に，全集団および日本

人集団とで大きな差は認められなかった。以上から，infusion reaction の ALL 患者に対するリスクは大きくないと考えた。

腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群の発現頻度は低かった［B1931022 試験および B1931010 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群で 5/212 例（2.4%）］。腫瘍崩壊症候群の重症度は，Grade 2 が 1 例（0.5%），Grade 3 が 3 例（1.4%），Grade 4 が 1 例（0.5%）であり，Grade 5 の事象はなかった。また，投与中止に至った腫瘍崩壊症候群もなかった。B1931922 試験の日本人集団のイノツズマブ　オゾガマイシン群で腫瘍崩壊症候群が認められたのは 1 例（Grade 3）であった。以上から，腫瘍崩壊症候群の ALL 患者に対するリスクは大きくないと考えた。

6.2.3. リスクのまとめ

推奨された用法・用量において，イノツズマブ　オゾガマイシンは適切に管理することで忍容可能な安全性プロファイルを示した。イノツズマブ　オゾガマイシンの臨床試験における安全性および忍容性の情報に基づいて特定された特に注目すべき有害事象のうち，VOD/SOS および重篤な肝毒性，骨髄抑制/血球減少症（感染症および出血を含む）を重要な特定されたリスクとした。VOD/SOS は，イノツズマブ　オゾガマイシンの投与中または投与後に発現した最も重要で重篤な有害事象であり，その多くは，イノツズマブ　オゾガマイシン投与終了後の HSCT 施行後に発現した。アルキル化剤 2 剤の前処置，HSCT 施行前の施設基準値上限を上回る総ビリルビン値，HSCT 施行歴，高齢（年齢 55 歳以上），肝疾患または肝炎の既往歴，複数のサルベージ療法歴，複数の治療サイクルの施行は，HSCT 施行後の VOD/SOS 発現のリスクを高めると考えられた。したがって，イノツズマブ　オゾガマイシンによる治療後に HSCT を施行する患者で，HSCT 施行歴のある患者，高齢者，肝疾患や肝炎の既往歴のある患者，複数のサルベージ療法歴のある患者，HSCT 施行前の総ビリルビン値が施設基準値上限以上の患者は，HSCT 施行後 1 ヵ月間は頻回に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察し，VOD/SOS の徴候や症状の発現に注意することが重要である。また，HSCT を施行する患者へのイノツズマブ　オゾガマイシンの推奨投与期間は 2 サイクルまでとする（2 サイクルまでに CR/CRi および MRD 陰性を達成しない場合は 3 サイクルまで投与継続できる）。HSCT を施行する患者は，2 種類のアルキル化剤を含む前処置を避けることが推奨される。感染症および出血を含む骨髄抑制／血球減少症は，標準的な治療，あるいはイノツズマブ　オゾガマイシンの投与中止，休薬および用量調節により管理可能であった。B1931022 試験のイノツズマブ　オゾガマイシン群の日本人集団では，全集団と比較して VOD/SOS の発現頻度が高かったが，その他の有害事象の種類，発現頻度および重症度は全集団と大きく異ならず，イノツズマブ　オゾガマイシンの安全性プロファイルは日本人集団でも忍容可能であると考える。

B1931022 試験の安全性の結果は，B1931010 試験の安全性の結果と同様であった。

6.3. 結論

再発または難治性 ALL は死亡リスクが高く，有効な治療選択肢が限られており，HSCT が唯一治癒を期待できる治療法である。イノツズマブ　オゾガマイシン群は，治験担当医師が選択した標準化学療法群と比較して CR+CRi 率，MRD 陰性率，DoR，PFS，HSCT 施行率および患者報告アウトカムで改善が認められた。OS で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群と比べて延長した。また，再発または難治性の ALL 患者の治療に対して，イノツズマブ　オゾガマイシンは適切に管理するこ

とで忍容可能な安全性プロファイルを示した。以上のことから，イノツズマブ　オゾガマイシンは，いち早く CR/CRi，MRD 陰性を達成することで，HSCT の実施可能性を高め，治療選択肢の限られた再発または難治性の ALL 患者に新たな治療選択肢を提供できる薬剤であると考える。

7. 参考文献

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.

2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012: Introduction. National Cancer Institute. Bethesda, MD; Apr 2015:101 pages.

3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116(19):3724-34.

4. National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2016.: National Comprehensive Cancer Network; 2016:105 pages.

5. Thomas DA. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. Hematol (Am Soc Hematol Educ Program) 2007:435-43.

6. Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. Sci Rep 2014;4:4227.

7. 厚生労働省　患者調査
Available: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167. 23 January 2017.

8. CancerMPact® Japan, 2010 Kantar Health. Treatment architecture: Japan leukemia, acute lymphocytic. May 2011, v1.1.

9. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukaemia. Mayo Clin Proc 2005;80(11):1517-27.

10. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. Cancer 2010;116(5):1165-76.

11. 大野　竜三. 白血病の病態と分類. In:わかりやすい白血病の話. 日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）

12. 波多　智子. 形態診断・細胞化学的検査・細胞表面形質検査. In:薄井紀子　編　急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:36-42.

13. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. Cancer 2010;116(24):5568-74.

14. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109(8):3189-97.

15. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. Cancer 2008;113(11):3186-91.

16. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006;107(3):1116-23.

17. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. PLoS One 2014;9(1):e85554.

18. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. Cancer 1999;86(7):1216-30.

19. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br J Haematol 2008;142(2):227-37.

20. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2002;20(4):1094-104.

21. Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. Br J Haematol 2009;148(1):80-9.

22. Šálek C, Folber F, Froňková E, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol 2016;96(3):276-84.

23. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood 2015;125(26):3996-4009.

24. Vidriales MB, Pérez JJ, López-Berges MC, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. Blood 2003;101(12):4695-700.

25. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004;103(12):4396-407.

26. Suki S, Kantarjian H, Gandhi V, et al. Fludarabine and cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer 1993;72(7):2155-60.

27. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG2993 study. Blood 2007;109(3):944-50.

28. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia 2007;21(9):1907-14.

29. 矢野 真吾. 再発・難治性 ALL. In:薄井紀子 編 急性リンパ性白血病（ALL）の基礎と臨床. 初版. 大阪府: 医薬ジャーナル社; 2016:180-93.

30. 宮村 耕一, 上田 恭典. 急性リンパ性白血病（成人） 第 2 版. In:日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 編 造血細胞移植ガイドライン第 3 巻. 初版. 東京都: 医薬ジャーナル社; 2014:43-56.

31. Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(1):18-36.e6.

32. Zhang M, Fu H, Lai X, et al. Minimal Residual Disease at First Achievement of Complete Remission Predicts Outcome in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. PLoS One. 2016;11(10):e0163599.

33. Mathisen MS, Kantarjian H, Thomas D, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults: encouraging developments on the way to higher cure rates. Leuk Lymphoma 2013;54(12):2592-600.

34. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 2012;120(10):2032-41.

35. Dinner S, Lee D, Liedtke M. Current therapy and novel agents for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2014;55(8):1715-24.

36. Kantarijian HM, Estey EH, Plunkett W, et al. Phase I-II clinical and pharmacologic studies of high-dose cytosine arabinoside in refractory leukemia. Am J Med 1986;81(3):387-94.

37. Montillo M, Tedeschi A, Centurioni R, et al. Treatment of relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with fludarabine and cytosine arabinoside followed by granulocyte colony-stimulating factor (FLAG-GCSF). Leuk Lymphoma 1997;25(5-6):579-83.

38. Liso V, Specchia G, Capalbo S, et al. Mitoxantrone and continuous infusion of cytosine arabinoside in refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia. Acta Haematol 1992;87(1-2):54-7.

39. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, et al. High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. Blood 1983;62(2):361-9.

40. Advani AS, Gundacker H, Nyatanga N, et al. Response to high dose cytarabine (HIDAC) as first salvage for relapsed acute lymphocytic leukemia in patients receiving HIDAC as initial therapy. Blood 2011;118:Abstr 2594.

41. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol 2005;84(12):792-5.

42. Blincyto® USPI
Available : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125557lbl.pdf. 25 August 2016.

43. Marqibo® USPI
Available : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202497s000lbl.pdf. 25 August 2016.

44. Topp MS, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER). Haematologica 2016;101(Suppl 1):24-5 (Abstr S149).

45. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2015;121(15):2517-28.

46. グリベック®錠　添付文書

47. スプリセル®錠　添付文書

48. アイクルシグ®錠　添付文書

49. Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ. Allogenic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults. Curr Opin Oncol 2012;24(2):182-90.

50. Sapra P, DiJoseph J, Gerber HP. Calicheamicin antibody-drug conjugates and beyond. In: Kratz F, Senter P, Steinhagen H, eds. Drug Delivery in Oncology: From Basic Research to Cancer Therapy. 1st ed.:Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2012:395-410.

51. Piccaluga PP, Arpinati M, Candoni A, et al. Surface antigens analysis reveals significant expression of candidate targets for immunotherapy in adult acute lymphoid leukemia. Leuk Lymphoma 2011;52(2):325-7.

52. Olejniczak SH, Stewart CC, Donohue K, et al. A quantitative exploration of surface antigen expression in common B-cell malignancies using flow cytometry. Immunol Invest 2006;35:93-114.

53. Poe JC, Tedder TF. CD22 and Siglec-G in B cell function and tolerance. Trends Immunol 2012;33(8):413-20.

54. Polson AG, Williams M, Gray AM, et al. Anti-CD22-MCC-DM1: an antibody-drug conjugate with a stable linker for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia 2010;24(9):1566-73.

55. Raponi S, De Propris MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. Leuk Lymphoma 2011;52(6):1098-107.

56. DiJoseph JF, Dougher MM, Armellino DC, et al. Therapeutic potential of CD22-specific antibody-targeted chemotherapy using inotuzumab ozogamicin (CMC-544) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2007;21:2240-5.

57. US Food and Drug Administration. Guidance for Industory: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
Available :http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf. 21 January 2014.

58. US Food and Drug Administration. Guidance for Industory: Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications. October 2001.
Available :http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071323.pdf. 21 January 2014.

59. European Medicines Agency. Guidline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95/Rev.4.
Available :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. 21 January 2014.

60. 厚生労働省　国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日　薬食審査発第 0928010 号）
Available :https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf. 7 March 2017.

61. 厚生労働省　「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について（平成 17 年 11 月 1 日　薬食審査発第 1101001 号）
Available :https://www.pmda.go.jp/files/000206740.pdf. 7 March 2017.

62. 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談（受付番号：#[redacted]）議事録　薬機審長発第[redacted]号　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

63. 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日　医薬品[redacted]相談（受付番号：#[redacted]）議事録　薬機審長発第[redacted]号　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

64. De Vries JF, Zwaan CM, De Bie M, et al. The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. Leukemia 2012;26(2):255-264.

65. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer 2013;119:2728-36.

66. Anonymous. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2007: 22 pages.

67. Anonymous. Guidance for industry: cancer drug and biological products - clinical data in marketing applications. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Oct 2001: 13 pages.

68. Protocol HOVON 100 ALL/EORTC 06083. Clofarabine added to prephase and consolidation therapy in acute lymphoblastic leukemia in adults. A prospective randomized trial. Version 04: 27 March 2014. Retrieved 25 January 2015 from: http://www.hovon.nl/trials/trials-by-type/all.html?getfile=1&studie=69&studieveld=26.

69. Protocol for Medical Research Council Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XII. Joint Trial with Eastern Cooperative Oncology Group 2993 (MRC UKALLXII/ECOG2993). Version 4.1 February 2006. Retrieved 25 January 2015 from: http://www.ctsu.ox.ac.uk/.

70. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 2012;120(9):1868-76.

71. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006;354(2):166-78.

72. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2007;92:612-8.

73. Siegel AB, Goldenberg DM, Cesano A, et al.　CD22-directed monoclonal antibody therapy for lymphoma. Semin Oncol 2003 Aug;30(4):457-64.

74. Jabbour E, O'Brien S, Huang X, et al.　Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. Am J Hematol 2015;90(3):193-6.

75. Royston P, Parmar MKB. The use of Restricted Mean Survival Time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. Stat Med 2011;30:2409-21.

76. Uno H, Claggett B, Tian L, et al. Moving beyond the Hazard Ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. J Clin Oncol 2014;32(22):2380-5.

77. Uno H, Wittes J, Fu H, et al. Alternatives to Hazard Ratios for comparing the efficacy or safety of therapies in noninferiority studies. Ann Intern Med 2015;163(2):127-34.

78. Faderl S, Jain N, O'Brien SM, et al. Inotuzumab ozogamicin (CMC-544) compared to chemotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): a retrospective comparison. J Clin Oncol 2013;31(suppl);Abstr 7095.

79. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2015;50:781-9.

80. Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. Blood 2002;100(6):1977-83.

81. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(1):135-8.

82. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(7):1005-17.

83. Guidance for Industry E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) October 2005 ICH.

84. Shah NN, Stevenson MS, Yuan CM, et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2015;62(6):964-9.

85. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. Ann Endocrinol (Paris) 2010;71(3):132-43.

86. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev 2000;21(2):200-14.

87. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? J Androl 2008;29(5):469-87.

88. Heller CG, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium in man. Recent Prog Horm Res 1964;20:545-75.

89. 神田 善伸. Ph 陰性 ALL に対する造血幹細胞移植の適応. in 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 編 造血細胞移植ガイドライン第 3 巻. 初版. 東京都: 医薬ジャーナル社; 2014 年:96-109.

90. Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J 2016;6(9):e473.

91. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(3):400-9.

92. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R,et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(2):157-68.